

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Прогностическая значимость
соотношения нейтрофилов
и лимфоцитов у больных
метастатическим раком
молочной железы на фоне
терапии эрибулином*

*Клинико-прогностические
особенности
BRCA1/2-ассоциированного рака
молочной железы в зависимости
от типа мутации: сигнальный
механизм эстрогена и опухоли
2-й локализации*

*Уточняющая диагностика
лимфогенных метастазов*

*Прогнозирование результатов
химиоэмболизации*

*Расширение возможностей
скрининга рака шейки матки*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

2

2022/том 18

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

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



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

2^{Том 18}
'22

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2022. Том 18. № 2. 1–128.
Отправлено в печать 12.09.2022
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166.
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13 стр. 16.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гематопатии 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 Генриковна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

2^{VOL.18}
'22

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2022.
Volume 18. No. 2. 1–128.
Submitted: 12.09.2022.
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

MAMMOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

EDITORIAL COUNCIL

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

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Г. Манихас, Л.А. Гор, Э.Э. Топузов, А.С. Оганесян, О.И. Федорова, И.В. Калинин*
Опыт применения интраоперационной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. 14
- В.Е. Карасев, А.Х. Исмагилов*
Влияние психоэмоционального состояния молодых пациенток с онкопатологией молочной железы на метастазирование после реконструктивно-пластических операций. 21
- А.И. Стукань, А.Ю. Горяинова, О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко, Е.Н. Имянитов, С.В. Шаров, З.К. Хачмамук*
Иммунное опухолевое микроокружение и маркеры апоптоза при раке молочной железы у носительниц наследственных мутаций в гене *BRCA1* 29
- А.И. Стукань, А.Ю. Горяинова, Р.А. Мурашко, З.К. Хачмамук, О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко, О.А. Гончарова, Е.Н. Имянитов, В.А. Порханов*
Клинико-прогностические особенности *BRCA1/2*-ассоциированного рака молочной железы в зависимости от типа мутации: сигнальный механизм эстрогена и опухоли второй локализации 40
- А.В. Зюзюкина, В.А. Комиссарова, Н.О. Попова, В.Е. Гольдберг, Р.А. Зуков*
Прогностическая значимость соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у больных метастатическим раком молочной железы на фоне терапии эрибулином. 53

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Ю.А. Белая*
Систематический обзор эффективности маммографического скрининга для женщин в возрасте 40—49 лет 60

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.А. Чекалова, В.С. Кряжева, О.А. Кравец*
Опыт дифференциальной диагностики метастазов в периферических лимфатических узлах при прогрессировании рака шейки матки и рака тела матки путем определения скорости сдвиговой волны 67
- М. Indira, N. Sangeetha, P. Kasi Krishna Raja, A.K. Choudhary, K. Sharma*
A cross sectional study to determine the knowledge and practices of Pap smear test among women 72
- А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Ю.М. Трущук, О.С. Диль, В.И. Чернов, Е.С. Марченко, Т.Л. Чекалкин, В.А. Антипов, С.Э. Красильников*
Оценка репродуктивных результатов и качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии. 77

С О Д Е Р Ж А Н И Е

<i>Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Т.А. Гремян, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова</i> Трансартериальная химиоэмболизация в лечении первичных и рецидивных опухолей малого таза с поражением брюшины: каких результатов ожидать?	86
<i>Н.А. Абдугаффарова</i> Состояние заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан	93
<i>С.В. Хабаров</i> Возможности оппортунистического цервикального скрининга в клинике вспомогательных репродуктивных технологий	102
<i>О.Г. Григорук, Т.А. Москвина, Д.А. Цой, А.С. Степанова, Л.М. Базулина, Е.С. Сигитова, Т.В. Пономарева, В.К. Илинский, Ю.А. Брылева, О.В. Самуйленкова, С.Ю. Бахарев, Е.Э. Пупкова, А.В. Барон, А.В. Федоскина</i> Эндоцервикальные аденокарциномы. Цитологическая, гистологическая и молекулярно-генетическая диагностика	109
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
<i>А.А. Румянцев</i> Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия	120
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	127

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- A.G. Manikhas, L.A. Gor, E.E. Topuzov, A.S. Oganessian, O.I. Fedorova, I.V. Kalinin*
Experience of the usage intraoperative radiation therapy in patients with early breast cancer 14
- V.E. Karasev, A.Kh. Ismagilov*
The influence of the psycho-emotional state of young patients with breast cancer on metastasis after reconstructive plastic surgery 21
- A.I. Stukan, A.Yu. Goryainova, O.Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko, E.N. Imyanitov, S.V. Sharov, Z.K. Khachmamuk*
Tumor immune microenvironment and apoptotic markers in breast cancer patients carrying *BRCA1* gene mutations 30
- A.I. Stukan, A.Yu. Goryainova, R.A. Murashko, Z.K. Khachmamuk, O.Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko, O.A. Goncharova, E.N. Imyanitov, V.A. Porkhanov*
Clinical and prognostic characteristics of *BRCA1/2*-associated breast cancer depending on the type of mutation: estrogen signaling pathway and secondary tumors 41
- A.V. Zyuzukina, V.A. Komissarova, N.O. Popova, V.E. Goldberg, R.A. Zukov*
Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with metastatic breast cancer on the background of eribulin therapy 53

REVIEWS

- Yu.A. Belaya*
Effectiveness of mammography screening for women aged 40–49 60

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- M.A. Chekalova, V.S. Kryazheva, O.A. Kravets*
Experience of differential diagnosis of metastases in peripheral lymph nodes in the progression of cervical cancer and endometrial cancer by determining the shear wave velocity 67
- M. Indira, N. Sangeetha, P. Kasi Krishna Raja, A.K. Choudhary, K. Sharma*
Перекрестное исследование по оценке осведомленности о тесте Папаниколау среди женщин 72
- A.L. Chernyshova, L.A. Kolomiets, Yu.M. Trushchuk, O.S. Dil, V.I. Chernov, E.S. Marchenko, T.L. Chekalkin, V.A. Antipov, S.E. Krasilnikov*
Assessment of reproductive outcomes and quality of life in patients after radical trachelectomy 77

C O N T E N T S

<i>E.A. Zvezdkina, A.G. Kedrova, D.P. Lebedev, T.A. Greyan, D.N. Panchenkov, Yu.A. Stepanova</i>	
Transarterial chemoembolization in the treatment of primary and recurrent pelvic tumors with peritoneal involvement: what results can be expected?	86
<i>N.A. Abdugaffarova</i>	
Status of incidence of cervical cancer in the Republic of Tajikistan	93
<i>S.V. Khabarov</i>	
The possibilities of opportunistic cervical screening in the assisted reproductive technology clinic	102
<i>O.G. Grigoruk, T.A. Moskvina, D.A. Tsoy, A.S. Stepanova, L.M. Bazulina, E.S. Sigitova, T.V. Ponomareva, V.K. Ilinskiy, Yu.A. Bryleva, O.V. Samuylenkova, S.Yu. Bakharev, E.E. Pupkova, A.V. Baron, A.V. Fedoskina</i>	
Endocervical adenocarcinomas. Cytological, histological, and molecular diagnostics	109
REVIEWS	
<i>A.A. Rumyantsev</i>	
Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer	119
INFORMATION FOR AUTHORS	127

Опыт применения интраоперационной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы

А.Г. Манихас^{1,2}, Л.А. Гор², Э.Э. Топузов^{1,3}, А.С. Оганесян¹, О.И. Федорова¹, И.В. Калинин⁴

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3

Контакты: Людмила Андреевна Гор oncologist.gor@gmail.com

Введение. Комплексное лечение рака молочной железы (РМЖ) включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и системное лечение. Раньше все случаи РМЖ лечились с помощью мастэктомии, но благодаря использованию комплексного лечения доля органосохраняющих операций на молочной железе значительно увеличилась. Лучевая терапия играет неотъемлемую роль в лечении раннего РМЖ. Назначение прицельной дозы облучения на ложе первичной опухоли позволяет снизить риск местного рецидива.

Цель исследования – оценить эффективность применения интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) при лечении раннего РМЖ.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» проведено ретроспективное исследование пациенток с РМЖ, которым выполнены органосохраняющие операции с ИОЛТ. Из 352 пациенток, которым были выполнены органосохраняющая операция и ИОЛТ, критериям включения/исключения соответствовали 273. Критериями включения были верифицированный РМЖ, стадия заболевания I–IIA, размер опухоли до 3 см, отсутствие пораженных подмышечных лимфатических узлов по данным ультразвукового исследования, моноцентричный характер роста опухоли. Всем пациенткам выполнена секторальная резекция молочной железы с биопсией сигнальных лимфатических узлов и ИОЛТ.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 59 лет. Для 273 пациенток медиана наблюдения составила 59,1 мес. За этот период отмечено 18 (6,6 %) местных рецидивов заболевания, из них 7 (39 %) пациенток были с люминальным А подтипом РМЖ, 6 (33 %) пациенток с люминальным В, 1 (6 %) пациентка с люминальным В HER2/неу 3+ подтипом РМЖ и 4 (22 %) пациентки с трижды негативным РМЖ. В течение 3 лет наблюдения безрецидивная выживаемость составила 98,5 %, в течение 5 лет – 96,4 %.

Выводы. Использование ИОЛТ при раннем РМЖ является эффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, органосохраняющая операция

Для цитирования: Манихас А.Г., Гор Л.А., Топузов Э.Э. и др. Опыт применения интраоперационной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):14–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-14-20.

Experience of the usage intraoperative radiation therapy in patients with early breast cancer

A.G. Manikhas^{1,2}, L.A. Gor², E.E. Topuzov^{1,3}, A.S. Oganessian¹, O.I. Fedorova¹, I.V. Kalinin⁴

¹City Clinical Oncology Dispensary; 3/5 2-ya Berezovaya Alleya, Saint Petersburg 197022, Russia;

²A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁴City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia

Contacts: Lyudmila Andreevna Gor oncologist.gor@gmail.com

Background. Comprehensive treatment of breast cancer includes surgery, radiation therapy and systemic treatment. Radiation therapy plays an integral role in the treatment of early breast cancer. The appointment of a targeted dose of radiation to the bed of the primary tumor reduces the risk of local recurrence.

Objective: to evaluate the effectiveness of intraoperative radiation therapy in the treatment of early breast cancer.

Materials and methods. A retrospective study was conducted on the basis of the St. Petersburg City Clinical Oncology Center. Patients with organ-preserving surgery and intraoperative radiation therapy were selected. Of the 352 patients, 273 patients met the inclusion/non-inclusion criteria. Inclusion criteria were verified breast cancer, clinical stage I–IIA, tumor size no more than 3 cm, absence of visible axillary lymph nodes and monocentric nature of tumor growth. All patients underwent sectoral resection of the mammary gland with a biopsy of the sentinel lymph nodes and intraoperative radiation therapy.

Results. The mean age of the patients was 59 years. For 273 patients, the median follow-up was 59.1 months. During this period, 18 (6.6 %) local recurrences of the disease were noted, of which 7 (39 %) patients with luminal A, 6 (33 %) patients with luminal B, 1 (6 %) patient with luminal B HER2/neu 3+, and 4 (22 %) patients with triple negative breast cancer. Within 3 years of follow-up, recurrence-free survival was 98.5 %, within 5 years – 96.4 %.

Conclusion. The use of intraoperative radiation therapy for early breast cancer is an effective and safe treatment method.

Key words: breast cancer, intraoperative radiation therapy, breast-conserving surgery

For citation: Manikhas A.G., Gor L.A., Topuzov E.E. et al. Experience of the usage intraoperative radiation therapy in patients with early breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):14–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-14-20.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью среди женщин. Только в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 млн случаев данного заболевания в мире. В 2020 г. примерно 600 тыс. женщин умерли от этой болезни [1]. Однако если заболевание выявляется на ранних стадиях (I–II), лечение РМЖ может быть очень эффективным. Комплексное лечение, как правило, включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и системное лечение. Раньше все случаи РМЖ лечились с помощью мастэктомии, но благодаря использованию комплексного лечения доля органосохраняющих операций (ОСО) на молочной железе значительно увеличилась. Лучевая терапия играет неотъемлемую роль в лечении раннего РМЖ. На сегодняшний день имеются данные, убедительно доказывающие, что послеоперационная лучевая терапия снижает риск рецидива и увеличивает общую выживаемость [2]. Целью лучевой терапии является уничтожение остаточных опухолевых клеток и минимизация повреждения нормальных тканей. Благодаря 3D-моделированию и тщательному планированию зоны облучения с использованием компьютерной томографии данный вид лечения становится более безопасным [3]. Однако имеются данные, что наиболее часто местные рецидивы возникают в том же квадранте молочной железы, где находилась первичная опухоль, который называют индексным квадрантом [4]. В связи с этим возникает интерес к индексному квадранту молочной железы и назначению дополнительной дозы облучения на ложе первичной опухоли.

Существует несколько крупных рандомизированных исследований по изучению интраоперационной

лучевой терапии (ИОЛТ). Крупнейшее из них – TARGIT A, в которое были включены 2298 пациентов (предпатологический этап). 1140 были рандомизированы в группу TARGIT-ИОЛТ, 1158 – в группу дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). При 5-летнем полном наблюдении риск местного рецидива составлял 2,11 % для TARGIT-ИОЛТ по сравнению с 0,95 % для ДЛТ. При долгосрочном наблюдении (медиана 8,6 года) не было обнаружено статистически значимых различий для локальной безрецидивной выживаемости [5, 6].

Еще одно крупное исследование с использованием электронов на линейных ускорителях – ELIOT, в которое было включено 1305 пациентов. 654 пациентам была назначена ДЛТ, 651 пациенту была проведена ИОЛТ с использованием электронов (intraoperative radiation therapy with electrons, ELIOT). При 15-летнем анализе в группе ELIOT показатель частоты местных рецидивов составил 12,6 %, в группе ДЛТ – 2,4 %. Общая выживаемость при 15-летнем наблюдении составила 83,4 % в группе ELIOT и 82,4 % в группе ДЛТ [7].

Не менее интересно исследование TARGIT-E с адаптированным под ИОЛТ дизайном, в котором была оценена эффективность ИОЛТ у пожилых пациентов с ранним РМЖ, и в которое было включено 474 пациента. После периода наблюдения 3,25 года выявлено 4 ипсилатеральных рецидива. В результате местная безрецидивная выживаемость составила 98,5 % через 5 лет [8].

Учитывая неоднозначные результаты данных исследований, врачи-онкологи и радиологи довольно скептически относятся к использованию этой методики. Несмотря на большое количество исследований в этой области, четкие критерии отбора пациентов для

проведения данной методики до сих пор не описаны, так же как и оценка влияния биологических подтипов РМЖ на риск местного рецидива после ИОЛТ.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения ИОЛТ при лечении раннего РМЖ.

Материалы и методы

На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» проведено ретроспективное исследование с включением пациенток с РМЖ, которым были выполнены ОСО с ИОЛТ. Все пациентки находились под наблюдением с 2012 по 2019 г. в 1-м онкологическом (онкомаммологическом) отделении. Из 352 пациенток, которым были выполнены ОСО и ИОЛТ, критериям включения/исключения соответствовали 273.

Основными критериями включения являлись гистологически и иммуногистохимически верифицированный РМЖ, стадия заболевания I–IIA (T1–2N0M0), размер опухоли до 3 см, отсутствие пораженных подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Критерии исключения: беременность, РМЖ с поражением кожи или грудной стенки, наличие отдаленных метастазов, мультицентричный/мультифокальный характер роста опухоли. До госпитализации всем пациенткам проводились обследования: маммография в 2 проекциях, УЗИ молочных желез и региональных ЛУ, трепанобиопсия опухоли молочной железы с гистологическим, иммуногистохимическим исследованием, компьютерной томографией или рентгенографией органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфия. Всем пациенткам в качестве 1-го этапа комплексного лечения планировалось проведение оперативного вмешательства в объеме секторальной резекции молочной железы с биопсией сигнальных ЛУ и ИОЛТ. ИОЛТ выполнялась с использованием мобильного линейного ускорителя INTRABEAM (Carl Zeiss, Германия). INTRABEAM — это мобильный рентгеновский генератор, позволяющий изотропно распределять дозу облучения вокруг острия дрейфовой трубки. С помощью сферических аппликаторов облучаемую ткань держат на фиксированном расстоянии от источника, чтобы обеспечить более равномерное распределение дозы. Аппликаторы существуют в различных размерах от 1,5 до 5,0 см. Кончик трубки расположен точно в эпицентре сферического полимерного аппликатора, размер которого выбирается так, чтобы он соответствовал размерам иссеченных тканей после секторальной резекции молочной железы. Используя этот метод, ложе опухоли облучают до биологически эффективной дозы (20 Гр на ткань, контактирующую с аппликатором), которая быстро затухает на расстоянии нескольких сантиметров.

На дооперационном этапе всем пациенткам выполнялась разметка опухоли под контролем УЗИ. Проекция опухоли на кожу была отмечена маркером. При невозможности разметки опухоли под контролем УЗИ пациентке устанавливался локализационный крючок в ложе опухоли при помощи рентгенографии. Далее выполнялась секторальная резекция молочной железы в пределах здоровых тканей со срочным гистологическим исследованием краев резекции. Чистыми краями считалось расстояние от опухоли более 2 мм. Только в случае достижения чистых краев резекции выполнялся сеанс ИОЛТ на аппарате INTRABEAM. Следующим этапом выполнялось наложение кисетного шва по периметру раны без кожных краев для более прецизионного контакта ложа опухоли с аппликатором. Затем выполнялся гемостаз, который является важным этапом операции, так как даже незначительное кровотечение во время сеанса лучевой терапии может привести к неравномерному распределению лучевой дозы на ткани. Далее выполнялись измерение длины полости раны с целью подбора аппликатора, обшивание краев раны кисетным швом и его затягивание для создания максимально интимного прилегания поля облучения и поверхности аппликатора. Для предотвращения лучевых ожогов кожи края отводились лигатурами и марлевыми турундами. До начала сеанса ИОЛТ рана экранировалась снаружи. Длительность облучения составляла 19–40 мин в зависимости от размера аппликатора, однократная подводимая доза — 20 Гр. Дальнейшее лечение планировалось в зависимости от окончательной стадии заболевания и иммуногистохимического статуса опухоли.

Статистический анализ. Статистические расчеты проводили в Jupyter (Python v. 3.7.12). Данные оценивали на нормальность распределения при помощи квантильных графиков (пакет *pingouin*). Для количественных данных рассчитывали медиану и интерквартильную широту (с учетом характера распределения данных). Анализ выживаемости проводили при помощи метода Каплана–Мейера (пакет *lifelines*). Поиск статистически значимых различий между кривыми выполняли при помощи *log-rank*-критерия. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 59 лет (интерквартильная широта — от 50 до 66 лет). Минимальный возраст составил 30 лет, максимальный возраст — 83 года. Для 273 пациенток медиана наблюдения составила 59,1 мес (интерквартильная широта — от 43,7 до 80,7 мес), минимальный срок наблюдения — 0,6 мес, максимальный срок наблюдения — 110,4 мес. Распределение пациенток по стадиям и биологическому подтипу РМЖ представлено в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Распределение пациенток по молекулярному подтипу опухоли, $n = 273$ **Table 1.** Distribution of patients by their molecular subtype of the tumor, $n = 273$

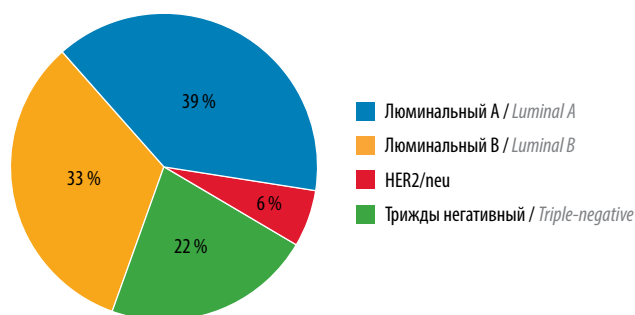
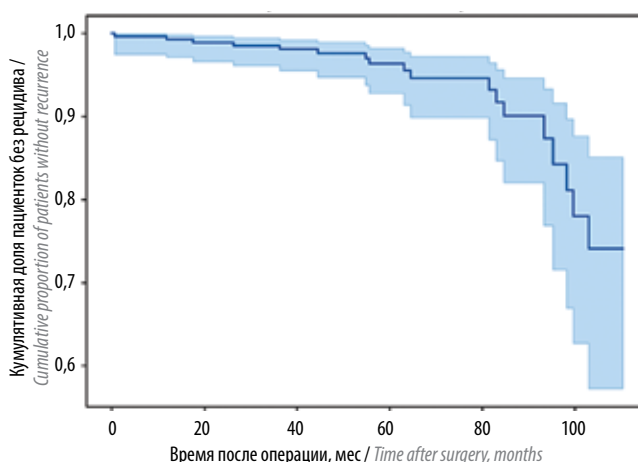
Молекулярный подтип Molecular subtype	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
Люминальный А Luminal A	145	53
Люминальный В (HER2/неу-отрицательный) Luminal B (HER2/neu-negative)	90	33
Люминальный В (HER2/неу-положительный) Luminal B (HER2/neu-positive)	4	1,5
HER2/неу-положительный HER2/neu-positive	5	2
Трижды негативный Triple-negative	29	10,5

Таблица 2. Распределение пациенток по стадии заболевания, $n = 273$ **Table 2.** Distribution of patients by their disease stage, $n = 273$

Стадия заболевания Disease stage	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
I	189	69,3
IIA	72	26,3
IIIB	11	4,0
IIIA	1	0,4

За этот период было отмечено 18 (6,6 %) местных рецидивов заболевания, из них 7 (39 %) пациенток были с люминальным А РМЖ, 6 (33 %) — с люминальным В, 1 (6 %) пациентка — с люминальным В HER2/неу 3+ и 4 (22 %) пациентки — с трижды негативным РМЖ (рис. 1); минимальный срок от хирургического лечения до рецидива заболевания составил 6 мес (люминальный В HER2/неу 3+). 16 пациенток из 18 не получали ДЛТ после ИОЛТ.

Число сигнальных ЛУ при биопсии сигнальных ЛУ составило от 1 до 10 (в среднем — 3). В ходе операции у 33 (11 %) пациенток было выявлено метастатическое поражение аксиллярных ЛУ, из них у 12 (4 %) была выполнена подмышечная лимфодиссекция, у 21 (7 %) пациентки было решено воздержаться от подмышечной лимфаденэктомии (это были пациентки с микрометастазами или с 1 макрометастазом в сигнальных ЛУ при

**Рис. 1.** Распределение пациенток с рецидивами в зависимости от подтипа опухоли по данным иммуногистохимического исследования**Fig. 1.** Distribution of patients with recurrent disease depending on their tumor molecular subtype (immunohistochemical examination)**Рис. 2.** Кривая безрецидивной выживаемости для всех больных, построенная по методу Каплана—Мейера**Fig. 2.** Kaplan—Meier relapse-free survival curve for all patients

общем числе удаленных лимфатических узлов 3 и более, из них у 2 пациенток (трижды негативный РМЖ и люминальный А) диагностировано прогрессирование заболевания). Также отмечено суммарно 9 (3 %) случаев прогрессирования заболевания: 6 (2 %) случаев с люминальным А раком, 2 (0,7 %) случая с люминальным В и 1 (0,3 %) случай с трижды негативным РМЖ. У 3 из них опухоль была III степени злокачественности. По степени дифференцировки опухоли пациентки распределились следующим образом: высокая степень дифференцировки (G_1) — 53 пациентки, умеренная (G_2) — 187, низкая (G_3) — 33; локальные рецидивы были выявлены у 3 больных с низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3) (частота рецидива в данной группе составила 9 %) и у 15 больных с умеренной степенью дифференцировки (частота рецидива в данной группе — 8 %). У пациенток в группе опухолей высокой степени дифференцировки (G_1) ни одного рецидива выявлено не было. Медиана продолжительности госпитализации составила 16 дней (интерквартильная широта — от 14 до 21 дня). На рис. 2 отражена

безрецидивная выживаемость больных, которым было проведено оперативное вмешательство. В течение 3 лет наблюдения безрецидивная выживаемость составила 98,5 %, в течение 5 лет — 96,4 %.

Послеоперационных осложнений, связанных с ИОЛТ, со стороны раны выявлено не было, отмечалось только формирование сером, требующих эвакуации. Данное осложнение отмечается и при ОСО без ИОЛТ. Косметические результаты оценивались по глобальной косметической шкале. Из них превосходные косметические результаты отмечены у 142 (52 %) пациенток, хорошие — у 115 (42 %), удовлетворительные — у 14 (5,3 %), плохие — у 2 (0,7 %).

После 1-го этапа лечения следовала адъювантная терапия в виде системного лечения и ДЛТ. Адъювантную гормональную терапию получили 165 пациенток, гормональную терапию с химиотерапией — 19, химиотерапию/таргетную терапию — 81 пациентка. ДЛТ и ИОЛТ выполнены 55 пациенткам, ИОЛТ — 218.

За период наблюдения было отмечено 4 (1 %) случая смерти: 2 от прогрессирования заболевания (люминальный А РМЖ) и 2 от сопутствующей патологии.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали онкологическую безопасность использования ИОЛТ. Полученные нами данные схожи с данными проведенных ранее исследований TARGIT и ELIOT, в которых не было обнаружено статистически значимых различий для безрецидивной и общей выживаемости пациентов в группах ИОЛТ и ДЛТ [5–11]. Данное лечение имеет преимущества для пациента, такие как быстрота и удобство проведения процедуры, снижение затрат на поездки и личные расходы, улучшение качества жизни и меньшее количество побочных эффектов. Не менее значимо и то, что здоровые ткани получают гораздо меньшую дозу облучения, а окружающие органы не уменьшают свою функциональность [12–15]. Также, если обратить внимание на исследования и метаанализы, посвященные изучению риска развития локального рецидива при ОСО [3], можно отметить схожую частоту рецидивов в исследуемых группах ОСО + ДЛТ и нашей группе ОСО + ИОЛТ. Так, согласно систематическому обзору и метаанализу М. Clarke и соавт. [16], в котором была собрана информация о 42 тыс. женщин из 78 рандомизированных исследований (ОСО + ДЛТ и только хирургическое лечение), 5-летний риск местного рецидива составил 7 % по сравнению с 26 % в контрольной группе (только хирургическое лечение). Некоторые авторы счита-

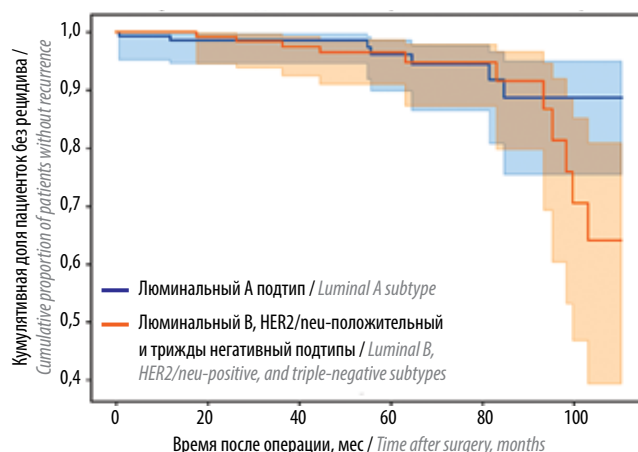


Рис. 3. Кривая безрецидивной выживаемости больных с различными подтипами рака молочной железы, построенная по методу Каплана—Мейера

Fig. 3. Kaplan—Meier relapse-free survival curves for patients with different molecular subtypes of breast cancer

ют, что ИОЛТ больше подходит для лечения благоприятных подтипов РМЖ [17], таких как люминальный А подтип, однако нами была оценена безрецидивная выживаемость для пациенток с разными биологическими подтипами РМЖ, и статистический анализ показал, что между группами с люминальным А подтипом и другими подтипами РМЖ (люминальным В, трижды негативным, HER2/неу-положительным) не было статистически значимой разницы по частоте возникновения рецидивов ($p = 0,34$) (рис. 3). Однако наше исследование имеет ряд недостатков анализируемой группы, таких как недостаточно большие выборки по различным подтипам РМЖ, что снижает убедительность наших выводов о связи рецидивов с биологическими подтипами.

Также было отмечено, что в группе пациенток с низкой степенью дифференцировки опухоли (G_3) частота рецидива выше, чем в других группах. Возможно, при отборе пациенток для этой методики стоит уделять внимание данному фактору.

Выводы

Применение ИОЛТ при раннем РМЖ является эффективным и безопасным методом лечения. Статистический анализ нашего исследования показал, что при применении ИОЛТ 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 96 %, что сопоставимо с результатами крупных рандомизированных исследований, таким образом, ИОЛТ не уступает ДЛТ по безопасности, эффективности и качеству жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак молочной железы. Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. [Breast cancer. World Health. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Руководство по органосохраняющему лечению рака молочной железы. СПб.: Аграф, 2015. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Manikhas A.G. Guideline for organ-sparing treatment of breast cancer. Saint Petersburg: Agraph, 2015. (In Russ.)].
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Darby S., McGale P. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
4. Smith B.D., Bellon J., Blitzblau R. et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):145–52. DOI: 10.1016/j.prro.2018.01.012.
5. Vaidya J., Bultsara M., Baum M. et al. Long-term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT – A randomised clinical trial. *BMJ* 2020;370:m2836. DOI: 10.1136/bmj.m2836.
6. Vaidya J., Wenz F., Bultsara M. et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT – A randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):603–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9.
7. Orecchia R., Veronesi U., Maisonneuve P. et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):597–608. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2.
8. Neumaier C., Sperk E., Welzel G. et al. TARGIT E (Iderly): Prospective phase II trial of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer* 2012;12:171. DOI: 10.1186/1471-2407-12-171.
9. Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С. и др. Обоснование метода комплексного лечения локализованного рака молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии после неoadъювантной системной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов. *Вопросы онкологии* 2016;62(6):767–74. [Manikhas A.G., Grinev I.A., Oganessian A.S. et al. Rationale for comprehensive treatment for local breast cancer using intraoperative radiation therapy after neoadjuvant systemic chemotherapy and sentinel lymph node biopsy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2016;62(6):767–74. (In Russ.)].
10. Манихас А.Г., Оганесян А.С., Скворцов В.А. и др. Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. *Уральский медицинский журнал* 2014;116(2):23–9. [Manikhas A.G., Oganessian A.S., Skvortsov V.A. et al. Current aspects of intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2014;116(2):23–9. (In Russ.)].
11. Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С. и др. Органосохраняющее лечение рака молочной железы с интраоперационной лучевой терапией. *Врач-аспирант* 2016;4(77):15–21. [Manikhas A.G., Grinev I.A., Oganessian A.S. et al. Organ-sparing treatment for breast cancer using intraoperative radiation therapy. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor* 2016;4(77):15–21. (In Russ.)].
12. Coombs N., Coombs J., Vaidya U. et al. Environmental and social benefits of the targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. *BMJ Open* 2016;6(5):e010703. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010703.
13. Andersen K., Gärtner R., Kroman N., Flyger H. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: a randomized trial. *Breast* 2012;21(1):46–9. DOI: 10.1016/j.breast.2011.07.011.
14. Welzel G., Boch A., Sperk E. et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013;8:9. DOI: 10.1186/1748-717X-8-9.
15. Keshtgar M., Williams N., Bultsara M. et al. Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(3):519–25. DOI: 10.1007/s10549-013-2641-8.
16. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
17. Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А. и др. Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2021;17(3):16–23. [Chumachenko I.S., Murashko R.A., Keshabyan A.A. et al. Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(3):16–23. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.

Вклад авторов

А.Г. Манихас: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации;

Л.А. Гор: получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Э.Э. Топузов: разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации;

А.С. Оганесян, О.И. Федорова: сбор данных;

И.В. Калинин: статистический анализ данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.G. Manikhas: developing the study design, performing data analysis and interpretation, approving the final version of the manuscript before its submission;

L.A. Gor: performing data collection, interpretation, and analysis, writing the article, reviewing relevant articles;
E.E. Topuzov: developing the study design, approving the final version of the manuscript before its submission;
A.S. Oganessian, O.I. Fedorova: performing data collection;
I.V. Kalinin: performing data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.А. Гор / L.A. Gor: <https://orcid.org/0000-0001-6404-4051>

А.Г. Манихас / A.G. Manikhas: <https://orcid.org/0000-0001-9616-6635>

Э.Э. Топузов / E.E. Topuzov: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>

И.В. Калинин / I.V. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-8297-1529>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова». Все пациентки подписали информированное согласие на использование своих персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to the use of their personal data.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-21-28



Влияние психоэмоционального состояния молодых пациенток с онкопатологией молочной железы на метастазирование после реконструктивно-пластических операций

В.Е. Карасев^{1, 2}, А.Х. Исмагилов³

¹Кафедра онкологии с курсом лучевой терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

²БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11

Контакты: Владимир Евгеньевич Карасев kobra919@yandex.ru

Для выявления особенностей метастазов рака молочной железы и оценки стресса после реконструктивных операций у молодых пациенток проводили обследование, анкетирование по HADS и определение уровня кортизола. Показано, что на появление метастазов может влиять уровень тревоги и депрессии. Проведение операций по реконструкции молочной железы за счет улучшения психоэмоционального состояния снижает риск метастазирования.

Ключевые слова: метастазы, рак молочной железы, реконструкция молочной железы, маммопластика, тревога, депрессия

Для цитирования: Карасев В.Е., Исмагилов А.Х. Влияние психоэмоционального состояния молодых пациенток с онкопатологией молочной железы на метастазирование после реконструктивно-пластических операций. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):21–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-21-28

The influence of the psycho-emotional state of young patients with breast cancer on metastasis after reconstructive plastic surgery

V.E. Karasev^{1, 2}, A.Kh. Ismagilov³

¹Department of Oncology with a Course of Radiation Therapy, Omsk State Medical University; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

²Clinical Oncology Dispensary; 9 build. 1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

³Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Vladimir Evgenyevich Karasev kobra919@yandex.ru

To identify the features of breast cancer metastases and assess stress after reconstructive operations, young patients were examined, surveyed for HADS and determined cortisol levels. It has been shown that the appearance of metastases can be influenced by the level of anxiety and depression. Performing breast reconstruction operations by improving the psycho-emotional state reduces the risk of metastasis.

Key words: metastases, breast cancer, breast reconstruction surgery, mastoplastic, anxiety, depression

For citation: Karasev V.E., Ismagilov A.Kh. The influence of the psycho-emotional state of young patients with breast cancer on metastasis after reconstructive plastic surgery. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):21–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-21-28

Введение

Смертность по отношению к заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) является очень высокой и остается серьезной проблемой в России. В 2019 г. данный показатель составил 31 % от числа вновь выявленных случаев заболевания, что свидетельствует о том, что ежегодно умирает примерно 1/3 от общего числа женщин, впервые заболевших РМЖ. Главной причиной смерти является метастазирование [1–3]. По данным литературы, у 20–40 % женщин после постановки диагноза и лечения первичной опухоли могут развиваться метастазы [4, 5]. У 10,3 % больных прогрессирование заболевания со смертельным исходом наблюдается в течение 1-го года после установки диагноза [4]. Средняя продолжительность жизни пациенток с метастатическим РМЖ составляет 2,0–3,5 года, только 27–40 % пациенток живут 5 лет, и лишь 10 % пациенток живут 10 лет и более [2]. Нередко метастазы развиваются спустя десятилетия после обнаружения первичной опухоли [3].

Исследователи отмечают, что клиническое течение метастатического РМЖ отличается вариабельностью проявлений. У одних пациенток наблюдается быстрое прогрессирование болезни с поражением жизненно важных органов и наступлением в короткие сроки летального исхода. У других отмечается медленное прогрессирование с длительными периодами стабилизации метастатического процесса, такие пациентки могут жить годами без проведения активного лечения [6].

В большинстве случаев метастатический РМЖ при данной патологии неизлечим, основным методом воздействия на отдаленные метастазы является системная цитостатическая терапия. Прогрессирование заболевания с развитием метастазов — основная причина гибели больных РМЖ [2, 7], в связи с этим актуален поиск предикторов агрессивного течения заболевания. По данным литературы, основными факторами неблагоприятного течения болезни являются молодой возраст, степень злокачественности опухоли, размер опухолевого узла, поражение лимфатических узлов, наличие неблагоприятных подтипов опухоли, гормональных нарушений [6, 8].

В настоящее время широко исследуется роль стресса при различных заболеваниях, и все чаще стресс признается фактором риска возникновения и прогрессирования рака. В основе данных механизмов могут лежать нарушение обмена веществ и усиление воспаления при хроническом стрессе, что препятствует сохранению гомеостаза и повышает восприимчивость организма к раку. Хронический стресс также стимулирует образование опухолевых иммуносупрессивных клеток и снижает цитотоксичность клеточного иммунитета, что способствует лимфатическому и гематогенному метастазированию. Развитие у пациенток депрессии приводит к усугублению соматических

симптомов, снижает общее функционирование и приверженность рекомендуемой терапии [9–12].

Цель исследования — изучение частоты, локализации и сроков возникновения отдаленных метастазов после различных типов оперативного лечения РМЖ в зависимости от психоэмоционального состояния пациенток для разработки мер профилактики прогрессирования болезни.

Материалы и методы

Для достижения цели было обследовано и пролечено 353 пациентки с односторонним инфильтрирующим протоковым РМЖ (люминального типа А) в возрасте 18–40 лет (преобладали женщины в возрасте 31–35 лет). Доли пациенток с I, IА, IВ, IIIА стадиями были в группах сопоставимы (табл. 1). У всех женщин отсутствовали факторы, существенно влияющие на гормональный фон, а также признаки острых заболеваний, обострения или декомпенсации хронических и/или воспалительных заболеваний на момент начала исследования и момент обследования на протяжении 5 лет наблюдений.

Все пациентки в зависимости от вида оперативного лечения были разделены на 3 группы: группа I ($n = 141$) — радикальная мастэктомия; группа II ($n = 133$) — радикальная мастэктомия с одномоментной двухэтапной пластикой молочных желез; группа III ($n = 79$) — радикальная мастэктомия с отсроченной двухэтапной пластикой молочных желез. Текстурированные имплантаты установлены 76 (57,1 %) пациенткам в группе II и 40 (50,6 %) пациенткам в группе III, имплантаты с полиуретановым покрытием — 57 (42,9 %) и 39 (49,4 %) пациенткам соответственно.

Таблица 1. Распределение пациенток по группам в зависимости от стадии рака молочной железы на момент начала исследования, n (%)

Table 1. Distribution of patients by group based on breast cancer stage at study start, n (%)

Стадия рака молочной железы Breast cancer stage	Число пациентов Number of patients			Всего ($n = 353$) Total ($n = 353$)
	Группа I Group I ($n = 141$)	Группа II Group II ($n = 133$)	Группа III Group III ($n = 79$)	
I	43 (30,5)	41 (30,8)	21 (26,6)	105 (29,7)
IА	35 (24,8)	32 (24,1)	19 (24,1)	86 (24,4)
IВ	34 (24,1)	30 (22,5)	22 (27,8)	86 (24,4)
IIIА	29 (20,6)	30 (22,5)	17 (21,5)	76 (21,5)

С учетом типа опухоли всем пациенткам проводилось комплексное лечение: при I и IА стадиях рака оперативное лечение дополняли гормонотерапией, при IВ — гормонотерапией и лучевой терапией.

Женщинам с IIIA стадией (T3N1M0 и T2N2M0) проводили хирургическое лечение, гормонотерапию, лучевую и химиотерапию. На протяжении 5 лет осуществляли динамическое наблюдение за пациентками. Учитывая, что метастатическое поражение наиболее типично для костей, печени, легких и мозга [2, 5, 9], при опросе обращали внимание на жалобы пациенток на боль в области позвоночника, таза, крупных суставов, слабость в нижних конечностях, нарушение мочеиспускания и дефекации, головную боль, головокружение, нарушение зрения, кашель, одышку, повышенную утомляемость, снижение массы тела, боль в правом подреберье. Всем женщинам проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, по показаниям — магнитно-резонансную томографию головного мозга, позвоночника и суставов.

Оценку психоэмоционального состояния проводили по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), оценку уровня кортизола в сыворотке крови как маркера стресса — на автоматическом анализаторе Architect 2000 (Abbott, США), Immulite 2000 (Siemens, Германия) с помощью иммунохемилюминесцентного метода. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Анализируемые статистические гипотезы считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При динамическом наблюдении за пациентками установлено, что в течение 1-го года после операции отдаленные метастазы заболевания были обнаружены у 4 пациенток (1,1 % от общего числа пациенток): у 2 пациенток из группы I, 1 пациентки из группы II и 1 пациентки из группы III (рис. 1). В течение 2-го года после операции зарегистрировано 8 новых случаев метастазирования (2,3 % от общего числа пациенток): у 5 пациенток из группы I, 2 пациенток из группы II и 1 пациентки из группы III.

В течение 3-го года в группе I отмечалось 11 случаев метастазирования, а в группах II и III — 5 и 2 случая соответственно, что в целом составляет 18 случаев, или 5,1 % от общего числа пролеченных пациенток. В течение 4-го года метастазы выявлены у 19 (5,4 %) пациенток: у 10 в группе I, у 5 в группе II и у 4 в группе III. На 5-м году наблюдения зафиксировано наибольшее количество отдаленных метастазов — 25 случаев (7,1 % от общего числа пролеченных): 13 в группе I, 7 в груп-

пе II и 5 в группе III. В целом за весь период исследования метастазирование зафиксировано у 74 (21 %) пациенток: 41 случай в группе I, 20 случаев в группе II и 13 случаев в группе III (см. рис. 1). Таким образом, у пациенток I группы метастазирование заболевания развивалось в 1,94 раза чаще по сравнению с пациентками группы II ($p = 0,008$) и в 1,76 раза чаще по сравнению с пациентками группы III ($p = 0,049$). Выявлена корреляционная связь средней степени между частотой метастазирования и видом хирургического лечения ($G = 0,52$; $p = 0,0007$); показано, что проведение реконструктивных операций не увеличивает риск развития отдаленных метастазов.

При анализе локализации метастатического процесса выявлено, что метастазы, возникшие в первые 3 года наблюдения, поражали костную систему, на 4-м году зарегистрировано 4 случая поражения легких, на 5-м году — 5 случаев поражения легких, 2 случая поражения печени и 1 случай поражения головного мозга (рис. 2). Установлено, что подавляющее большинство метастазов развилось у женщин с IIIA стадией рака, лишь в 2 случаях обнаружены метастазы у пациенток с IIA стадией в группе I и у 12 пациенток с IIB стадией (6 в группе I, 4 в группе II и 2 в группе III). Установлена корреляционная связь сильной степени между стадией РМЖ и метастатическим поражением ($G = 0,76$; $p = 0,02$). Не выявлено взаимосвязи между видом оперативного вмешательства и локализацией метастазов, а также между локализацией метастазов и типом имплантатов.

В целом показатель эффективности лечения в отношении развития отдаленных метастазов в группе I

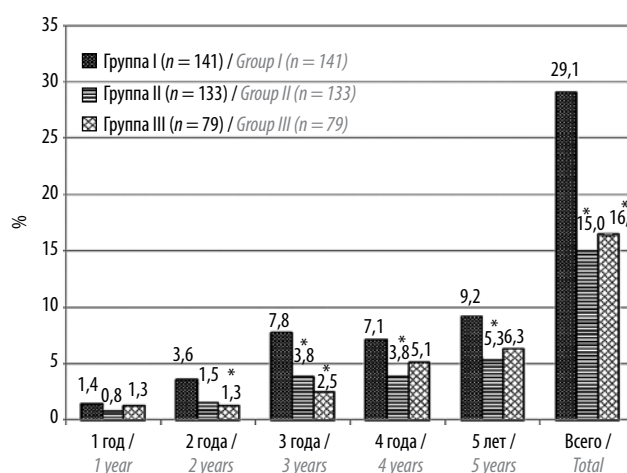


Рис. 1. Частота развития отдаленных метастазов в послеоперационном периоде в зависимости от хирургического вмешательства.

*наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, $p < 0,05$, критерий χ^2 и двусторонний критерий Фишера

Fig. 1. Frequency of development of distant metastases in the postoperative period depending on the surgical intervention.

*presence of statistically significant differences compared to group I, $p < 0.05$, test χ^2 also Fischer's two-sided test

составил 41,8 %, в группе II – на 61,7 % ($p = 0,0004$) выше – 69,9 %, а в группе III – на 60,5 % ($p = 0,00036$) выше – 67,1 %. Статистически значимых различий между группами II и III не установлено. Также не отмечалось закономерностей между типом имплантата и локализацией метастазов, однако среди всех случаев метастазирования после реконструктивных операций 54,5 % приходились на текстурированные имплантаты и 45,5 % – на полиуретановые.

Кроме того, выявлено, что метастазы чаще развиваются у пациенток с очень высоким либо крайне низким уровнем кортизола, о чем свидетельствуют результаты корреляционного анализа ($G = 0,24$; $p = 0,041$). Так, при анализе уровня кортизола до оперативного

лечения установлено, что у всех пациенток он был повышен, статистически значимо между группами не отличался и составлял в среднем $686,6 \pm 31,8$ нмоль/л. Однако наблюдались отличия в зависимости от стадии опухолевого процесса: наиболее высокий уровень кортизола регистрировался у женщин с IIIA стадией РМЖ: на 7,7 % по сравнению с уровнем у пациенток с I стадией ($p = 0,087$), на 5,1 % по сравнению с уровнем у пациенток с ПА стадией ($p = 0,32$), на 0,8 % по сравнению с уровнем у пациенток с IIВ стадией ($p = 0,96$). Выявлена слабая корреляционная связь между уровнем кортизола на дооперационном этапе и стадией опухолевого процесса ($G = 0,23$; $p = 0,038$). На протяжении 5-летнего наблюдения у пациенток отмечалось снижение уровня кортизола в крови, однако в разных группах по-разному (табл. 2). У пациенток, перенесших только радикальную мастэктомию, уровень кортизола снизился на 84 % ($p = 0,000001$) от дооперационного уровня, у пациенток с одномоментной маммопластикой – на 53,8 % ($p = 0,00001$), у пациенток с отсроченной маммопластикой – на 54,8 % ($p = 0,000001$). Таким образом, через 5 лет после операции в крови пациенток I группы выявлялся наименьший уровень кортизола: на 63,3 % относительно группы II ($p = 0,00001$) и на 63,2 % относительно группы III ($p = 0,00001$), что свидетельствует о срыве механизмов адаптации на фоне сохраняющегося стресса у женщин, перенесших радикальную мастэктомию без реконструкции молочных желез. В группах II и III метастазирование отмечалось у женщин с повышенным уровнем кортизола: на 18,9 % ($p = 0,048$) и 19,2 % ($p = 0,049$) соответственно по сравнению с пациентками без отдаленных метастазов. Между выполнением реконструктивной операции и уровнем кортизола установлена корреляционная связь сильной степени ($G = 0,86$; $p = 0,002$),

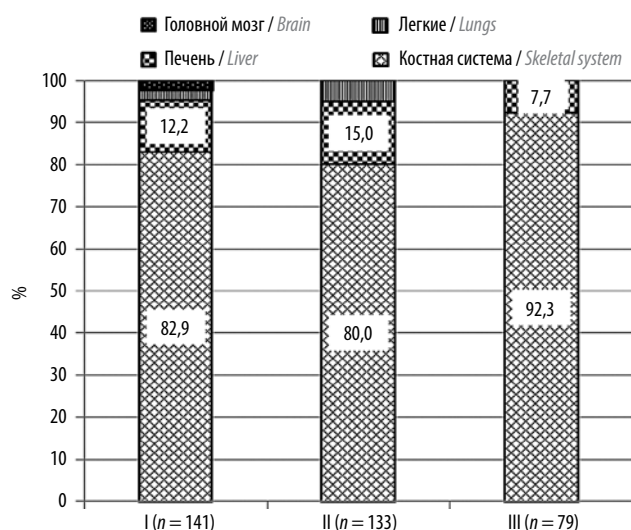


Рис. 2. Локализация отдаленных метастазов по группам (частота от общего количества метастазов в группе)

Fig. 2. Localization of distant metastases by group (frequency of the total number of metastases in the group)

Таблица 2. Уровень кортизола в крови в зависимости от вида хирургического вмешательства, нмоль/л, $M \pm \sigma$

Table 2. Blood cortisol level depending on the type of surgery, nmol/L, $M \pm \sigma$

Срок исследования Research term	Группа I (n = 141) Group I (n = 141)	Группа II (n = 133) Group II (n = 133)	Группа III (n = 79) Group III (n = 79)
До операции Before surgery	707,3 ± 32,9	669,3 ± 24,5	683,3 ± 31,2
6 мес после операции 6 months after surgery	268,3 ± 30,8#	379,3 ± 26,0*#	381,5 ± 29,4*#
1 год после операции 1 year after surgery	131 ± 38,5#	312,3 ± 32,3*	325 ± 33,4*
5 лет после операции 5 years after surgery	113,5 ± 42,1	309,5 ± 33,4*	308,5 ± 30,4*

*Наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок; #наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для зависимых выборок.

*The presence of statistically significant differences compared with group I, $p < 0.05$, Student's t -test for independent samples; #the presence of statistically significant differences compared to the previous observation period, $p < 0.05$, Student's t -test for dependent samples.

в то же время статистически значимых отличий между подгруппами в зависимости от стадии РМЖ к концу наблюдения выявлено не было.

При оценке психоэмоционального состояния установлено, что во всех группах до операции пациентки испытывали клинически значимую тревогу, при этом уровень тревоги в группе I был в 2,25 раза ($p = 0,000015$) выше показателя в группе II и в 1,6 раза ($p = 0,0023$) выше показателя в группе III, что может быть обусловлено, согласно данным корреляционного анализа ($G = 0,27$; $p = 0,014$), типом хирургического вмешательства: пациентки групп II и III были настроены на проведение реконструктивной операции и знали, что визуальные дефекты носят временный характер, в то время как у пациенток группы I визуальные дефекты были необратимы (табл. 3). Также между уровнем тревоги и стадией опухолевого процесса установлена корреляционная связь слабой степени ($G = 0,21$; $p = 0,043$). За счет предстоящего сложного многокомпонентного лечения у пациенток с IIIA стадией уровень тревоги был выше: на 13,3 % по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с IA стадией ($p = 0,32$), на 8,3 % по сравнению с IIA стадией ($p = 0,67$) и на 3,7 % по сравнению с IIB стадией ($p = 0,85$) в группе I; на 24,7 % ($p = 0,013$), 13,8 % ($p = 0,31$) и 9,6 % ($p = 0,51$) в группе II и на 21,4 % ($p = 0,021$), 12,6 % ($p = 0,46$) и 5,9 % ($p = 0,73$) в группе III соответственно. За весь период наблюдения уровень тревоги в группе I статистически значимо не изменился (снизился на 12,1 %, $p = 0,074$), что свидетельствует о сохраняющейся тревоге у пациенток с выраженным визуальным дефектом, а в группах II и III уровень тревоги снизился на 62,4 % ($p = 0,00001$) и 62,5 % ($p = 0,00001$) соответственно.

Уровень депрессии на дооперационном этапе также был высоким, не отличался в группах и расцени-

вался как клинически значимый. К 5-му году наблюдения он снизился на 23,9 % ($p = 0,028$) в группе I, на 73,5 % в группе II ($p = 0,000001$) и на 71,1 % ($p = 0,000001$) в группе III, что свидетельствует о сохранении депрессии у пациенток с радикальной мастэктомией и выраженным визуальным дефектом (табл. 4). Наибольший уровень депрессии, как и тревоги, отмечался у пациенток с IIIA стадией РМЖ, однако различия были статистически незначимы, а корреляционная связь — слабой ($G = 0,22$; $p = 0,043$). Также выявлена слабая связь между уровнем депрессии и уровнем кортизола в крови ($R = -0,25$; $p = 0,031$).

Показано, что реконструкция молочной железы благоприятно влияет на психоэмоциональное состояние пациенток, что подтверждается данными корреляционного анализа о наличии сильной связи между видом хирургического вмешательства и уровнем тревоги ($G = 0,82$; $p = 0,003$) и связи средней степени между видом хирургического вмешательства и уровнем депрессии ($G = 0,68$; $p = 0,0027$). Особо следует отметить наличие корреляционной связи средней степени между метастазированием и высоким уровнем тревоги и депрессии ($G = 0,32$; $p = 0,037$, и $G = 0,27$; $p = 0,039$ соответственно). Так, у пациенток с выявленными отдаленными метастазами уровень тревоги был выше на 26,4 % ($p = 0,0001$), а уровень депрессии — на 22,7 % ($p = 0,0001$).

Обсуждение и выводы

В настоящее время во всем мире активно изучаются причины и факторы риска прогрессирования РМЖ. К факторам риска появления отдаленных метастазов можно отнести молодой возраст, тип опухоли и ее мультицентричный рост, IIB—IIIC стадию заболевания, отсутствие лучевой терапии. В наше исследование

Таблица 3. Уровень тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии в зависимости от вида хирургического вмешательства, баллы, $M \pm \sigma$
Table 3. Anxiety level on the Hospital Anxiety and Depression Scale depending on the type of surgery, scores, $M \pm \sigma$

Срок исследования Research term	Группа I ($n = 141$) Group I ($n = 141$)	Группа II ($n = 133$) Group II ($n = 133$)	Группа III ($n = 79$) Group III ($n = 79$)
До операции Before surgery	$18,5 \pm 1,7$	$8,2 \pm 0,7^*$	$11,4 \pm 1,5^*$
6 мес после операции 6 months after surgery	$17,7 \pm 1,9$	$7,3 \pm 0,9^{* \#}$	$8,9 \pm 1,8^{* \#}$
1 год после операции 1 year after surgery	$17,0 \pm 2,1$	$4 \pm 0,9^{* \#}$	$5,5 \pm 1,2^{* \#}$
5 лет после операции 5 years after surgery	$16,0 \pm 2,3$	$3,2 \pm 1,1^{* \#}$	$4,0 \pm 1,2^{* \#}$

*Наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок; #наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для зависимых выборок

*The presence of statistically significant differences compared with group I, $p < 0.05$, Student's t -test for independent samples; #the presence of statistically significant differences compared to the previous observation period, $p < 0.05$, Student's t -test for dependent samples.

Таблица 4. Уровень депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии в крови в зависимости от вида хирургического вмешательства, баллы, $M \pm \sigma$
Table 4. Depression Rate by Hospital Anxiety and Depression Scale (Scores) in Blood by Type of Surgery, scores, $M \pm \sigma$

Срок исследования Research term	Группа I (n = 141) Group I (n = 141)	Группа II (n = 133) Group II (n = 133)	Группа III (n = 79) Group III (n = 79)
До операции Before surgery	18,4 $\pm$ 1,5	17,0 $\pm$ 1,5	17,6 $\pm$ 1,3
6 мес после операции 6 months after surgery	17,5 $\pm$ 1,4	12,0 $\pm$ 1,2	14,9 $\pm$ 1,6
1 год после операции 1 year after surgery	17,0 $\pm$ 2,0	8,0 $\pm$ 1,3*#	8,6 $\pm$ 1,3*#
5 лет после операции 5 years after surgery	14,0 $\pm$ 1,7	4,5 $\pm$ 1,4*#	5,1 $\pm$ 1,4*#

*Наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента для независимых выборок; #наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента для зависимых выборок.

*The presence of statistically significant differences compared with group I, $p < 0.05$, Student's t-test for independent samples; #the presence of statistically significant differences compared to the previous observation period, $p < 0.05$, Student's t-test for dependent samples.

были включены только пациентки с раком люминального типа А. Известно, что для данного типа опухолей характерны высокий уровень дифференцировки тканей, низкий индекс пролиферации, положительный рецепторный статус, отсутствие экспрессии HER2/neu. Таким образом, данный тип опухоли отличается гормонозависимостью, высокой восприимчивостью к гормонотерапии, низким риском развития рецидивов и метастазов и хорошим прогнозом [2, 3, 6, 13]. В связи с этим особый интерес представляет изучение причин метастазирования у данной категории пациенток.

Поиску доказательств связи между стрессом и прогрессированием онкологических заболеваний посвящается все большее число работ [8–12]. Уставлено, что хронический стресс влияет на геномную нестабильность, пролиферацию, ангиогенез и метастазирование [14]. Результаты, полученные в нашем исследовании, также позволяют предположить, что на течение РМЖ, в частности на процессы метастазирования, помимо других факторов может оказывать влияние хронический стресс, который обусловлен психотравмирующим действием радикальной мастэктомии. Хронический стресс взаимосвязан с активацией симпатической нервной системы, изменениями в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и секреции гормонов.

Стресс обуславливает биохимические перестройки и оказывает негативное влияние на функционирование всех органов и систем. К проявлениям стресса можно отнести недомогание, повышенную утомляемость, изменение массы тела, снижение иммунитета. Если стрессовая ситуация сохраняется длительное время, появляются вначале раздражительность, гнев, агрессия, сменяющиеся в дальнейшем апатией, депрессией, аффективными состояниями [15].

Важную роль в реакции организма на стресс играет кортизол, концентрация которого в крови быстро возрастает в ответ на активацию оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» в результате действия стрессогенного фактора. Несмотря на лабильность уровня кортизола в крови, существуют ситуации, когда его очень низкий или очень высокий уровень сохраняется длительное время (гипо- и гиперкортизолизм) и предопределяет индуцированные стрессом болезни [9, 11, 12]. В нашем исследовании также продемонстрировано, что метастазирование после реконструктивно-пластических операций отмечалось у женщин с очень высоким либо крайне низким уровнем кортизола, что подтверждают результаты корреляционного анализа ($G = 0,24$; $p = 0,041$).

Установлено, что глюкокортикоиды стимулируют экспрессию антиапоптотических генов и блокируют апоптоз, что приводит к прогрессированию эпителиальных опухолей; нарушение нейроэндокринного циркадного ритма также может способствовать росту злокачественной опухоли. В своей работе R. Gosain и соавт. выявили линейную зависимость между уровнем кортизола и стадией РМЖ, а также показали, что у пациенток с метастатическим раком отмечается значительно более высокая концентрация кортизола по сравнению с пациентками без метастазов [16]. Y. Meirou и M. Baniyash в своей работе также указывают на то, что глюкокортикоидные гормоны, в частности кортизол, способствуют выживанию, росту и метастазированию раковых клеток [17].

И.Н. Олейникова и соавт. описывают механизм прямой связи между стрессом и прогрессированием опухолевого процесса. Активация симпатического отдела периферической нервной системы под действием стресса приводит к повышению концентрации

катехоламинов, в том числе и в опухолевой ткани. За счет связывания с β -адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения катехоламины индуцируют экспрессию генов злокачественной опухоли, обуславливая рост опухоли и метастазирование за счет стимуляции неоангио- и лимфангиогенеза [18].

Онкологический диагноз с момента установления и на протяжении всей последующей жизни является мощным психотравмирующим фактором. Установлено, что мастэктомия в 90 % случаев приводит к развитию депрессивных состояний, в 22 % случаев — к ухудшению личностно-семейных отношений, в 30 % случаев — к снижению либидо [19]. В нашем исследовании у пациенток с выявленными отдаленными метастазами уровень тревоги был выше на 26,4 %, а уровень депрессии — на 22,7 %.

Длительное сохранение высокого уровня тревоги и симптомов депрессии после перенесенного радикального хирургического лечения РМЖ также подтверждают многочисленные исследования [19–21]. Так, L. C. Brown и соавт. продемонстрировали в своем исследовании, что высокий уровень тревоги и страх жизни со злокачественным новообразованием молочной железы и его лечением приводят к ухудшению прогноза у пациенток с раком [22].

Таким образом, проанализировав собственные результаты и данные литературы, можно предположить, что повышенная активность симпатико-адреналовой системы с последующим ее истощением в результате хронического стресса является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении метастазирования РМЖ. Женщины, перенесшие радикальную маст-

эктомию, находятся в состоянии глубокого стресса, о чем свидетельствуют высокие уровни кортизола в сыворотке крови в дооперационном периоде и тенденция к их выраженному снижению в отдаленном послеоперационном периоде, высокие показатели уровня депрессии и тревоги, что требует активного применения методов психотерапевтической коррекции. Проведение реконструктивно-пластических операций улучшает психоэмоциональное состояние пациенток, снижает уровень депрессии и тревоги, нормализует уровень кортизола в крови. Кроме того, по результатам нашего 5-летнего наблюдения, проведение маммопластики пациенткам с РМЖ люминального типа А после комплексного лечения онкопатологии не увеличивает, а напротив, снижает частоту развития отдаленных метастазов на фоне улучшения психоэмоционального состояния. Не выявлено статистически значимых различий в частоте метастазирования после одномоментных и отсроченных операций, что указывает на их онкологическую безопасность. В работе Н.С. Романенкова и соавт. также продемонстрировано отсутствие различий в показателях 5-летней выживаемости пациенток после одномоментного (83,1 %) и отсроченного (81,8 %) протезирования молочной железы [23].

Таким образом, мультидисциплинарный подход в лечении злокачественных новообразований молочной железы, включающий не только радикальные, но реконструктивно-пластические операции, не только медикаментозное и лучевое, но и психотерапевтическое лечение, нацеленный на повышение качества жизни пациенток с РМЖ, позволит снизить риск метастазирования и существенно улучшить исходы данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Држевецкая К.С. Обзор подходов к массовому скринингу рака молочной железы в России и мире. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2020;10(4):225–36. [Drzhevetskaya K.S. Overview of approaches to mass breast cancer screening in Russia and the world. Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics 2020;10(4):225–36. (In Russ.)].
2. Вашенко Л.Н., Бакулина С.М., Черникова Е.Н., Тетерников А.В. Современные возможности лечения метастатического рака молочной железы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2018;4:165–70. [Vashchenko L.N., Bakulina S.M., Chernikova E.N., Teternikov A.V. Modern possibilities of treating metastatic breast cancer. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research 2018;4:165–70. (In Russ.)].
3. Yousefi M., Nosrati R., Salmaninejad A. et al. Organ-specific metastasis of breast cancer: molecular and cellular mechanisms underlying lung metastasis. Cell Oncol (Dordr) 2018;41(2):123–40. DOI: 10.1007/s13402-018-0376-6.
4. Чебуркаева М.Ю., Захарова Н.Б., Федоров В.Э. и др. Диагностическое значение биомаркеров в прогнозе послеоперационных рецидивов и метастазов у больных раком молочной железы. Саратовский научно-медицинский журнал 2017;13(2):239–44. [Cheburkayeva M.Yu., Zakharova N.B., Fedorov V.E. et al. Diagnostic value of bio-markers in the prognosis of postoperative relapses and metastases in patients with breast cancer. Saratov Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Journal of Medical Scientific Research 2017;13(2):239–44. (In Russ.)].
5. Liang Y., Zhang H., Song X., Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. Semin Cancer Biol 2020;60:14–27. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.012.
6. Абильтеева А.А., Адылханов Т.А., Мысаев А.О. Молекулярный тип рака молочной железы, как прогностический фактор метастазирования (обзор литературы). Наука и здравоохранение 2016;4(4):119–28. [Abiltaeva A.A., Adylhanov T.A., Myssayev A.O. Molecular type of breast cancer as prognostic factor for metastasis (literature review). Nauka i zdavookhranenie = Science and Healthcare 2016;4(4):119–28. (In Russ.)].
7. Sun Y.S., Zhao Z., Yang Z.N. et al. Risk factors and preventions of breast cancer.

- Int J Biol Sci 2017;13(11):1387–97. DOI: 10.7150/ijbs.21635.
8. Fidler M.M., Gupta S., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:1579–89. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30677-0.
 9. Dai S., Mo Y., Wang Y. et al. Chronic stress promotes cancer development. *Front Oncol* 2020;10:1492. DOI: 10.3389/fonc.2020.01492.
 10. Xu X.R., Xiao Q., Hong Y.C. et al. Activation of dopaminergic VTA inputs to the mPFC ameliorates chronic stress-induced breast tumor progression. *CNS Neurosci Ther* 2021;27(2):206–19. DOI: 10.1111/cns.13465.
 11. Krizanov O., Babula P., Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress* 2016;19:419–28. DOI: 10.1080/10253890.2016.1203415.
 12. Zhang L., Pan J., Chen W. et al. Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment. *Am J Cancer Res* 2020;10(5):1294–307.
 13. Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М. Влияние клинко-морфологических факторов на течение и прогноз ранних форм рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2003. [Zhogina Zh.A., Musabayeva L.I., Slonimskaya E.M. Influence of clinical morphological factors on prognosis of early breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2003. (In Russ.)].
 14. Cui B., Peng F., Lu J. et al. Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain Behav Immun* 2021;93:368–83. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.005.
 15. Бильданова В.Р., Бисерова Г.К., Шагивалеева Г.Р. Психология стресса и методы его профилактики: учебно-методическое пособие. Елабуга: ЕИ КФУ, 2015. С. 142. [Bildanova V.R., Biserova G.K., Shagivaleeva G.R. Psychology of stress and methods of its prevention: educational and methodological manual. Elabuga: EU KFU, 2015. P. 142. (In Russ.)].
 16. Gosain R., Gage-Bouchard E., Ambrosone C. et al. Stress reduction strategies in breast cancer: review of pharmacologic and non-pharmacologic based strategies. *Semin Immunopathol* 2020;42(6):719–34. DOI: 10.1007/s00281-020-00815-y.
 17. Meirou Y. Baniyash M. Immune biomarkers for chronic inflammation related complications in non-cancerous and cancerous diseases. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66:1089–101. DOI: 10.1007/s00262-017-2035-6.
 18. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Шикина В.Е., Фирсов К.А. Влияние симпатической нервной системы на канцерогенез (на примере исследований опухолей органов женской репродуктивной системы). *Онкогинекология* 2020;1(33):16–22. [Oleinikova I.N., Gens G.P., Shikina V.E., Firsov K.A. Influence of the sympathetic nervous system on carcinogenesis (on the example of studies of tumors of the female reproductive system). *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2020;1(33):16–22. (In Russ.)].
 19. Хайленко Д.В., Егоров Ю.С., Портной С.М., Хайленко В.А. Одномоментные реконструктивно-пластические операции при узловых формах рака молочной железы III стадии. *Российский онкологический журнал* 2016;21(4):175–8. [Khaylenko D.V., Egorov Yu.S., Portnoy S.M., Khaylenko V.A. Single-minute reconstructive-plastic operations in nodal forms of stage III breast cancer. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Oncology Journal* 2016;21(4):175–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-175-178.
 20. Ng C.G., Mohamed S., Kaur K. et al. Perceived distress and its association with depression and anxiety in breast cancer patients. *PLoS One* 2017;12(3): e0172975. DOI: 10.1371/journal.pone.0172975.
 21. Ткаченко Г.А., Грушина Т.И. Взаимодействие медицинского психолога и физиотерапевта при этапной реабилитации больных раком молочной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2018;(3):15–7. [Tkachenko G.A., Grushina T.I. Interaction of medical psychologist and physiotherapist in stage rehabilitation of breast cancer patients. *Palliativnaya medicina i rehabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2018;(3):15–7. (In Russ.)].
 22. Brown L.C., Murphy A.R., Lalonde C.S. et al. Posttraumatic stress disorder and breast cancer: Risk factors and the role of inflammation and endocrine function. *Cancer* 2020;126(14):3181–91. DOI: 10.1002/cncr.32934.
 23. Романенков Н.С. Клинико-морфологические ориентиры осуществления реконструкции груди после мастэктомии по поводу рака. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии* 2019;4(33):26–33. [Romanenkov N.S. Clinical and morphological guidelines for breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii = Bulletin of the Dagestan State Medical Academy* 2019;4(33):26–33. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Е. Карасев, А.Х. Исмагилов: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа и их статистическая обработка, подбор публикаций по теме исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.E. Karasev, A.Kh. Ismagilov: developing the study design, obtaining data and analysis the data obtained, reviewing literature on the study theme, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Карасев / V.E. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-6134-8719>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Omsk State Medical University (protocol No. 58 dated 14.11.2013). All patients signed written informed consent to participate in the study and publish their data.

Статья поступила: 11.04.2022. **Принята к публикации:** 08.05.2022.

Article submitted: 11.04.2022. **Accepted for publication:** 08.05.2022.

Иммунное опухолевое микроокружение и маркеры апоптоза при раке молочной железы у носительниц наследственных мутаций в гене *BRCA1*

А.И. Стукань^{1,2}, А.Ю. Горяинова^{1,2}, О.Ю. Чухрай¹, С.Д. Максименко¹, Е.Н. Имянитов³⁻⁵,
С.В. Шаров^{1,2}, З.К. Хачмамук¹

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

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Предполагается, что дефекты генов *BRCA1/2* способствуют повышению мутационной нагрузки и высокой иммуногенности. Однако показано, что *BRCA1/2*-ассоциированный рак молочной железы (РМЖ) не относится к категории иммуноактивных опухолей. Эти опухоли имеют низкую экспрессию генов иммунного ответа и демонстрируют иммуносупрессивный тип микроокружения, что говорит о необходимости модулирования иммунного ответа и поддержания оптимального баланса CD4/CD8-T-лимфоцитов в опухоли. Кроме того, есть данные о наличии мутации TP53 в этих опухолях и нарушении процесса клеточной гибели, что также может быть фактором резистентности к терапии.

Цель исследования – оценить характер иммунного опухолевого окружения и механизмы клеточной гибели у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 20 больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ. Мутации *BRCA1/2* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA, *BRCA2* 6174delT) определены методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Иммуногистохимическое исследование выполнялось на парафиновых срезах с использованием моноклональных антител к маркерам CD4+ и CD8+T-лимфоцитов, макрофагов (CD68, CD163), апоптоза (Bcl-2, p53), клеточной адгезии (Е-кадгерин, β-катенин).

Результаты. Высокое соотношение CD4/CD8, характеризующее иммуносупрессивное микроокружение, встречалось в 75 % случаев. Тип мутации *BRCA1* 5382insC связан с высоким уровнем CD4+T-лимфоцитов ($p < 0,05$), степень дифференцировки G₂ – с низким соотношением CD4/CD8 ($p = 0,039$) и высоким уровнем CD163 ($p = 0,02$, AUC = 0,739); T1 коррелирует с высоким уровнем CD8+T-лимфоцитов ($p = 0,038$) и высоким уровнем CD163 ($p = 0,033$). Высокий показатель Ki-67 связан с отсутствием экспрессии Bcl-2 ($p = 0,04$) и низким уровнем Е-кадгерина ($p = 0,02$). Отрицательная экспрессия Bcl-2 встречалась в 75 % случаев. Высокий уровень экспрессии p53 описан как основной тип экспрессии в этих опухолях и позволяет предположить нарушение механизма клеточной гибели у данных пациентов.

Выводы. В опухоли больных РМЖ с наследственными мутациями в гене *BRCA1* преобладает иммуносупрессивный тип микроокружения и выявлено нарушение механизма клеточной гибели. Основными направлениями будущей терапии этих опухолей могут выступать модификация иммунного микроокружения и активация механизмов клеточной гибели.

Ключевые слова: рак молочной железы, *BRCA1*-мутация, иммунное опухолевое микроокружение, апоптоз

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Чухрай О.Ю. и др. Иммунное опухолевое микроокружение и маркеры апоптоза при раке молочной железы у носительниц наследственных мутаций в гене *BRCA1*. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):29–39. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-29-39

Tumor immune microenvironment and apoptotic markers in breast cancer patients carrying *BRCA1* gene mutations

A.I. Stukan^{1,2}, A.Yu. Goryainova^{1,2}, O.Yu. Chukhray¹, S.D. Maksimenko¹, E.N. Imyaninov³⁻⁵, S.V. Sharov^{1,2}, Z.K. Khachmamuk¹

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

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

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Background. It is suggested that defects in *BRCA1/2* genes contribute to a high mutational load and high immunogenicity, which modulates immune microenvironment. At the same time, it was shown that *BRCA1/2*-associated breast cancer tumors do not belong to the category of immunoactive ones. These tumors have low expression of immune response genes and exhibit an immunosuppressive type of microenvironment. This indicates the need of antitumor immune response modulation and maintaining of the optimal balance of tumor CD4/CD8 T-lymphocytes ratio. In addition, there is evidence of the additional evaluation of *TP53* mutation in these tumors and disruption of the cell death process, which can also be a factor of resistance to therapy, including PARP inhibitors, and serve as a therapeutic target.

Materials and methods. The prospective study included 20 patients with *BRCA1*-associated breast cancer. *BRCA1/2* mutations (*BRCA1* 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA, *BRCA2* 6174delT) were detected in by real-time polymerase chain reaction. Immunohistochemical study was performed on paraffin embedded tissue blocks by an automated method on a ThermoScientific immunohistotainer using monoclonal antibodies. The expression of markers of tumor-infiltrating CD4+ and CD8+ T-lymphocytes, markers of macrophages (CD68, CD163), apoptosis (Bcl-2, p53), cell adhesion markers (E-cadherin, β -catenin) in breast cancer in carriers of *BRCA1* mutations was assessed.

Results. High CD4/CD8 ratio, which characterizes immunosuppressive microenvironment, occurred in 75 % of cases. *BRCA1* 5382insC mutation is associated with high level of CD4+ TILs ($p < 0.05$), G_2 is associated with a low CD4/CD8 ratio ($p = 0.039$) and a high level of CD163 ($p = 0.02$, AUC = 0.739); T1 correlates with high levels of CD8+ TILs ($p = 0.038$) and high levels of CD163 ($p = 0.033$). High Ki-67 is associated with a lack of Bcl-2 expression ($p = 0.04$) and a low level of E-cadherin ($p = 0.02$). Negative expression of Bcl-2 occurred in 75 % of cases. High level of p53 expression has been described as the main type of expression in these tumors, suggesting a combination of *TB53* and *BRCA1* mutations and a violation of cell death mechanism of in these tumors.

Conclusion. Breast cancer tumors of patients with hereditary mutations in *BRCA1* gene demonstrate immunosuppressive type of microenvironment and a violation of the cell death mechanism. The main directions of future therapy of these tumors may include tumor immune microenvironment modification and activation of cell death mechanisms.

Key words: breast cancer, *BRCA1* mutation, tumor immune microenvironment, apoptosis

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Chukhray O.Yu. et al. Tumor immune microenvironment and apoptotic markers in breast cancer patients carrying *BRCA1* gene mutations. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):29–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-29-39

Введение

В литературе имеются сведения об особенностях микроокружения опухолей при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* у больных раком молочной железы (РМЖ), раком яичников и раком предстательной железы. Предполагается, что *BRCA1*- и *BRCA2*-мутации модулируют иммунное микроокружение ввиду высокой мутационной нагрузки и, как следствие, высокой иммуногенности. Однако очевидно, что влияние герминальных и соматических *BRCA1/2*-мутаций на патогенетические аспекты опухолей различно. Изучение опухолевого микроокружения этих опухолей является основным предметом научных дискуссий с противоречивыми данными исследований. Показано, что мутации *BRCA1* приводят к более высоким показателям

дефицита гомологичной рекомбинации, чем мутация *BRCA2*. При этом *BRCA1*- и *BRCA2*-мутированные опухоли демонстрируют различную экспрессию генов. Вероятно, и подходы к разработкам терапевтических стратегий должны быть различными в зависимости от типа мутаций. *BRCA1*-дефицитные опухоли характеризуются повышением регуляции генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом. При опухолях с герминальной мутацией *BRCA2* повышена регуляция генов, участвующих в трансдукции сигнала эпидермального фактора роста (HER2/neu) и в передаче сигналов эстрогена. Кроме этого, влияние мутаций *BRCA1/2* на иммунное микроокружение при раке может представлять собой еще одну потенциальную терапевтическую мишень [1]. Главным образом, это

основано на том, что изменения в путях ответа на повреждение ДНК и высокая мутационная нагрузка могут свидетельствовать об эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [2]. В исследовании В. Grandal и соавт. показан лучший ответ на неоадъювантную химиотерапию при *BRCA*-ассоциированном люминальном подтипе при наличии высокой лимфоцитарной инфильтрации [3]. I. M. H. Sonderstrup и соавт. при сравнении иммунной инфильтрации в первичной опухоли до лечения показали более высокий уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) в *BRCA1*-дефицитных опухолях по сравнению с *BRCA2*-дефицитными [4]. Особенности геномной нестабильности *BRCA1/2*-дефицитных опухолей, включая повышенную мутационную нагрузку, были отмечены в исследовании W. X. Wen и соавт. При этом только *BRCA1*-дефицитные опухоли характеризовались повышенной экспрессией PD-L1 и PD-1 и высоким уровнем инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов [5].

В исследованиях показано, что носительство мутаций *BRCA1* может приводить к развитию РМЖ именно путем создания опухолевой ниши [6]. Так, потеря функции белка *BRCA1* в эпителиальных клетках молочной железы может существенно повлиять на стромальные клетки, находящиеся в микроокружении опухоли, что, в свою очередь, повышает метастатический потенциал *BRCA1*-дефицитных опухолевых клеток [7–9]. Установлено, что *BRCA1*-дефицитные клетки РМЖ могут трансформировать опухоль-ассоциированные фибробласты в измененный активированный фенотип, который авторы называли метастаз-ассоциированными фибробластами. Впоследствии они способны индуцировать метастатические свойства клеток рака молочной железы [10, 11]. На основании многочисленных данных разделение тройного негативного РМЖ на 6 подтипов согласно профилю экспрессии генов имеет существенную клиническую значимость. Иммунный подтип (IM) характеризуется высокой экспрессией генов иммунного ответа, базально-подобный 1 (BL1) — экспрессией генов клеточной пролиферации и репарации ДНК. Базально-подобный 2 (BL2) тип имеет миоэпителиальное происхождение и отличается активацией сигнальных механизмов EGF, NGF, MET, Wnt/ β -catenin и IGFR1. Подтип люминальный андроген-рецепторный (LAR) отличается экспрессией рецепторов андрогена. Мезенхимальный (M) и мезенхимально-подобный (MSL) подтипы экспрессируют гены, вовлеченные в эпителиально-мезенхимальный переход. Больные с BL1-типом демонстрируют благоприятный прогноз, BL2-опухоли характеризует плохой прогноз. При этом показано, что опухоли с герминальными *BRCA1/2*-мутациями не относятся к категории иммуноактивных опухолей РМЖ. Несмотря на высокую мутационную нагрузку, опухоли имеют низкую экспрессию генов иммунного ответа в микроокруже-

нии опухоли [1, 12, 13]. Однако из-за высокой мутационной нагрузки опухоли, связанные с герминальными мутациями *BRCA1/2*, все же считаются кандидатами для применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, что является достаточно спорным ввиду вышеизложенных особенностей опухоли [14].

Значение маркеров опухоль-инфильтрирующих CD4⁺-, CD8⁺-Т-лимфоцитов и макрофагов в клиническом течении РМЖ. Изучение характера микроокружения опухоли больных РМЖ привело к пониманию важной роли опухоль-инфильтрирующих CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов в эффективном противоопухолевом ответе [11]. Показано, что опухоль-инфильтрирующие Т-регуляторные клетки индуцируют иммуносупрессивное микроокружение опухоли, препятствуя эффективной противоопухолевой защите, что становится важным фактором в разработке иммунотерапевтической стратегии при РМЖ [11, 15, 16]. Опухоль-инфильтрирующие CD8⁺-Т-лимфоциты и FoxP3⁺-Т-лимфоциты являются важными предикторами и прогностическими факторами в лечении больных РМЖ [17–19]. В исследовании Y. Huang и соавт. в качестве разделения уровня экспрессии выбраны медианы показателей. Выявлено, что при наличии высоких показателей CD4⁺-ОИЛ (CD4⁺-Т-лимфоциты >16) повышаются риски летального исхода и рецидивирования заболевания. В случае выявления высокого уровня CD8⁺-Т-лимфоцитов (>13) наблюдалось снижение риска смерти и рецидива. Также существенным маркером риска позднего рецидива и летального исхода при РМЖ является отношение числа CD4⁺-Т-лимфоцитов к числу CD8⁺-Т-лимфоцитов. Больные с низким уровнем индекса CD4/CD8 ($\leq 1,2$) имели низкий шанс смерти или рецидива в течение 5 лет наблюдения. При высоком соотношении CD4/CD8 (>1,2) отмечены низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости. В мультивариантном анализе Кокса показатель опухоль-инфильтрирующих CD8⁺-Т-лимфоцитов независимо влияет на общую и безрецидивную выживаемость [11]. На ранних стадиях Th1-клетки являются доминирующей популяцией CD4⁺-Т-лимфоцитов. На поздней стадии доминирующей популяцией становятся FoxP3⁺-Treg- и Th17-лимфоциты [11, 15–19]. Таким образом, вероятно, главная задача в модулировании противоопухолевого иммунного ответа при РМЖ состоит в увеличении количества CD8⁺-Т-клеток и в поддержании оптимального баланса CD4/CD8 в опухолевом микроокружении. Эти показатели могут зависеть от активности опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ), которые влияют на опухолевый рост и прогрессирование. M1-поляризованные макрофаги характеризуются экспрессией CD68. M2-поляризованные макрофаги — экспрессией как CD68, так и CD163. Они промотируют опухолевый

рост и метастазирование путем высвобождения хемокинов. Прогностическое значение локализации и плотности CD68+ и CD163+-ОАМ при РМЖ не до конца ясно. При тройном негативном фенотипе показано отсутствие корреляции CD68+-ОАМ в опухолевой строме и опухолевых очагах с общей и безрецидивной выживаемостью в одновариантном анализе. Высокая плотность CD68+-ОАМ в инвазивном РМЖ была ассоциирована с высокой васкуляризованностью и метастазами в лимфатические узлы, сниженными показателями общей и безрецидивной выживаемости [20]. Эти данные свидетельствуют о том, что CD68+-ОАМ индуцируют иммуносупрессивный тип ответа. Тем не менее, по другим данным, CD68+-ОАМ не коррелировали с клинико-патогистологическими характеристиками и общей и безрецидивной выживаемостью при тройном негативном РМЖ [21]. Однако следует понимать, что экспрессия CD68+ характерна для М1- и М2-подобных ОАМ. Вероятно, CD163 может выступать специфичным маркером М2-подобных ОАМ [22–25]. При тройном негативном РМЖ показана большая инфильтрация ОАМ, в особенности CD163+, в сравнении с другими типами РМЖ [20]. Тем не менее не выявлено прогностической значимости CD163+ ОАМ. М. Yang и соавт. показали, что повышенное количество CD163+-ОАМ в опухолевой строме коррелировало с неблагоприятными факторами прогноза и худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости [21]. Вероятно, CD163+-ОАМ влияют на прогноз за счет не только модулирования иммунной реакции в опухолевой строме, но и прямого влияния ОАМ на опухолевые очаги. При этом установлено, что некоторые CD163+ клетки не окрашивались реактивом CD68. Это может быть обусловлено наличием иммуносупрессивных CD163-экспрессирующих миелоидных клеток [20].

Значение маркеров клеточной гибели Bcl-2 и p53 при РМЖ. Как известно, апоптоз в опухолевых клетках может быть индуцирован по внешнему и внутреннему путям. Fas-лиганд (FasL) и апоптоз-индуцирующий лиганд, ассоциированный с фактором некроза опухоли (TRAIL), запускает механизм клеточной гибели по внешнему пути апоптоза, активируя каспазу 8 в опухолевой клетке. Цитотоксические препараты и лучевая терапия повреждают ДНК и митохондрии, что приводит к активации внутреннего пути апоптоза, ассоциированного с каспазой 9. Несмотря на многочисленность участников митохондриального пути апоптоза, семейство белков Bcl-2 играет ключевую роль в этом типе клеточной гибели. Семейство белков Bcl-2 включает Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1, активация которых способна вызвать резистентность к химиотерапии. Экспрессия Bcl-2 зачастую ассоциирована с люминальными типами РМЖ, а его ингибирование повышает эффективность химиотерапевтических агентов

ввиду активации механизма гибели опухолевых клеток. Вследствие антиапоптотического действия Bcl-2 способен выступить мишенью таргетной терапии при тройном негативном РМЖ, при этом в случае Bcl-2-отрицательного тройного негативного РМЖ показана эффективность доксорубина [26]. В исследовании С. V. Nguyen и соавт. окрашивание p53 и Bcl-2 оценивалось по пропорции ядерного и/или цитоплазматического окрашивания положительных опухолевых клеток. Отсутствие окрашивания (0+) устанавливалось при 0+, слабopоложительное – при окрашивании <10 % (1+), умеренно положительное – окрашивание 10–75 % ядер клеток (2+), положительное – при окрашивании >75 % клеток (3+). Окрашивание 0, 1+ признано отрицательным, 2+ и 3+ – положительным. Также в исследованиях оценивается комбинированный маркер p53–Bcl-2+, характеризующийся благоприятным прогнозом, p53+Bcl-2+ – промежуточным прогнозом, p53–Bcl-2– и p53+Bcl-2– – плохим прогнозом. Экспрессия мутантного p53 может быть связана с потерей экспрессии Bcl-2 и повышением клеточной пролиферации. В исследованиях показана негативная прогностическая роль гиперэкспрессии белка p53, который ассоциирован с низкой степенью дифференцировки, отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, отсутствием ответа на химиотерапию, снижением показателей выживаемости [27]. В исследованиях обнаружено, что большинство опухолей при тройном негативном фенотипе РМЖ с мутацией *BRCA1* также демонстрируют и наличие мутации *TP53* [28]. При этом на мышиных моделях выявлено, что сочетание мутаций *TP53* и *BRCA1* приводит к образованию опухоли молочной железы с тройным негативным фенотипом [29]. Кроме того, маркер апоптоза p53 является одним из регуляторов опухолевого иммунного микроокружения. Прогрессирование опухолевого процесса ассоциировано с уклонением от иммунологического контроля и потерей функции белка «дикого типа» p53, что приводит к воспалительному микроокружению [30]. При этом именно двойственная роль мутированного p53 в индукции про- и противовоспалительного микроокружения представляет сложности иммунологической эрадикации опухолевых клеток. Возможно, этот процесс связан с различными опухоленными стадиями рака и, следовательно, с различными потребностями в определенном микроокружении с соотношением клеточных популяций для опухолевого прогрессирования. Ввиду того, что основные стратегии терапии рака заключаются в снижении клеточной пролиферации и запуске программируемой клеточной гибели, это, вероятно, может быть применимо к *BRCA1/2*-дефицитному РМЖ.

Цель исследования – оценить характер иммунного опухолевого окружения и механизмы клеточной гибели у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ.

Материалы и методы

В проспективное исследование включено 20 пациентов — носителей мутаций гена *BRCA1*, наблюдавшихся с РМЖ в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» г. Краснодара с 2020 по 2021 г. с доступным нативным биопсийным или операционным гистологическим материалом для иммуногистохимического исследования. Мутации *BRCA1/2* в лейкоцитах периферической крови выявлялись методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Детектировались 7 мутаций в гене *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и 1 мутация в гене *BRCA2* (6174delT).

Оценивалась экспрессия маркеров опухоль-инфильтрирующих CD4+- и CD8+-Т-лимфоцитов, маркеров макрофагов (CD68, CD163), апоптоза (Bcl-2, p53), маркеров клеточной адгезии (Е-кадгерин, β -катенин) при РМЖ у носителей мутаций *BRCA1*. На срезах с парафиновых блоков проводилось иммуногистохимическое исследование. Согласно протоколу, вначале парафиновые срезы подвергались предварительному нагреву до 60 °С, далее происходило восстановление антигена при pH 8,0 в течение 20 мин при температуре 97 °С и охлаждение до 65 °С. Иммуногистохимическое исследование выполнялось на парафиновых срезах автоматизированным методом на иммуногистостейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена (clone SP1, Novocastra (Leica)), рецепторам прогестерона (clone 1E2, Novocastra (Leica)), HER2 (clone 4B5, Roche (Ventana)), Ki-67 (clone SP6 LabVision, 1:400), Е-кадгерину (clone SPM471 LabVision, 1:100), β -катенину (clone RB-9035-P LabVision, 1:100), p53 (clone 6066511 LabVision, 1:100), CD8 (clone, 1448 DBS, 1:100), CD4 (clone 4B12 Dako, 1:50), CD68 (clone KP1 DBS, 1:100), CD163 (clone 10D6 DBS, 1:200), Bcl-2 (clone 6072851 Leica, 1:50), CD31 (clone JC70 CM, 1:50) и системы визуализации Histo-Fine Universal Immuno-peroxidase Polymer anti-Mouse and Rabbit.

Доля клеток с ядерным окрашиванием рецепторов эстрогена и прогестерона рассчитана из расчета положительности в 1 % опухолевых клеток. Статус экспрессии HER2/neu установлен на основании рекомендаций Американской коллегии патологоанатомов и Американского общества клинической онкологии: ОИЛ при окраске гематоксилином и эозином. Использовали 3 категории инфильтрации: низкую (ОИЛ 0–10 %), промежуточную (ОИЛ 11–49 %) и высокую (ОИЛ 50–100 %). К отрицательной экспрессии отнесен низкий уровень.

Индекс пролиферативной активности опухоли оценивали по экспрессии Ki-67. Низкий индекс пролиферативной активности установлен при Ki-67 <30 %, высокий уровень — при Ki-67 $\geq$ 30 %. При изучении экспрессии маркера p53 окрашивание 0–25 % опухо-

левых клеток означало отрицательную экспрессию p53, >25 % — положительную экспрессию, в том числе 26–50 % — слабую экспрессию, 51–100 % — гиперэкспрессию p53.

Уровни экспрессии маркеров CD4+-Т-лимфоцитов, CD8+-Т-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8 были оценены согласно медианам значений в исследовании S. Tiainen и соавт. [24]. Маркеры макрофагов и миелоидных клеток CD68+, CD163+ оценены по медианам экспрессии, описанным в исследовании J. Blagih и соавт. [30]. На основании этих значений выполнено разделение на подгруппы в зависимости от высокого и низкого уровня экспрессии маркеров.

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22. Нормальность распределения непрерывных переменных оценена по критериям Шапиро–Уилка ввиду малой выборки. На этом основании применены описательные статистики, оценены средние величины со стандартной отклонения и медианы с интерквартильным размахом. Для независимых категориальных (бинарных) данных использованы таблицы сопряжения. Сравнительный анализ проводился с помощью точного теста Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Проведен расчет относительного риска (ОР) возникновения исхода в зависимости от фактора риска и 95 % доверительных интервалов. При значении ОР >1 фактор расценивается как значительный, а ОР <1 указывает на защитную роль воздействующего фактора.

Результаты

Средний возраст больных РМЖ с мутацией *BRCA1* составил 42 года. Обнаруженные типы мутаций: у 10 (50 %) больных выявлена мутация *BRCA1* 5382insC, у 3 (15 %) — *BRCA1* 300T>G, у 3 (15 %) — *BRCA1* 4153delA, у 2 (10 %) — *BRCA1* 3819delGTAAA, у 1 (5 %) — *BRCA1* 158delAG и у 1 (5 %) — *BRCA1* 3875delGTCT (рис. 1).

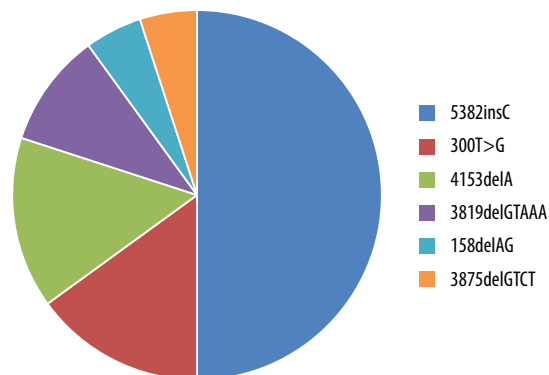


Рис. 1. Тип мутации *BRCA1* в исследовании

Fig. 1. Type of *BRCA1* mutation in the study

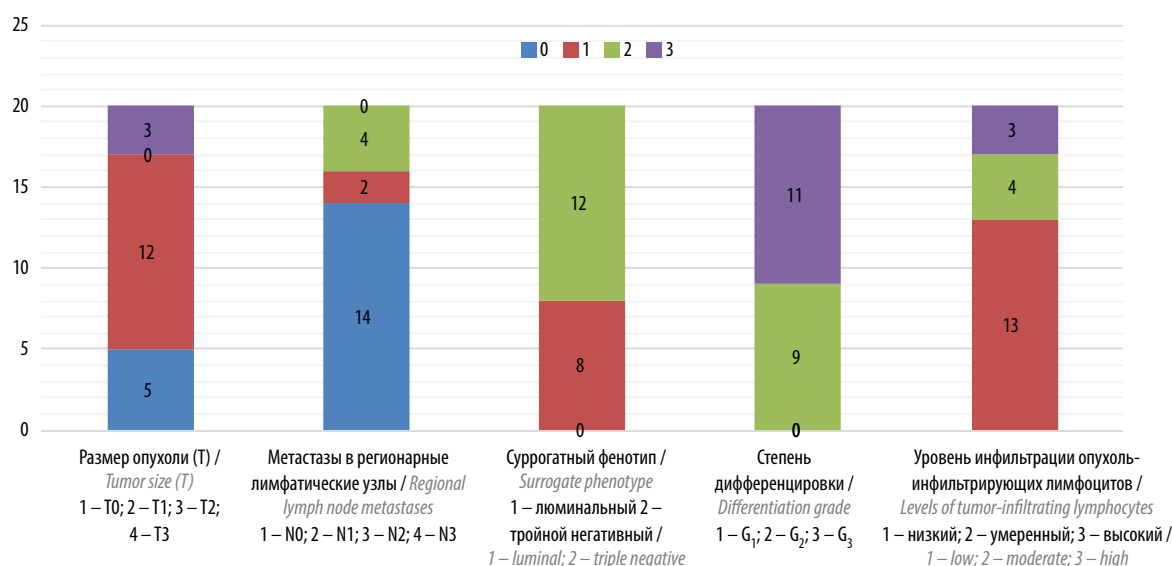


Рис. 2. Клинико-морфологические данные больных раком молочной железы с мутацией *BRCA1*

Fig. 2. Clinical and morphological characteristics of breast cancer patients with *BRCA1* mutations

Первичная распространенность T1 выявлена в 5 (25 %) случаях, T2 – в 12 (60 %), T4 – у 3 (15 %) больных. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов N1 выявлено у 2 (10 %) больных, N2 – у 4 (20 %) пациентов, отсутствие метастазов в лимфатических узлах (N0) установлено у 14 (70 %) пациентов. При гистологическом анализе умеренная степень дифференцировки (G₂) обнаружена у 9 (45 %), низкая степень дифференцировки – у 11 (55 %) пациентов. Медиана уровня инфильтрации ОИЛ составила 7 % (диапазон 5–15 %). По уровню инфильтрации опухоли выделено 2 подтипа: отрицательный (1 балл) – у 13 (65 %) пациентов, положительный (2 и 3 балла) – у 7 (35 %). При иммуногистохимическом анализе тройной негативный суррогатный подтип выявлен у 12 (60 %) больных, люминальный A – у 3 (15 %), люминальный B – у 5 (25 %). Данные представлены на рис. 2.

Медиана показателя экспрессии рецепторов эстрогена составила 0 (0–60), показателя экспрессии рецепторов прогестерона – 0 (5–15). Медиана индекса пролиферативной активности (Ki-67) – 60 (11,25–77,5) %. Медиана показателя экспрессии маркера CD4⁺-Т-лимфоцитов составила 15 (6,25–33,75) %. Медиана экспрессии маркера CD8⁺-Т-лимфоцитов – 20 (10–40) %. Медиана соотношения CD4⁺-/CD8⁺-Т-лимфоцитов – 1 (0,6150–1,1575). Медиана показателя экспрессии маркера макрофагов CD68 – 30 (11,25–60,00) %. Проанализированы маркеры, участвующие в механизме клеточной гибели: медиана показателя экспрессии Bcl-2 составила 0 (0–70), медиана показателя экспрессии p53 – 75 (0–100) %. При этом возможно разделить пациентов по группам в зависимости от экспрессии Bcl-2: отрицательная экспрессия у 13 (65 %) пациентов, положительная экспрессия Bcl-2 – у 7 (35 %).

Отрицательная экспрессия p53 выявлена у 9 (45 %), положительная – у 11 (55 %) больных. Медиана показателя экспрессии E-кадгерина – 80 %. Данные представлены на рис. 3.

Установлено, что опухоли больных РМЖ с мутациями гена *BRCA1* характеризуются низким уровнем ОИЛ, который выявлялся у 13 (65 %) пациентов, в то время как высокий уровень ОИЛ обнаружен у 7 (35 %) пациентов. Далее при анализе характера иммунного микроокружения в опухоли пациентов за точку разделения на группы выбраны медианы уровней экспрессии маркеров. Таким образом, высокий уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов установлен у 9 (45 %), низкий – у 11 (55 %); высокий уровень CD8⁺-Т-лимфоцитов – у 11 (55 %), низкий – у 9 (45 %) пациентов. При этом высокое соотношение CD4/CD8 было преобладающим в этих опухолях и встречалось в 15 (75 %) случаях, а низкое соотношение CD4/CD8 выявлено в 5 (25 %) случаях, что может свидетельствовать об иммуносупрессивном типе микроокружения. Отрицательная экспрессия Bcl-2 обнаружена у 15 (75 %), низкая – у 5 (25 %) больных. При этом высокий уровень экспрессии p53 выявлен у 11 (55 %), низкий – у 9 (45 %) пациентов.

При изучении корреляции клинико-морфологических характеристик опухоли больных РМЖ с мутациями гена *BRCA1* установлено отсутствие связи размера первичной опухоли (T) с экспрессией Bcl-2, p53, CD4⁺-Т-лимфоцитами, соотношением CD4/CD8 ($p > 0,05$). Выявлена связь размера опухоли T1 и низкой

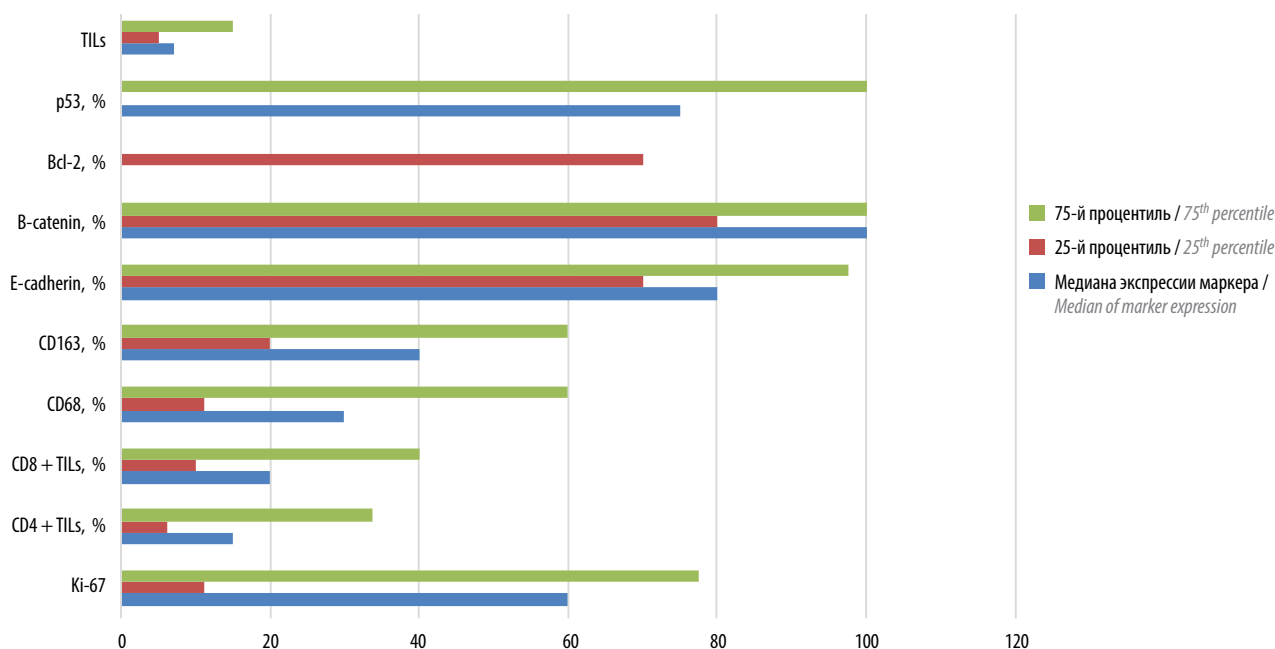


Рис. 3. Медиана уровня опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) и экспрессии иммуногистохимических маркеров с интерквартильным размахом

Fig. 3. Median levels of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and expression of immunohistochemical markers with their interquartile ranges

инфильтрации ОИЛ ($p = 0,021$; ОР 0,808; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,504–1,295), однако T1 коррелирует с высоким уровнем экспрессии маркера CD8+-Т-лимфоцитов ($p = 0,038$; ОР 1,833; 95 % ДИ 1,069–3,144). Степень метастатического поражения лимфатических узлов не связана с указанными иммуногистохимическими маркерами ($p > 0,05$). Однако выявлена односторонняя связь тройного негативного фенотипа РМЖ с мутацией *BRCA1* с отрицательной экспрессией Bcl-2 ($p = 0,05$; ОР 0,273; 95 % ДИ 0,046–1,616) и высокой экспрессией p53 ($p = 0,04$; ОР 3; 95 % ДИ 0,865–10,407), что может свидетельствовать о мутации *TP53* и нарушении механизма клеточной гибели у этих пациентов. Суррогатный фенотип опухоли не связан с экспрессией маркеров CD4+-, CD8+-Т-лимфоцитов, соотношением CD4/CD8 и уровнем ОИЛ ($p > 0,05$).

Тип мутации *BRCA1*5382insC в сравнении с другими представленными типами связан с высоким уровнем инфильтрации CD4+-Т-лимфоцитами ($p = 0,043$; ОР 1,5; 95 % ДИ 0,868–2,591), и не выявлено связи типа мутации с экспрессией маркеров Bcl-2, p53, CD8+-Т-лимфоцитов, соотношением CD4/CD8 и уровнем ОИЛ ($p > 0,05$).

Умеренная степень дифференцировки связана с низким соотношением CD4/CD8 ($p = 0,039$; ОР 2,2; 95 % ДИ 1,152–4,203), что характеризует благоприятное течение заболевания. Однако степень дифференцировки не связана с маркерами Bcl-2, p53, уровнями CD4+-, CD8+-Т-лимфоцитов и ОИЛ ($p > 0,05$).

Высокий индекс пролиферативной активности имеет достоверную одностороннюю связь с отсутствием экспрессии Bcl-2 ($p = 0,04$; ОР 1,833; 95 % ДИ 0,898–3,743) и не зависит от маркеров p53, CD4+-, CD8+-Т-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8 и уровня ОИЛ ($p > 0,05$).

Уровень экспрессии CD68 не коррелировал с экспрессией маркеров Bcl-2, p53, Е-кадгерина, CD4+-, CD8+-Т-лимфоцитов, соотношением CD4/CD8 и уровнем ОИЛ ($p > 0,05$). Однако показана корреляция высокого уровня CD163 с низкой экспрессией Е-кадгерина ($p = 0,02$; ОР 3; 95 % ДИ 1,138–7,906). Данные иллюстрирует табл. 1.

Показатели экспрессии маркера ОАМ CD68 не коррелируют с размером опухоли, метастазами в лимфатические узлы, суррогатным типом опухоли, типом мутации *BRCA1*, степенью дифференцировки, уровнем пролиферативной активности ($p > 0,05$). Однако уровень маркера CD163 более медианы в исследовании связан с малым размером опухоли (T1) ($p = 0,033$; ОР 2; 95 % ДИ 1,076–3,717), умеренной степенью дифференцировки (G_2) ($p = 0,02$; ОР 2,852; 95 % ДИ 1,022–7,959; AUC = 0,739) (табл. 2).

Обсуждение

В представленном исследовании с включением больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ выявлено, что умеренная степень дифференцировки опухоли была связана с низким соотношением CD4/CD8 ($p = 0,039$) и высокой экспрессией маркера CD163 ($p = 0,02$,

Таблица 1. Корреляция клинико-морфологических параметров с иммуногистохимическими показателями больных раком молочной железы с мутацией *BRCA1*, *n*Table 1. Correlation between clinical/morphological characteristics and immunohistochemical parameters of the tumor in breast cancer patients with *BRCA1* mutations, *n*

Параметр Parameter	Bcl-2 +/- (5/15)	p53 <50/>50 (9/11)	E-cadherin <80/>80 (5/15)	TILs <10/>10 (13/7)	CD4+ ≤16/>16 (11/9)	CD8+ ≤13/>13 (9/11)	CD4/CD8 ≤1,2/>1,2 (15/5)
Размер опухоли: Tumor size: T1 T≥2 <i>p</i> >0,05	1/4 4/11 <i>p</i> >0,05	1/4 8/7 <i>p</i> = 0,319	5/7 0/8 <i>p</i> = 0,05	4/1 9/6 <i>p</i> = 0,021	2/3 9/6 <i>p</i> = 0,617	0/5 9/6 <i>p</i> = 0,038	0/5 5/10 <i>p</i> = 0,266
Регионарные лимфатические узлы: Regional lymph nodes: N0 N≥1 <i>p</i> >0,05	4/10 1/5 <i>p</i> >0,05	6/8 3/3 <i>p</i> >0,05	9/3 5/3 <i>p</i> >0,05	11/3 2/4 <i>p</i> = 0,122	9/5 2/4 <i>p</i> >0,05	7/7 2/4 <i>p</i> = 0,642	3/11 2/4 <i>p</i> = 0,613
Иммуногистохими- ческий тип: Immunohistochemical type: люминальный luminal трижды негативный triple negative <i>p</i> = 0,048	4/4 1/11 <i>p</i> = 0,048	6/2 3/9 <i>p</i> = 0,04	4/8 4/4 <i>p</i> >0,05	5/3 8/4 <i>p</i> >0,05	5/3 6/6 <i>p</i> = 0,670	4/4 5/7 <i>p</i> >0,05	2/6 3/9 <i>p</i> >0,05
Тип мутации <i>BRCA1</i> : Type of <i>BRCA1</i> mutation: 5382insC другие other <i>p</i> >0,05	2/8 3/7 <i>p</i> >0,05	4/6 5/5 <i>p</i> >0,05	6/6 4/4 <i>p</i> >0,05	6/4 7/3 <i>p</i> >0,05	1/9 7/3 <i>p</i> = 0,043	5/5 4/6 <i>p</i> >0,05	2/8 3/7 <i>p</i> >0,05
Степень дифференцировки: Differentiation grade: G ₂ G ₃ <i>p</i> = 0,127	4/5 1/10 <i>p</i> = 0,127	6/3 3/8 <i>p</i> = 0,175	4/7 3/5 <i>p</i> >0,05	5/4 8/3 <i>p</i> = 0,642	4/5 7/4 <i>p</i> = 0,653	2/7 7/4 <i>p</i> = 0,092	0/9 5/6 <i>p</i> = 0,039
Ki-67: низкий low высокий high <i>p</i> = 0,04	4/4 1/11 <i>p</i> = 0,04	5/3 4/8 <i>p</i> = 0,362	6/6 3/5 <i>p</i> >0,05	5/3 8/4 <i>p</i> >0,05	5/3 6/6 <i>p</i> = 0,670	4/4 5/7 <i>p</i> >0,05	2/6 3/6 <i>p</i> >0,05
CD68: <Me 30 ≥Me 30 <i>p</i> >0,05	3/7 2/8 <i>p</i> >0,05	3/7 6/4 <i>p</i> >0,05	5/5 7/3 <i>p</i> = 0,650	5/4 8/3 <i>p</i> >0,05	6/4 5/5 <i>p</i> >0,05	5/5 4/6 <i>p</i> >0,05	3/7 2/8 <i>p</i> >0,05
CD163: <Me 40 ≥Me 40 <i>p</i> >0,05	2/8 3/7 <i>p</i> >0,05	4/6 5/5 <i>p</i> >0,05	3/7 9/1 <i>p</i> = 0,02	4/6 5/5 <i>p</i> >0,05	5/5 6/4 <i>p</i> >0,05	6/4 3/7 <i>p</i> = 0,37	4/6 1/9 <i>p</i> = 0,303

Примечание. TILs – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.
Note. TILs – tumor-infiltrating lymphocytes.

AUC = 0,739). Показано, что T1 при *BRCA1*-мутации коррелирует с высоким уровнем экспрессии маркера CD8+ -Т-лимфоцитов (*p* = 0,038) и с высоким уровнем экспрессии маркера CD163 (*p* = 0,033).

Отрицательная экспрессия Bcl-2 также присуща *BRCA1*-мутированным опухолям и встречалась в 75 % случаев. При этом высокий уровень экспрессии p53 описан как основной тип экспрессии в данных опухолях,

Таблица 2. Корреляция клинико-морфологических параметров с маркерами макрофагов в опухоли больных раком молочной железы с мутацией *BRCA1*

Table 2. Correlation between clinical/morphological characteristics and tumor macrophage markers in breast cancer patients with *BRCA1* mutations, n

Параметр Parameter	CD68 <30/≥30	CD163 <40/≥40
Размер опухоли: Tumor size: T1 T≥2	3/7 2/8 $p > 0,05$	0/10 5/5 $p = 0,033$, двусторонняя $p = 0.033$, two-sided
Регионарные лим- фатические узлы: Regional lymph nodes: N0 N≥1	7/3 7/3 $p > 0,05$	0/4 8/2 $p = 0,628$
Иммуногистохими- ческий тип: Immunohistochemical type: люминальный luminal трижды негативный triple negative	4/6 4/6 $p = 0,650$	3/7 5/5 $p = 0,650$
Тип мутации <i>BRCA1</i> : Type of <i>BRCA1</i> mutation: 5382insC другие other	5/5 5/5 $p > 0,05$	3/7 7/3 $p = 0,179$
Степень дифферен- цировки: Differentiation grade: G ₂ G ₃	3/7 6/4 $p = 0,370$	2/8 7/3 $p = 0,035$, односторонняя $p = 0.035$, one-sided
Ki-67: низкий low высокий high	3/6 4/6 $p > 0,05$	2/7 5/5 $p = 0,350$

что позволяет предположить сочетание мутаций *TB53* и *BRCA1* и нарушение механизма клеточной гибели у этих пациентов. Высокий индекс пролиферативной активности имеет достоверную одностороннюю связь с отсутствием экспрессии Bcl-2 ($p = 0,04$) и низкой экспрессией Е-кадгерина ($p = 0,02$).

В исследовании выявленные особенности *BRCA1*-мутированных опухолей в некоторой степени согласуются с данными международных исследований. Тем не менее определенные результаты требуют уточнения ввиду необходимости большего числа наблюдений в выборке для подтверждения их достоверности.

Заключение

Представленные данные отчетливо свидетельствуют о том, что опухолевое микроокружение как характеристика опухоли в настоящее время признается важным участником канцерогенеза. Тем не менее остается немало вопросов о том, как участники формирования опухолевого микроокружения при герминальных *BRCA1/BRCA2*-мутациях в опухолях РМЖ приводят к развитию РМЖ. Результаты нескольких экспериментальных и доклинических данных свидетельствуют о необходимости не столько изучения эпителиальных клеток, сколько расширения концепции роли опухолевого микроокружения. Многочисленные данные говорят о том, что различия в клетках опухоли между *BRCA1*- и *BRCA2*-дефицитным РМЖ приводят к различиям в иммунном ландшафте, инфильтрации иммунокомпетентными клетками и различным механизмам резистентности к терапии, что требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях. Таким образом, следует осознать необходимость внедрения понятия «*BRCA1/2*-мутированное опухолевое микроокружение» и углубить понимание механизмов взаимодействия компонентов опухолевого микроокружения, которое промотирует развитие и прогрессирование РМЖ. Изучение механизмов формирования микроокружения опухоли может привести к разработке более эффективных стратегий терапии пациентов с РМЖ и герминальной мутацией *BRCA1*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Przybytkowski E., Davis T., Hosny A. et al. An immune-centric exploration of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutation related breast and ovarian cancers. BMC Cancer 2020;20:197. DOI: 10.1186/s12885-020-6605-1.
2. Nolan E., Savas P., Policheni A.N. et al. Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for *BRCA1*-mutated breast cancer. Sci Transl Med 2017;9. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4922.
3. Grandal B., Evrein C., Laas E. et al. Impact of *BRCA* mutation status on tumor infiltrating lymphocytes (TILs), response to treatment, and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancers 2020;12:3681. DOI: 10.3390/cancers12123681.
4. Sonderstrup I.M.H., Jensen M.B., Ejlersen B. et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and association with prognosis in *BRCA*-mutated breast cancer. Acta Oncol 2019;58:363–70. DOI: 10.1080/0284186x.2018.1539239.
5. Wen W.X., Leong C.O. Association of *BRCA1*- and *BRCA2*-deficiency with mutation burden, expression of PD-L1/PD-1, immune infiltrates,

- and T cell-inflamed signature in breast cancer. *PLoS One* 2019;14:e0215381. DOI: 10.1371/journal.pone.0215381.
6. Li C.M., Oren Y., Regev A., Brugge J.S. Abstract PR06: Contribution of mutant microenvironment to hereditary cancer: Single-cell gene expression profiling of a genetically engineered mouse model of human hereditary *BRCA1*-related breast cancer. *Cancer Res* 2018;78:PR06. DOI: 10.1158/1538-7445.mousemodels17-pr06.
 7. McCullough S.D., Hu Y., Li R. *BRCA1* in initiation, invasion, and metastasis of breast cancer: A perspective from the tumor microenvironment. In: *Metastasis of Breast Cancer*. Dordrecht: Springer, 2007. Pp. 31–46. DOI: 10.1007/978-1-4020-5867-7_3.
 8. Ghosh S., Lu Y., Katz A. et al. Tumor suppressor *BRCA1* inhibits a breast cancer-associated promoter of the aromatase gene (*CYP19*) in human adipose stromal cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E246–E252. DOI: 10.1152/ajpendo.00242.2006.
 9. Weber F., Shen L., Fukino K. et al. Total-genome analysis of *BRCA1/2*-related invasive carcinomas of the breast identifies tumor stroma as potential landscaper for neoplastic initiation. *Am J Hum Genet* 2006;78:961–72. DOI: 10.1086/504090.
 10. Hemalatha S.K., Sengodan S.K., Nadhan R. et al. *BRCA1* defective breast cancer cells induce in vitro transformation of cancer associated fibroblasts (CAFs) to metastasis associated fibroblasts (MAFs). *Sci Rep* 2018;8:13903.
 11. Huang Y., Ma C., Zhang Q. et al. CD4+ and CD8+ T cells have opposing roles in breast cancer progression and outcome. *Oncotarget* 2015;6:17462–78. DOI: 10.18632/oncotarget.3958.
 12. Wang D.Y., Jiang Z., Ben-David Y. et al. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. *Sci Rep* 2019;9:19107. DOI: 10.1038/s41598-019-55710-w.
 13. Omarini C., Guaitoli G., Pipitone S. et al. Neoadjuvant treatments in triple-negative breast cancer patients: where we are now and where we are going. *Cancer Manag Res* 2018;10:91–103. DOI: 10.2147/cmars.146658.
 14. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-17-0386.
 15. Ye J., Livergood R.S., Peng G. The role and regulation of human Th17 cells in tumor immunity. *Am J Pathol* 2013;182(1):10–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.041.
 16. Wilke C.M., Kryczek I., Wei S. et al. Th17 cells in cancer: help or hindrance? *Carcinogenesis* 2011;32:643–9. DOI: 10.1093/carcin/bgr019.
 17. Fridman W.H., Pages F., Sautes-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:298–306. DOI: 10.1038/nrc3245.
 18. Mahmoud S.M., Paish E.C., Powe D.G. et al. An evaluation of the clinical significance of FOXP3+ infiltrating cells in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:99–108. DOI: 10.1007/s10549-010-0987-8.
 19. Mahmoud S.M., Paish E.C., Powe D.G. et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1949–55. DOI: 10.1200/jco.2010.30.5037.
 20. Jamiyan T., Kuroda H., Yamaguchi R. et al. CD68- and CD163-positive tumor-associated macrophages in triple negative cancer of the breast. *Virch Arch* 2020;477:767–75. DOI: 10.1007/s00428-020-02855-z.
 21. Yang M., Li Z., Ren M. et al. Stromal infiltration of tumor-associated macrophages conferring poor prognosis of patients with basal-like breast carcinoma. *J Cancer* 2018;9:2308–16. DOI: 10.7150/jca.25155.
 22. Ni C., Yang L., Xu Q. et al. CD68- and CD163-positive tumor infiltrating macrophages in non-metastatic breast cancer: a retrospective study and meta-analysis. *J Cancer* 2019;10:4463–72. DOI: 10.7150/jca.33914.
 23. Zhao X., Qu J., Sun Y. et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget* 2017;8:30576–86. DOI: 10.18632/oncotarget.15736.
 24. Tiainen S., Tumelius R., Rilla K. et al. High numbers of macrophages, especially M2-like (CD163-positive), correlate with hyaluronan accumulation and poor outcome in breast cancer. *Histopathology* 2015;66:873–83. DOI: 10.1111/his.12607.
 25. Sousa S., Brion R., Lintunen M. et al. Human breast cancer cells educate macrophages toward the M2 activation status. *Breast Cancer Res* 2015;17:101–10. DOI: 10.1186/s13058-015-0621-0.
 26. Honma N., Horii R., Ito Y. et al. Differences in clinical importance of Bcl-2 in breast cancer according to hormone receptors status or adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer* 2015;15:698. DOI: 10.1186/s12885-015-1686-y.
 27. Nguyen C.V., Nguyen Q.T., Vu H.T. Combined p53 and Bcl-2 immunophenotypes in prognosis of Vietnamese invasive breast carcinoma: a single institutional retrospective analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2020;19:1533033820983081. DOI: 10.1177/1533033820983081.
 28. Liu X., Holstege H., van der Gulden H. et al. Somatic loss of *BRCA1* and p53 in mice induces mammary tumors with features of human *BRCA1*-mutated basal-like breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12111–6. DOI: 10.1073/pnas.0702969104.
 29. Alexandrou S., George S.M., Ormandy C.J. et al. The proliferative and apoptotic landscape of basal-like breast cancer. *Int J Mol Sci* 2019;20:667. DOI: 10.3390/ijms20030667.
 30. Blagih J., Buck M.D., Voudsen K.H. p53, cancer and the immune response. *J Cell Sci* 2020;133:jcs237453. DOI: 10.1242/jcs.237453.

Вклад авторов

А.И. Стукань: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, интерпретация результатов, написание текста;
 О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко: получение данных для анализа;
 Е.Н. Имянитов: получение данных для анализа, критический анализ текста рукописи;
 С.В. Шаров: сбор данных для анализа;
 З.К. Хачмамук: обзор публикаций по теме статьи;
 А.Ю. Горяинова: обзор литературы, интерпретация результатов.

Authors' contributions

A.I. Stukan: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, interpretation of the results, writing the article;
 O.Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko: obtaining data for analysis;
 E.N. Imyanitov: obtaining data for analysis, critical analysis of the text of the article;
 S.V. Sharov: data collection for analysis;
 Z.K. Khachmamuk: a review of publications on the topic of the article;
 A.Yu. Goryainova: literature review, interpretation of the results.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

О.Ю. Чухрай / O.Yu. Chukhray: <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>

С.Д. Максименко / S.D. Maksimenko: <https://orcid.org/0000-0003-2515-9125>

Е.Н. Имянитов / E.N. Imyaninov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

С.В. Шаров / S.V. Sharov: <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>

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

А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

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. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». Пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Kuban State University. The patients signed an informed consent to participate in the study.

Клинико-прогностические особенности *BRCA1/2*-ассоциированного рака молочной железы в зависимости от типа мутации: сигнальный механизм эстрогена и опухоли второй локализации

А.И. Стукань^{1,2}, А.Ю. Горяинова^{1,2}, Р.А. Мурашко^{1,2}, З.К. Хачмамук¹, О.Ю. Чухрай¹, С.Д. Максименко¹, О.А. Гончарова¹, Е.Н. Имянитов³⁻⁵, В.А. Порханов²

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

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. В настоящее время появляется все больше данных о прогностических и клинических различиях рака молочной железы (РМЖ), ассоциированного с разными типами мутаций *BRCA1/2*. Тройной негативный фенотип опухоли не является абсолютным патогномичным признаком *BRCA1/2*-ассоциированного рака, при котором все чаще выявляются люминальные фенотипы. Кроме того, пристальное внимание уделено значимости сигнального механизма эстрогена в зависимости от суррогатного типа опухоли, в том числе и при тройном негативном фенотипе за счет альтернативных механизмов.

Цель исследования – изучить клиническую значимость мутаций в генах *BRCA1/2* при люминальных подтипах РМЖ и множественном характере опухолевого процесса.

Материалы и методы. В проспективное исследование, проводимое на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» г. Краснодара, включено 443 больных РМЖ, которым выполнен генетический анализ статуса генов *BRCA1/2* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. При люминальных фенотипах РМЖ и множественном опухолевом процессе гистологический материал и кровь отправлялись в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России для оценки мутационного статуса генов *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBS1*, *PALB2* методом секвенирования следующего поколения (NGS). Статистический анализ корреляций клинико-морфологических параметров с мутационным статусом выполняли с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.22.

Результаты. При промежуточном анализе данных в апреле 2022 г. из 304 больных РМЖ, протестированных методом ПЦР в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», обнаружен 71 пациент – носитель мутаций гена *BRCA1*. Методом NGS выявлено 20 дополнительных мутаций гена *BRCA1/2*: 11 мутаций *BRCA1* и 9 мутаций *BRCA2*. Также мутация *PALB2* была обнаружена у 1 пациента, мутация *NBS1* – у 3, мутация *CHEK2* – у 2, мутация *ATM* – у 2 пациентов. Мутации *BRCA1/2* выявлены у 91 пациента с РМЖ, 21 случай люминального фенотипа отмечен при герминальных мутациях (ГМ) *BRCA1*, 9 – при ГМ *BRCA2*. Медиана возраста заболевания РМЖ не различалась у носителей ГМ *BRCA1* и *BRCA2* (42 года против 40 лет, $p > 0,05$). Мутации *BRCA1* связаны со степенью дифференцировки G_3 , мутации *BRCA2* – с G_2 ($p < 0,001$). Для *BRCA2*-мутации характерен люминальный фенотип опухоли ($p < 0,001$). Не выявлено связи мутаций генов *BRCA1/2* со статусами Т и N ($p > 0,005$). Из 91 случая *BRCA*-дефицитных опухолей первично-множественный рак имели 30 (33 %) пациентов: 27 (90 %) с ГМ *BRCA1* и 3 (10 %) с ГМ *BRCA2*. Контралатеральный РМЖ при наличии ГМ *BRCA1* выявлен у 14 больных. Частота выявления первично-множественного рака и контралатерального РМЖ не зависела от типа мутаций *BRCA1/2* ($p > 0,005$).

Заключение. При первичной множественности опухолевого процесса и люминальном подтипе опухоли определения мутаций методом полимеразной цепной реакции в реальном времени явно недостаточно. Очевидно, что методом NGS можно выявить дополнительные патогенные мутации, прогнозирующие клиническое течение, свидетельствующие

о возможности персонализации терапии и необходимости тестирования родственников, в том числе при люминальном фенотипе и опухолях нескольких локализаций.

Ключевые слова: рак молочной железы, *BRCA1/2*-мутации, полимеразная цепная реакция, секвенирование следующего поколения, первично-множественный опухолевый процесс, опухоли второй локализации, люминальный фенотип, тройной негативный фенотип

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Мурашко Р.А. и др. Клинико-прогностические особенности *BRCA1/2*-ассоциированного рака молочной железы в зависимости от типа мутации: сигнальный механизм эстрогена и опухоли второй локализации. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):40–52. DOI: 10.1765/1994-4098-2022-18-2-40-52

Clinical and prognostic characteristics of *BRCA1/2*-associated breast cancer depending on the type of mutation: estrogen signaling pathway and secondary tumors

A.I. Stukan^{1, 2}, A. Yu. Goryainova^{1, 2}, R.A. Murashko^{1, 2}, Z.K. Khachmamuk¹, O. Yu. Chukhray¹, S.D. Maksimenko¹, O.A. Goncharova¹, E.N. Imyanitor^{3–5}, V.A. Porkhanov²

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

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

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Background. Currently, there is growth evidence on prognostic and clinical differences in breast cancer (BC) associated with different types of *BRCA1/2* mutations. At the same time, a triple negative tumor phenotype is not an absolute pathognomonic sign of *BRCA1/2*-associated cancer, where luminal phenotypes are being detected increasingly. In addition, attention is paid to the significance of estrogen signaling mechanism depending on the surrogate tumor type, including a triple negative phenotype due to alternative mechanisms.

Objective: to evaluate significance of *BRCA1/2*-mutations in luminal BC subtypes and multiple tumors.

Materials and methods. A prospective study conducted in Clinical Oncology Dispensary No. 1 in Krasnodar included 443 patients with breast cancer who underwent a genetic analysis on *BRCA1/2* genes status by real-time polymerase chain reaction. In diagnostic cases of luminal phenotype and multiple cancers histological material and blood were sent to the N.N. Petrov Research Institute of Oncology of Ministry of Health of Russia to assess the mutation status of the *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBS1*, *PALB2* genes by next-generation sequencing (NGS). Statistical analysis of clinical and morphological parameters correlated with mutational status was performed using the IBM SPSS Statistics v.22 statistical package.

Results. An interim analysis of data in April 2022 showed that 71 out of 304 breast cancer patients tested by polymerase chain reaction were found to be carriers of *BRCA1* gene mutations. NGS method revealed 20 additional mutations of the *BRCA1/2* genes: 11 *BRCA1* mutations and 9 *BRCA2* mutations. *PALB2* mutation was also detected in 1 patient, *NBS1* mutation – in 3, *CHEK2* mutation – in 2, *ATM* mutation – in 2 patients. Out of 91 *BRCA1/2*-associated breast cancer 21 *BRCA1*-mutated tumors and 9 tumors with *BRCA2*-mutation demonstrated luminal phenotypes. The median age of breast cancer disease did not differ in *BRCA1*- and *BRCA2*-carriers (42 years versus 40 years, $p > 0.05$). *BRCA1* mutations are associated with poor differentiation (G_3), *BRCA2* mutations are associated with G_2 ($p < 0.001$). The *BRCA2* mutation is characterized by a luminal tumor phenotype ($p < 0.001$). There was no association of *BRCA1/BRCA2* gene mutations with T and N status ($p > 0.05$). Of the 91 cases of *BRCA*-deficient tumors, 30 (33 %) patients had primary multiple cancer: 27 (90 %) with germinal mutation *BRCA1* and 3 (10 %) with germinal mutation *BRCA2*. Contralateral breast cancer in the presence of germinal mutation *BRCA1* was detected in 14 patients. The frequency of primary multiple cancer and contralateral breast cancer detection did not depend on the type of *BRCA1/2* mutations ($p > 0.05$).

Conclusion. With the primary multiplicity of the tumor process and the luminal subtype of the tumor, the determination of mutations by polymerase chain reaction in real time is clearly insufficient. It is obvious that the NGS method can identify additional pathogenic mutations that predict the clinical course and indicate the possibility of personalizing therapy and the need to test relatives, including tumors with luminal phenotype and tumors of several localizations.

Key words: breast cancer, *BRCA1/2*-mutations, polymerase chain reaction, next generation sequencing, multiple tumors, luminal phenotype, triple negative phenotype

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Murashko R.A. et al. Clinical and prognostic characteristics of *BRCA1/2*-associated breast cancer depending on the type of mutation: estrogen signaling pathway and secondary tumors. Opukholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):40–52. (In Russ.). DOI: 10.1765/1994-4098-2022-18-2-40-52

Введение

В настоящее время рак молочной железы (PMЖ) с положительным рецепторным статусом вне зависимости от статуса мутаций *BRCA1/2* принято считать заболеванием с благоприятным прогнозом, позволяющим отказаться от адъювантной химиотерапии с назначением адъювантной гормонотерапии. Однако данные исследований свидетельствуют о том, что положительные по эстрогеновым рецепторам (ЭР) носители мутаций *BRCA1/2* имеют крайне неблагоприятный прогноз. Поэтому целесообразно рассматривать этих пациентов как группу высокого риска рецидива и смерти от заболевания. Установлено, что прогноз у данных пациентов хуже, чем у больных ЭР-отрицательным PMЖ без мутации. При этом для носителей мутаций *BRCA1/2* с ЭР-отрицательным PMЖ прогноз сопоставим с таковым при ЭР-положительном заболевании у пожилых пациентов без мутаций, что справедливо даже для ранней манифестации PMЖ. Становится очевидным, что определение статуса мутаций генов *BRCA1/2* крайне важно на этапе планирования тактики лечения, в том числе и для выбора стратегии адъювантной терапии.

Прогностические особенности PMЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* в зависимости от рецепторного статуса. Большинство пациентов с *BRCA1*-ассоциированным PMЖ демонстрируют типичные гистологические характеристики: низкую степень дифференцировки и тройной негативный подтип. Патогистологические характеристики PMЖ у носителей мутаций *BRCA2* менее патогномоничны, но зачастую выявляются экспрессия ЭР и отсутствие экспрессии HER2/neu, что объединяет этих пациентов с больными, имеющими спорадические опухоли [1–5]. Данные о прогнозе PMЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* противоречивы: в одних исследованиях демонстрируется худший прогноз или схожий с прогнозом больных спорадическим раком [6–8]. В метаанализе у больных PMЖ — носителей герминальных мутаций (ГМ) *BRCA1/2* в сравнении с больными PMЖ без мутации не показано различий в показателях выживаемости [6]. Проспективное исследование POSH с включением 2733 молодых пациентов с PMЖ не выявило различий в общей выживаемости (ОВ) у 338 носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. В исследовании POSH 23 наблюдалось 137 женщин с мутацией *BRCA2* и лишь 21 из них имела ЭР-отрицательный статус. Обнаружено, что *BRCA2*-положительный статус не оказывал негативного влияния на выживаемость, но не оценено влияние ЭР-статуса на прогноз в *BRCA2*-положительной подгруппе. Кроме того, в исследовании 558 больных трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), в том числе и носителей мутаций *BRCA1/2*, имели лучшие показатели ОВ через 2 года наблюдения (95 % против 91 %; отношение рисков (ОР) 0,59; 95 % доверительный интервал

(ДИ) 0,35–0,99), но в дальнейшем преимущество невеликовало [9]. М. Voska и соавт. выявили незначительное ухудшение бессобытийной выживаемости и ракоспецифичной выживаемости у носителей мутаций *BRCA1/2* по сравнению с пациентами без мутаций, однако разница составила <10 % через 10 лет и была значима только для ракоспецифичной выживаемости (ОР 1,65; 95 % ДИ 1,01–2,70) [7]. В метаанализе Z. Varetta и соавт. показано снижение показателя ракоспецифичной выживаемости (ОР 1,42; 95 % ДИ 1,05–1,92) у носителей мутаций *BRCA1/2* [8]. Метаанализ, проведенный A.J. van den Broek и соавт., выявил незначительную тенденцию к ухудшению выживаемости у носителей мутаций *BRCA1/2* [6]. Однако E.R. Copson и соавт. не показали существенных различий в ОВ для носителей мутаций *BRCA1/2* [9]. Тем не менее все же есть данные о том, что молодые больные ТНРМЖ — носители мутации *BRCA1* имеют неблагоприятный прогноз [10–13]. Это указывает на возможные различия во влиянии статуса гормональных рецепторов, сигнального механизма эстрогена или возраста на прогноз PMЖ у носителей мутаций *BRCA1/2*. Так, выявлена обратная зависимость между статусом ЭР и возрастом в этих 2 группах в однофакторных анализах. Риск рецидива заболевания был выше в случае отсутствия экспрессии ЭР, более молодого возраста пациенток или пременопаузального статуса, в случае отсутствия мутаций. Схожие результаты продемонстрировали больные ЭР-положительным PMЖ — носители мутаций *BRCA1/2*, у которых частота рецидива заболевания была в 2,3 раза выше, чем у больных ЭР-положительным PMЖ без мутации (38,2 % против 6,6 %; $p < 0,001$). Носители мутаций *BRCA1/2* с ЭР-положительным PMЖ также имели в 3,4 раза более высокий риск смерти по сравнению с больными ЭР-положительным PMЖ без мутации (21,7 % против 6,3 %; $p < 0,001$) [7]. Прогноз для больных ТНРМЖ с мутациями *BRCA1/2* сопоставим с прогнозом у больных ЭР-положительным PMЖ. Более низкие показатели выживаемости больных ЭР-положительным PMЖ также были отмечены в исследовании POSH у носителей мутации *BRCA1* (ОР 1,96; 95 % ДИ 1,41–2,71) и носителей мутации *BRCA2* (ОР 2,24; 95 % ДИ 1,56–3,22) через 10 лет наблюдения [9].

ЭР-положительный статус PMЖ при *BRCA2*-мутации в исследовании М. Voska и соавт. был более значимо связан с плохим прогнозом, чем ЭР-положительный статус у больных с мутацией *BRCA1*. В исландском исследовании J.G. Jonasson и соавт. было показано снижение ракоспецифичной выживаемости у пациентов с PMЖ — носителей мутации *BRCA2999del5* (ОР 1,61; 95 % ДИ 1,11–2,35), которая выявлялась чаще у больных ЭР-положительным PMЖ (ОР 1,92; 95 % ДИ 1,20–3,05) [5]. М.К. Schmidt и соавт. в Голландии выявили снижение ОВ у больных ЭР-положительным

РМЖ именно с мутациями *BRCA2* (ОР 2,04; 95 % ДИ 1,22–3,39) [4]. Данные исследования К. Metcalfe и соавт. также говорят о низких показателях выживаемости у больных ЭР-положительным РМЖ с мутацией *BRCA2*. Для больных ЭР-положительным и ЭР-отрицательным РМЖ 20-летняя выживаемость составила 62,2 и 83,7 % соответственно ($p = 0,03$) [14]. Таким образом, данные о прогностической роли рецепторного статуса у больных РМЖ — носителей мутаций *BRCA1/2* и в случае отсутствия мутации различны. Е.Н. Lips и соавт. показали, что ЭР-положительные опухоли у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* имеют схожие специфические геномные профили соматических изменений числа копий генов ДНК, которые отличаются от профилей больных с ЭР-положительным спорадическим РМЖ и носителей мутаций *BRCA1* с ЭР-отрицательным РМЖ [15]. Весьма показательны данные Р.Д. Shah и соавт., которые проанализировали значимость предиктивной панели OncotypeDX у носителей мутаций *BRCA1/2* при ЭР-положительных опухолях. Именно в этой группе часто выявлялись пациенты с высоким риском рецидива, которым показана адъювантная химиотерапия [16].

Классический и альтернативный пути активации сигнального механизма эстрадиола при *BRCA1/2*-ассоциированном канцерогенезе. Все большее значение в клинической практике приобретает влияние сигнального механизма эстрогена на канцерогенез и клиническое течение РМЖ у носителей ГМ *BRCA1/2*. В зависимости от типа мутации и экспрессии ЭР возможна реализация классического и альтернативного путей активации сигнального механизма эстрадиола. К примеру, несмотря на то, что при ТНРМЖ опухолевые клетки не экспрессируют ЭР α , эстрадиол влияет на опухолевые клетки с участием ЭР α -независимых путей. Было показано, что продукт гена *BRCA1* является универсальным регулятором, участвующим во многих клеточных функциях в дополнение к его роли в репарации ДНК [17, 18]. При экспрессии на стромальных клетках он приводит к снижению экспрессии эстрогензависимых генов и подавлению экспрессии ЭР α . Это влияет на снижение роли классического эстрогензависимого канцерогенеза молочной железы. Тем не менее при нарушении экспрессии *BRCA1* на стромальных клетках ввиду наследственной мутации повышен уровень локального эстрогена, что может способствовать потенциальному канцерогенезу ввиду генетической нестабильности. Несмотря на то, что *BRCA1*-ассоциированные опухоли зачастую ЭР-отрицательны, показано, что именно эстроген промотирует инициацию и прогрессирование ЭР-отрицательных *BRCA1*-дефицитных опухолей ввиду стимулирования клеточной пролиферации и активации эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). В последнее десятилетие описана способность влияния эстрогена на ЭМП и способность сигнального механизма ЭР к взаимодействию с его

регуляторами, такими как Snail и Slug [19]. В исследовании Р. Bourisa и соавт. показана роль утраты экспрессии эстрогена и изменения активации сигнального механизма ЭР в процессе ЭМП при РМЖ, где механизм ЭР на клеточных линиях MCF-7 был исключен посредством специфичных лентивирусных частиц shRNA (lentiviral particles). Клетки изменились фенотипически совместно с изменением экспрессии генов и белков, типичных для ЭМП. Отмечались полная потеря экспрессии Е-кадгерина, появление экспрессии виментина и фибронектина (мезенхимальных маркеров) и активация ЭМП-ассоциированных регуляторов транскрипции (ZEB1/EF1 и SNAIL2/SLUG). Супрессия сигнального механизма ЭР приводила к нарушению экспрессии EGFR и HER2, а также различных матриксных металлопротеиназ и компонентов плазминоген-активирующей системы. Таким образом, при снижении экспрессии ЭР клеточные линии MCF-7 демонстрировали пролиферацию, миграцию и инвазивность [20]. Также установлено, что в *BRCA1*-дефицитных клетках молочной железы эстроген в отсутствие экспрессии ЭР α активирует сигнальный механизм АКТ путем фосфорилирования p-Akt, p-mTOR, p-Gsk³, и p-4Ebp1. Именно совместно с активацией сигнального пути Akt эстрадиол промотировал ЭМП и пролиферацию в *BRCA1*-дефицитных раковых клетках [21]. В целом в ЭР-отрицательных *BRCA1*-дефицитных опухолях сигнальный механизм PI3K/АКТ стимулирован именно эстрогеном, что приводит к опухолевому росту и метастазированию [22]. Соответственно, очевидна целесообразность эффективной супрессии эстроген-индуцированной активации сигнального механизма Akt и программы ЭМП в *BRCA1*-дефицитных опухолевых клетках.

Эстрогеновые рецепторы бета и GPER-1 в альтернативном сигнальном механизме эстрадиола при ТНРМЖ. Показано, что именно эстрогены способствуют появлению метастазов ТНРМЖ в головном мозге, поскольку на экспериментальной модели продемонстрировано, что овариэктомия снижает частоту метастазов ТНРМЖ в головном мозге на 56 % по сравнению с добавлением эстрогена. При этом комбинация овариэктомии и ингибитора ароматазы летрозоло дополнительно снизила частоту метастазов на 14,4 %. Кроме того, повышение уровня циркулирующих эстрогенов было достаточным для стимулирования образования и прогрессирования ЭР α -отрицательных видов рака, включая ТНРМЖ. Эффекты эстрогена реализуются посредством системного усиления ангиогенеза, частично за счет увеличения мобилизации и рекрутирования клеток костного мозга. Эти наблюдения предполагают, что эстроген может способствовать росту ЭР α -отрицательных видов РМЖ, воздействуя на клетки микроокружения и стимулируя ангиогенез [23]. В отличие от ЭР α , при ТНРМЖ зачастую отмечается

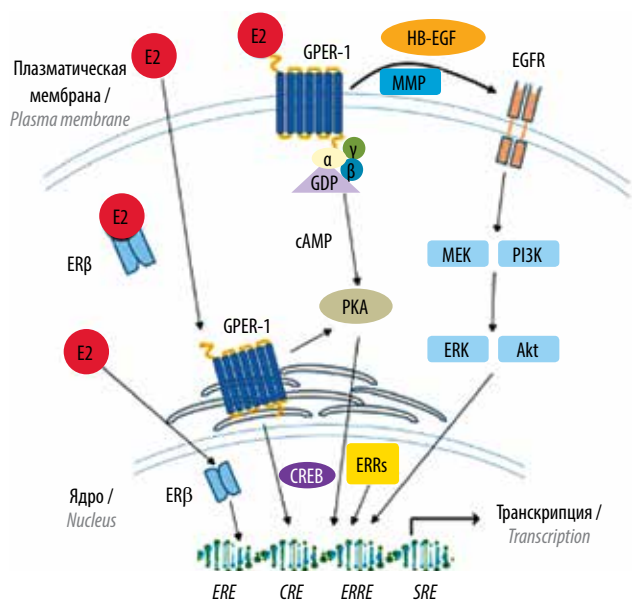


Рис. 1. Альтернативные сигнальные механизмы эстрогена при трижды негативном раке молочной железы. cAMP – цАМФ, циклический аденозин-монофосфат; PKA – протеинкиназа A; CREB – белок, связывающий цАМФ-элемент ответа; CRE – цАМФ-элемент ответа; SRE – элемент ответа сыворотки; MMP – матриксная металлопротеиназа; HB-EGF – гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; MEK – активируемая митогеном протеинкиназа; ERK – киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; AKT – протеинкиназа B (PKB); ERβ – эстрогеновые рецепторы бета

Fig. 1. Alternative estrogen signaling pathways in triple-negative breast cancer. cAMP – cyclic adenosine monophosphate; PKA – protein kinase A; CREB – cAMP response element binding protein; CRE – cAMP response element; SRE – serum response element; MMP – matrix metalloproteinase; HB-EGF – heparin-binding EGF-like growth factor; EGFR – epidermal growth factor receptor; MEK – mitogen-activated protein kinase; ERK – extracellular signal-regulated kinase; PI3K – phosphoinositide 3-kinases; AKT – protein kinase B (PKB); ERβ – estrogen receptors beta

гиперэкспрессия ЭРβ и GPER-1, а также рецепторов, связанных с эстрогеном (ERR) (рис. 1).

Есть данные о том, что селективный антиэстроген (SERD) фулвестрант, являясь агонистом ЭРβ-положительных клеток ТНРМЖ, подавляет рост опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*, и этот эффект напрямую зависит от уровня экспрессии ЭРβ [24]. ЭРβ кодируется геном *ESR2* в различных сплайс-вариантах, причем наиболее изученными формами являются ЭРβ1 и ЭРβ2 (сх), которые отличаются С-концевой областью белка.

Анализ влияния экспрессии ЭРβ на поведение опухолевых клеток ТНРМЖ впервые проведен в исследованиях *in vitro* с использованием клеточных линий ТНРМЖ, таких как MDA-MB-231, MDA-MB-468 или Hs578T. Показано, что экспрессия ЭРβ1 ингибирует рост клеток ТНРМЖ, тем самым останавливая клеточный цикл в фазе G1, блокирует образование клеточных колоний и уменьшает размер опухоли в ксено-трансплантатах мышей. В исследовании M. van Barele

и соавт. был рассмотрен вопрос о лиганднезависимых эффектах ЭРβ. Показано, что около 80 % регулируемых генов были E2-зависимыми и только 20 % – лиганднезависимыми. Эффекты E2, блокирующие рост ввиду взаимодействия с ЭРβ в клетках ТНРМЖ, обусловлены ингибированием циклинзависимых киназ 1 и 7 и регуляцией генов, участвующих в пути Wnt/β-катенина (DKK1, WNT4 и CDH1), и влиянием на контрольные точки клеточного цикла G1/S (CDKN1A) [25, 26]. Блокирование экспрессии ЭРβ значительно увеличивало инвазивность клеток ТНРМЖ *in vitro* и повышало экспрессию генов *MMP13* и *TNC*, тогда как активация ЭРβ снижала инвазивность клеток ТНРМЖ [27, 28]. Полагают, что активность сигнального пути ЭРβ в клетках ТНРМЖ зависит от статуса мутации *TP53*. В клетках, экспрессирующих *TP53* «дикого типа», выключение гена ЭРβ усиливало апоптоз, а его гиперэкспрессия приводила к усилению пролиферации. Противоположные эффекты наблюдались в клетках с мутацией *TP53*, что указывает на важную роль белка *TP53* в функционировании ЭРβ [29]. Таким образом, ЭРβ ингибирует пролиферацию клеточных линий ТНРМЖ и снижает экспрессию генов, участвующих в ангиогенезе, инвазии, метастазировании и синтезе холестерина, ввиду ассоциации ЭРβ с регуляторными комплексами ремоделирования хроматина [30].

G-protein coupled estrogen receptor-1 (GPER-1) экспрессируется в большинстве случаев ТНРМЖ. Первые сведения о роли GPER-1 были получены в результате исследований *in vitro*, однако эти исследования выявили противоположные эффекты активации рецептора. Это несоответствие может быть результатом взаимодействия GPER-1 с разными агонистами: E2 и синтетическим агонистом G-1. Блокирование данного рецептора в клетках ТНРМЖ, экспрессирующих GPER-1, ингибирует E2-индуцированную пролиферацию, экспрессию c-Fos, активацию Src-киназы и транскрипцию EGFR, предполагая, что GPER-1 способен опосредовать пролиферативные эффекты E2. Воздействие эстриолом (E3) или ингибирование EGFR гефитинибом способствовало ингибированию активации клеток ТНРМЖ при влиянии E2 на GPER-1. В другом исследовании показано, что эстроген-опосредованная негеномная передача сигналов ERK, активируемая GPER-1, участвует в жизнеспособности и подвижности клеток ТНРМЖ. Воздействие 17β-эстрадиолом (E2) или тамоксифеном приводило к быстрой активации p-ERK1/2. Более того, активация сигнального пути эстрогена/GPER/ERK была вовлечена в процессы ускорения роста клеток, выживаемости и миграции/инвазии путем усиления экспрессии циклина A, циклина D1 и c-Fos [23]. Недавно NHERF1 был идентифицирован как белок, взаимодействующий с GPER-1, который, как сообщалось, ингибирует опосредованную GPER-1 пролиферацию клеток и фосфорилирование

ERK1/2 и Akt. Возможно, NHERF1 играет ключевую роль на ранней стадии канцерогенеза ТНПМЖ [31]. Есть данные о том, что агонист GPER-1 G-1 ингибирует рост клеток ТНПМЖ посредством индукции остановки клеточного цикла в фазе G2/M, усиленного фосфорилирования гистона H3 и апоптоза, опосредованного каспазой-3 [32]. В другом исследовании с использованием G-1 в качестве агониста GPER-1 было обнаружено, что активация GPER-1 ингибирует ЭМТ и метастазирование клеток ТНПМЖ посредством передачи сигналов NF-κB. После активации GPER-1 происходит ингибирование интерлейкина 6 (IL-6) и фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), что приводит к подавлению миграции и ангиогенеза клеток ТНПМЖ [33]. Недавнее исследование *in vitro* показало, что эстрогены ингибируют экспрессию VEGF и ангиогенез в ТНПМЖ путем активации GPER-1. Более того, связывание E2 с GPER-1 ингибировало рост опухоли *in vivo* и ангиогенез, снижая уровни экспрессии VEGF, NF-κB/p65, STAT3 и эндотелиального маркера CD34 в опухолях ксенотрансплантата клеток ТНПМЖ [34]. Активацию GPER-1 с помощью E2 или G-1 возможно использовать для ингибирования жизнеспособности клеток ТНПМЖ, пролиферации, миграции, инвазии, ангиогенеза и процесса ЭМП через сигнальный механизм CD151/miR-199a-3p [35].

В работе С. Gorrinia и соавт. показано, что E2, NRF2, PI3K и *BRCA1* тесно связаны в процессе *BRCA1*-ассоциированного канцерогенеза. Вероятно, соматическая потеря функции *BRCA1* у гетерозиготных носителей мутаций *BRCA1* имеет дифференциальные эффекты в зависимости от ткани. В тканях с низкой концентрацией эстрадиола дефицит *BRCA1* ухудшает передачу сигналов антиоксидантов NRF2, что приводит к гибели клеток с дефицитом *BRCA1*. Однако в молочной железе и яичниках E2 защищает клетки с дефицитом *BRCA1* от гибели, вызванной окислительным стрессом, активируя NRF2 по PI3K-AKT-зависимому механизму. Если клетка с дефицитом *BRCA1* теряет функцию PTEN, путь PI3K-AKT может быть дополнительно стимулирован и, таким образом, усилена E2-опосредованная передача сигналов NRF2. Митогенные и антиоксидантные нисходящие пути AKT в сочетании с геномной нестабильностью, вызванной отсутствием *BRCA1*-опосредованной репарации ДНК, в конечном итоге приводят к злокачественной трансформации *BRCA1*-дефицитных клеток. E2 регулирует NRF2-антиоксидантный ответ через сигнальный путь PI3K-AKT, активирующий DJ-1 и mTOR. E2 важен для контроля выживаемости как нормальных, так и злокачественных клеток с дефицитом *BRCA1*. В исследовании С. Gorrinia и соавт. обосновано использование ингибиторов PI3K при лечении опухолей с мутацией *BRCA1* ввиду блокирования активности NRF2 в клетках с дефицитом *BRCA1*, что увеличивает кон-

центрацию активных форм кислорода и способствует гибели клеток [36].

Значение эстрогенового сигнального механизма и характер множественного опухолевого процесса при *BRCA1/2*-ассоциированном РМЖ: данные клинических исследований и опыт регионального диспансера. В когортном исследовании К. Metcalfe и соавт. с включением 390 пациентов 77 % носителей ГМ *BRCA2* имели ЭР-положительные опухоли. У этих пациентов не было выявлено корреляции летального исхода с прогностическими факторами: размером опухоли, статусом регионарных лимфатических узлов (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,55–1,77; $p = 0,95$) и высокой степенью злокачественности (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,21–2,80; $p = 0,69$). Больные ЭР-положительным РМЖ с ГМ *BRCA2* демонстрировали меньшую 10-летнюю ОВ в сравнении с пациентами с ЭР-отрицательным РМЖ (80,4 % против 92,6 % соответственно). ЭР-положительный статус был предиктором летального исхода (ОР 2,08; 95 % ДИ 0,99–4,36; $p = 0,05$). Кроме того, у женщин с ЭР-положительными опухолями применение тамоксифена или химиотерапии не влияло на выживаемость [14]. При анализе прогностической роли ЭР-статуса у 1910 больных РМЖ в Канаде из 213 больных в возрасте до 40 лет 15-летняя выживаемость была значительно хуже при ЭР-положительном статусе по сравнению с ЭР-отрицательными опухолями (55 % против 61 % соответственно) [37]. У больных старше 40 лет ЭР-положительный статус выступал благоприятным прогностическим фактором. Снижение риска смерти при овариэктомии наблюдалось лишь у женщин с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,19–0,77; $p = 0,007$), но не у носителей ГМ *BRCA2* (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,23–1,43; $p = 0,23$) [38]. Положительный эффект овариэктомии также наблюдался только у женщин с ЭР-отрицательным РМЖ (ОР 0,07; 95 % ДИ 0,01–0,51; $p = 0,009$) и отсутствовал при ЭР-положительном статусе (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,32–1,78; $p = 0,53$). В исследовании К. Metcalfe и соавт. при овариэктомии также не выявлено преимуществ в показателях выживаемости у женщин с *BRCA2*-ассоциированным РМЖ. При этом у них применение тамоксифена также не снижало риск летального исхода (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,49–1,69; $p = 0,76$), что подтверждает выводы J.G. Jonasson и соавт. [5, 14].

P.J. Goodwin и соавт. показали, что больные РМЖ с ГМ *BRCA2*, получавшие адъювантную гормональную терапию, имели более высокий риск смерти по сравнению с больными спорадическим РМЖ (ОР 2,05; 95 % ДИ 1,07–3,91; $p = 0,03$) [39]. При этом применение адъювантной химиотерапии у 285 исландских женщин с мутациями *BRCA2* было связано со снижением риска летального исхода (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,80; $p = 0,01$), а при спорадическом РМЖ подобной корреляции не отмечено (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,47–2,04;

$p = 0,96$) [5]. К. Metcalfe и соавт. не выявили улучшения показателей выживаемости при химиотерапии ни у пациентов с *BRCA2*-ассоциированным РМЖ (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,57–1,74; $p = 1,00$), ни в подгруппе ЭР-положительного РМЖ (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,51–2,06; $p = 0,94$). Вероятно, необходимы дополнительные исследования для оценки влияния различных режимов химиотерапии на выживаемость женщин с *BRCA2*-ассоциированным РМЖ, в частности с использованием схем химиотерапии на основе препаратов платины.

Ввиду увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов все чаще в клинической практике наблюдается развитие метакронного или синхронного рака различных локализаций [40]. При этом развитие рака контралатеральной молочной железы отмечается примерно в 30–50 % всех случаев вторичных злокачественных новообразований у женщин с первичным РМЖ. Заболеваемость двусторонним РМЖ составляет около 3 % всех случаев РМЖ: синхронные опухоли составляют 0,6 %, метакронные – 2,2 % [3]. Синхронный двусторонний РМЖ определяется как контралатеральный РМЖ, диагностированный в течение 6 мес после обнаружения первого РМЖ [41, 42]. Факторами риска развития двустороннего РМЖ являются наличие семейного анамнеза РМЖ, манифестация заболевания в перименопаузе, инвазивный дольковый тип, мультицентрический рост, лучевая терапия в анамнезе и генетическая предрасположенность [43]. В исследовании А. Даг и соавт. частота синхронного и метакронного двустороннего РМЖ составила 2 % (33/1420): выявлено 17 пациентов с метакронным и 16 – с синхронным двусторонним РМЖ. Среднее время до появления второй опухоли при метакронном течении составило 42 мес. Средний возраст пациента – 46,9 года. В исследовании с включением 4065 пациентов с РМЖ ракспецифичная выживаемость и общая продолжительность жизни при синхронном РМЖ были меньше, чем при метакронном. При этом ОВ при метакронном РМЖ была выше, чем при одностороннем РМЖ [16]. В другом исследовании при анализе 123 пациентов с синхронным и метакронным двусторонним РМЖ не отмечено разницы в общей и безрецидивной выживаемости [17]. Т. Huzarski и соавт. выявили, что продолжительность жизни также не различалась при синхронном и метакронном РМЖ ($p = 0,153$). Что касается генетических предпосылок, именно наличие герминальной мутации *BRCA1/2* является существенным фактором риска развития двустороннего синхронного или метакронного РМЖ. Как известно, кумулятивный риск развития РМЖ (до 80 лет) составляет около 72 и 69 % у носителей ГМ *BRCA1* и *BRCA2* соответственно [1]. При этом риск развития рака в контралатеральной молочной железе в течение жизни этих пациентов увеличивается

в 2–6 раз со скоростью 0,3–1,0 % в год [9–11]. Ввиду того, что белки генов *BRCA1* и *BRCA2* участвуют в восстановлении разрывов ДНК, вызванных ионизирующим излучением, носители мутаций *BRCA1/2* имеют повышенную чувствительность к радиации и высокий риск развития РМЖ. При этом, возможно, низкие дозы ионизирующего излучения, используемые в рутинных диагностических процедурах с раннего возраста, могут увеличить риск развития РМЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* [7]. В европейском исследовании был оценен эффект диагностического облучения у более чем 2000 носителей мутаций *BRCA1/2*. Воздействие диагностического излучения у носителей ГМ *BRCA1/2* в возрасте до 30 лет было связано с повышенным риском развития РМЖ, что не было подтверждено для носителей ГМ *BRCA1/2* старше 30 лет [23].

Предполагается, что у носителей ГМ *BRCA1* РМЖ развивается раньше, чем у носителей ГМ *BRCA2*, зачастую в возрасте до 50 лет [18]. Однако в исследовании А. Даг и соавт. средний возраст пациентов с *BRCA1*-мутацией составил 51 (42–63) год, а средний возраст пациентов с *BRCA2*-дефицитным РМЖ – 39,6 (36–42) года, что не согласуется с данными литературы. При сравнении пациентов с ГМ *BRCA1* и *BRCA2*, по данным литературы, частота ТНРМЖ в группе пациентов с *BRCA1*-положительным РМЖ относительно высока (60 % против 33,3 %) [19]. В исследовании, включившем 338 больных РМЖ, проанализирован прогноз *BRCA1/2*-дефицитных опухолей. В сравнении с 2395 больными спорадическим РМЖ показано отсутствие различий в ОВ (2-летняя ОВ 97,0 % против 96,6 %; 5-летняя ОВ 83,8 % против 85,0 %; 10-летняя ОВ 73,4 % против 70,1 %; ОР 0,96; 95 % ДИ 0,76–1,22; $p = 0,76$) [43].

В онкологическом диспансере г. Краснодара проводится активное выявление молекулярно-генетических мишеней для оптимизации лекарственной терапии местно-распространенного, метастатического РМЖ в составе первично-множественных опухолей. В рамках реализации научно-исследовательских работ кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, утвержденных в 2020 и 2021 г., в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» проводятся наблюдательные исследования, направленные на изучение внутриопухолевой гетерогенности РМЖ с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли, а также анализ клинических и молекулярных маркеров эффективности лекарственной терапии метастатического РМЖ.

Цель исследования – изучить частоту выявления дополнительных мутаций в генах *BRCA1/2* методом секвенирования следующего поколения (NGS) и их значение при люминальных подтипах и множественном характере опухолевого процесса.

Материалы и методы

В данное клиническое исследование в период с апреля 2021 г. по апрель 2022 г. включено 443 больных РМЖ, соответствовавших диагностическим критериям для определения мутаций в генах *BRCA1/2*. В локальной молекулярно-генетической лаборатории ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» определение мутаций генов *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и *BRCA2* (6174delT) проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени по лейкоцитам периферической крови. При наличии диагностических критериев и несоответствии фенотипу опухоли тройному негативному гистологический материал и/или плазма крови направлялись в генетическую лабораторию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в рамках научного сотрудничества с ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1». Определение мутаций генов *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBS1*, *PALB2* выполнялось методом секвенирования следующего поколения (NGS).

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.22. Нормальность распределения непрерывных переменных оценена по критерию Колмогорова–Смирнова. На этом основании применены параметрические и непараметрические описательные статистики, оценены средние величины со стандартным отклонением и медианы с интерквартильным размахом. С помощью анализа таблиц сопряженности, реализованного в указанном выше пакете, была проведена оценка зависимости исходов от факторов риска. В данных случаях статистическая достоверность корреляции изучалась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. В случаях, предусмотренных статистическим анализом, использован метод расчета критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Также изучено время до появления вторых опухолей в составе первично-множественного опухолевого процесса методом кривых Каплана–Мейера с анализом достоверности различий с помощью *log-rank*-теста.

Результаты

При промежуточном анализе данных в апреле 2022 г. из 304 больных РМЖ, протестированных в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», обнаружен 71 пациент – носитель мутаций гена *BRCA1*. Из них тройным негативным фенотипом обладали 61 (86 %) пациентов, а люминальными фенотипами – 10 (14 %). Дополнительно методом NGS на носительство ГМ *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBS1*, *PALB2* обследовано 139 пациентов. Выявлено 20 мутаций генов *BRCA1/2*: 11 мутаций *BRCA1* и 9 мутаций *BRCA2*. Также

было дополнительно выявлено 8 мутаций в следующих генах: *PALB2* (у 1 пациентки), *NBS1* (у 3), *CHEK2* (у 2), *ATM* (у 2 пациентов). В общей когорте из 91 больного РМЖ с ГМ в генах *BRCA1/2* проанализирована частота ЭР-положительного статуса и выявлено 20 ЭР-положительных опухолей: у 11 больных с *BRCA1*-мутацией и 9 *BRCA2*-дефицитных пациентов.

Медиана возраста при *BRCA1*-дефицитном РМЖ составила 42 (35–50) года, при мутации *BRCA2* – 40 (34–52) лет, различия незначимы ($p > 0,05$). Мутации *BRCA1* достоверно связаны со степенью дифференцировки G_3 , мутации *BRCA2* – с умеренной дифференцировкой G_2 ($p < 0,001$). Для *BRCA2*-мутации характерен люминальный фенотип опухоли ($p < 0,001$). Не выявлено связи мутации генов *BRCA1/2* с размером первичного очага ($p = 0,947$), наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах ($p = 0,947$). Из всех выявленных 91 *BRCA*-дефицитной опухоли первично-множественный синхронный и метакронный характер заболевания имели 30 (33 %) пациентов: 27 (90 %) с ГМ *BRCA1* и 3 (10 %) с ГМ *BRCA2*. От всего числа *BRCA2*-дефицитных больных первично-множественный рак выявлен в 33 % случаев и в 33 % – при ГМ *BRCA1*. Контралатеральный РМЖ при наличии ГМ *BRCA1* обнаружен у 14 пациентов, рак яичников – у 7 больных, рак толстого кишечника – у 1, также выявлены 1 случай рака шейки матки, 2 случая рака тела матки, 1 случай рака желудка, 1 случай рака щитовидной железы. При *BRCA2*-мутации выявлены 2 случая РМЖ и 1 пациент с раком щитовидной железы в анамнезе. Тем не менее при мутациях *BRCA1* и *BRCA2* частота выявления вторых локализаций не различалась ($p = 0,403$), в том числе наличие мутаций этих генов не различалось в отношении частоты поражения контралатеральной молочной железы ($p = 0,261$). Типы мутаций в генах *BRCA1/2* представлены в табл. 1.

Характеристика клинических и морфологических параметров пациентов представлена в табл. 2.

Также оценены корреляции клинико-морфологических параметров пациентов с *BRCA1* 5382insC-мутацией и другими типами мутаций гена *BRCA1*, в том числе выявленными методом NGS. Не обнаружено различий в медиане возраста при разных типах мутаций гена *BRCA1* ($p > 0,05$). Не выявлено корреляции типа мутаций *BRCA1* с суррогатным типом ($p = 0,557$), распространенностью (Т) ($p = 0,366$), метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,745$), степенью дифференцировки ($p = 0,114$), уровнем пролиферативной активности ($p = 0,402$), выявлением второй локализации опухоли ($p = 0,370$). Данные представлены в табл. 3.

Очевидно, что предшествующее лечение – химиотерапия и лучевая терапия по поводу рака первичной локализации – могло повлиять на развитие рака второй локализации с учетом участия генов *BRCA1/2* в репарации

Таблица 1. Типы мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*Table 1. Types of *BRCA1* and *BRCA2* mutations

Пациенты с <i>BRCA1</i> -дефицитным раком молочной железы (<i>n</i> = 82) Patients with <i>BRCA1</i> -deficient breast cancer (<i>n</i> = 82)	Пациенты с <i>BRCA2</i> -дефицитным раком молочной железы (<i>n</i> = 9) Patients with <i>BRCA2</i> -deficient breast cancer (<i>n</i> = 9)
5382insC – 44 (53,6 %); 300T>G – 9 (10,9 %); 4153delA – 14 (17 %); 3819delGTAAA – 3 (3,6 %); 185delAG – 2 (2,4 %); 3875delGTCT – 1 (1 %); 2080delA – 1 (1 %); c.1510del. C – 1 (1 %); c.4065_4068delITCAA – 1 (1 %); c.2649_2650insCGCA – 1 (1 %); c.3531delT-1 – 1 (1 %); c.53T>C – 2 (2,4 %); p.Met18Thr – 1 (1 %); C61G (c.181T>G) – 1 (1 %)	c.5722_5723delCT; c.5720_5723delCT; c.2808_2811delACAA; c.8364G>A; 6174delT; c.2649_2650insGGCA; c.4065_4068delITCAA; сочетание c.53T>C и p. Met18Thr; combination of c.53T>C and p.Met18Thr; p.Thr2241_Leu2245del

ДНК. Интересны случаи метакронного выявления 3 и более локализаций рака: в 1 случае зафиксировано сочетание первичного рака желудка и метакронного

двустороннего РМЖ. Во 2-м случае выявлено возникновение первично хронического лимфолейкоза, метакронного РМЖ, рака почки и рака толстого кишечника у пациентки с выявленной мутацией *BRCA1*5382insC в сочетании с мутациями *CHEK2* c.1100delC, *CHEK2* c.444+1G>A.

По методу Каплана–Мейера были оценены различия во времени до появления второй опухоли в зависимости от мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Медиана времени до появления рака второй локализации при *BRCA1*-мутации составила 60 мес, при *BRCA2*-мутации – 48 мес. Различий во времени появления второй опухоли не выявлено ($p = 0,286$, *log-rank*-тест) (рис. 2).

Также изучено различие во времени до появления второй опухоли в зависимости от наличия наиболее часто выявляемой мутации – *BRCA1*5382insC. Медиана времени до появления второй локализации при *BRCA1*5382insC составила 180 мес, при других типах мутаций *BRCA1/2* – 20 мес. Однако различия во времени появления второй опухоли также статистически не значимы ($p = 0,217$, *log-rank*-тест) (рис. 3).

При обнаружении второй локализации опухоли методом ПЦР зачастую не обнаруживалось мутаций

Таблица 2. Корреляция типа мутаций *BRCA1/2* с клинико-морфологическими параметрами больных раком молочной железыTable 2. Correlation between the type of *BRCA1/2* mutations and clinical/morphological characteristics of breast cancer patients

Параметр Parameter	Пациенты с <i>BRCA1</i> -мутацией (<i>n</i> = 82) Patients with a <i>BRCA1</i> -mutation (<i>n</i> = 82)	Пациенты с <i>BRCA2</i> -мутацией (<i>n</i> = 9) Patients with a <i>BRCA2</i> -mutation (<i>n</i> = 9)	<i>p</i>
Медиана возраста (25–75-й проценти́ли), лет Median age (25 th –75 th percentiles), years	42 (35–50)	40 (34–52)	>0,05
Суррогатный тип, <i>n</i> (%): Surrogate definition, <i>n</i> (%): люминальный luminal трижды негативный triple-negative	21 (26,0) 61 (74,0)	9 (100) 0	<0,001
TNM, <i>n</i> : T 1/2/3/4 N 0/1/2/3 M 0/1	19/46/3/14 56/13/10/3 76/6	3/5/1/0 7/1/1/0 9/0	>0,05
Степень дифференцировки, <i>n</i> (%): Differentiation grade, <i>n</i> (%): G ₂ G ₃	21 (26,0) 61 (74,0)	9 (100) 0	<0,001
Синхронные и метакронные опухоли: Synchronous and metachronous tumors: РМЖ/РЩЖ/РЯ BC/TC/OC РТК/РШМ/РТМ/РЖ CoCa/CeCa/UC/SC	27 (33,0) 14/17/1 1/1/2/1	3 (33,0) 2/1/0 0/0/0	0,403

Примечание. РМЖ – рак молочной железы; РЩЖ – рак щитовидной железы; РЯ – рак яичников; РТК – рак толстого кишечника; РШМ – рак шейки матки; РТМ – рак тела матки; РЖ – рак желудка.

Note. BC – breast cancer; TC – thyroid cancer; OC – ovarian cancer; CoCa – colon cancer; CeCa – cervical cancer; UC – uterine cancer; SC – stomach cancer.

Таблица 3. Корреляция типа мутаций *BRCA1* с клинко-морфологическими параметрами больных раком молочной железы

Table 3. Correlation between the type of *BRCA1* mutations and clinical/morphological characteristics of breast cancer patients

Параметр Parameter	<i>BRCA1</i> 5382insC (n = 47)	Другие типы мутаций гена <i>BRCA1</i> (n = 35) Other mutations in the <i>BRCA1</i> gene (n = 35)	p
Медиана возраста (25–75-й процентиля), лет Median age (25 th –75 th percentiles), years	38 (37–50)	40 (34–51)	>0,05
Суррогатный тип, n (%): Surrogate definition, n (%): люминальный luminal трижды негативный triple-negative	12 (25,5) 35 (74,5)	11 (31,5) 24 (68,5)	0,557
TNM, n (%): T 1–2/3–4 N 0/+	41 (87,2)/6 (12,8) 32 (68,0)/15 (32,0)	27 (77,0)/8 (23,0) 25 (71,4)/10 (28,6)	0,366 0,745
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%): G ₂ G ₃	10 (21,0) 37 (79,0)	13 (37,0) 22 (63,0)	0,114
Индекс пролиферативной активности Ki-67, n (%): Ki-67 proliferation index, n (%): ≥30 % <30 %	36 (76,6) 11 (23,3)	30 (85,7) 5 (14,3)	0,402
Синхронные и метасинхронные опухоли, n (%): Synchronous and metachronous tumors, n (%): выявлены detected не выявлены not detected	14 (29,8) 33 (70,2)	12 (34,3) 23 (65,7)	0,370

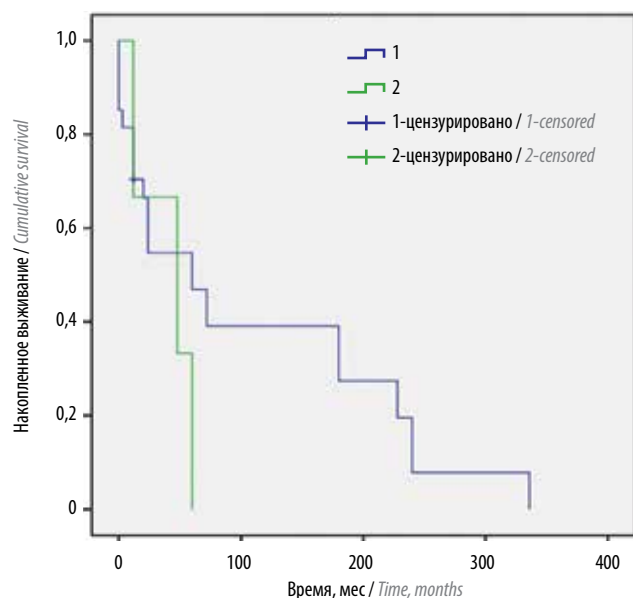


Рис. 2. Время до появления второй опухоли в зависимости от наличия *BRCA1*-мутации (1) и *BRCA2*-мутации (2)

Fig. 2. Time to second tumor development depending on the presence of *BRCA1*-mutation (1) and *BRCA2*-mutation (2)

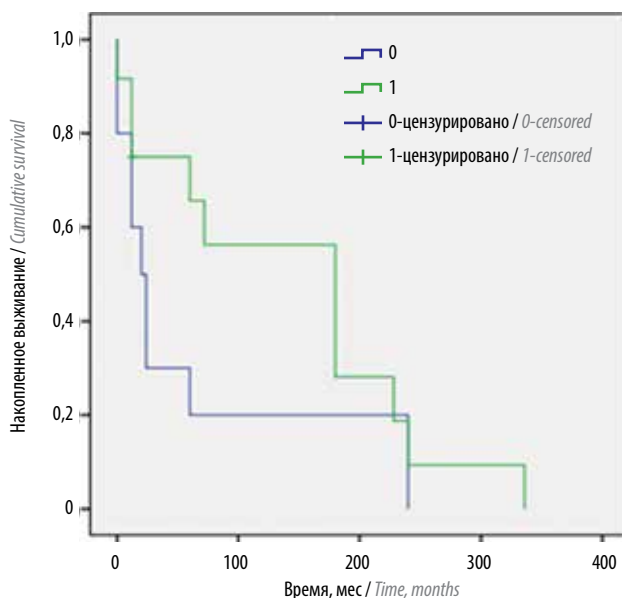


Рис. 3. Время до появления второй опухоли в зависимости от наличия мутации *BRCA1* 5382insC (1) и других типов *BRCA1/2*-мутаций (0)

Fig. 3. Time to second tumor development depending on the presence of *BRCA1* 5382insC (1) and other *BRCA1/2* mutations (0)

BRCA1/2, не входящих в стандартную диагностическую панель. В случае проведения анализа методом NGS были определены дополнительные патогенные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Что касается гормонозависимых опухолей, то методом NGS выявлено 9 мутаций при гормоноположительном заболевании и 7 мутаций при тройном негативном фенотипе, не определяемых методом ПЦР. Методом ПЦР достоверно чаще обнаруживались мутации при ТНРМЖ в сравнении с гормоноположительным РМЖ: 54 против 21 ($p = 0,041$).

Заключение

Необходимо отметить, что появляется все больше данных о прогностических и клинических различиях разных типов мутаций *BRCA1/2*, в частности установлен неблагоприятный прогноз *BRCA2*-ассоциированного РМЖ с ЭР-положительным фенотипом. При этом прогностические факторы РМЖ, включая степень дифференцировки, размер опухоли и статус регионарных лимфатических узлов, могут быть нетипичными для пациентов с мутациями *BRCA2*. Отсутствие эффективных методов терапии ЭР-положительного *BRCA2*-ассоциированного РМЖ диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения, включая химиотерапию на основе препаратов платины и овариэктомию и ин-

гибиторы PARP. Кроме того, очевидно, что при первичной множественности опухолевого процесса и люминальном подтипе опухоли стандартным методом ПЦР с диагностическим набором из 8 мутаций можно не выявить дополнительные патогенные мутации, свидетельствующие о возможности назначения таргетной терапии и необходимости тестирования родственников. Следовательно, все большую значимость приобретает изучение всего спектра мутаций генов *BRCA1/2* методом NGS у больных РМЖ, в том числе с ЭР-положительным статусом и первичной множественностью процесса, для планирования тактики первичного лечения, адъювантной терапии и лечения метастатического заболевания. Очевидно, что подходы к терапии *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ должны быть основаны на понимании этиопатогенеза заболевания с возможностью сочетания нарушений различных сигнальных механизмов и влияния сигнального механизма эстрогена. Безусловно, необходимы дальнейшие проспективные наблюдательные исследования эффективности овариэктомии, гормонотерапии при люминальных подтипах РМЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* в адъювантном режиме и при метастатическом заболевании, а также изучение эффективности блокирования сигнального механизма эстрогена при тройном негативном фенотипе РМЖ у носителей ГМ *BRCA1/2*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huzarski T., Byrski T., Gronwald J. et al. Ten-year survival in patients with *BRCA1*-negative and *BRCA1*-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3191–6. DOI: 10.1200/jco.2012.45.3571.
2. Spurdle A.B., Couch F.J., Parsons M.T. et al. Refined histopathological predictors of *BRCA1* and *BRCA2* mutation status: A large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia. *Breast Cancer Res* 2014;16:3419. DOI: 10.1186/s13058-014-0474-y.
3. Sun J., Meng H., Yao L. et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2017;23:6113–9. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-3227.
4. Schmidt M.K., Van den Broek A.J., Tollenaar R.A. et al. Breast cancer survival of *BRCA1/BRCA2* mutation carriers in a hospital-based cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109:djw329. DOI: 10.1093/jnci/djw329.
5. Jonasson J.G., Stefansson O.A., Johannsson O.T. et al. Oestrogen receptor status, treatment and breast cancer prognosis in Icelandic *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2016;115:776–83. DOI: 10.1038/bjc.2016.249.
6. Van den Broek A.J., Schmidt M.K., Van't Veer L.J. et al. Worse breast cancer prognosis of *BRCA1/BRCA2* mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0120189. DOI: 10.1371/journal.pone.0120189.
7. Vocka M., Zimovjanova M., Bielicikova Z. et al. Estrogen receptor status oppositely modifies breast cancer prognosis in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers versus non-carriers cancers. *Cancers* 2019;11:738; DOI: 10.3390/cancers11060738.
8. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E. et al. Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e4975. DOI: 10.1097/md.0000000000004975.
9. Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J. et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018; 19:169–80. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30891-4.
10. Rennert G., Bisland-Naggan S., Barnett-Griness O. et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2007;357:115–23. DOI: 10.1056/nejmoa070608.
11. Zhong Q., Peng H.L., Zhao X. et al. Effects of *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations on ovarian and breast cancer survival: A meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2015;21:211–20. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1816.
12. Sopik V., Sun P., Narod S.A. The prognostic effect of estrogen receptor status differs for younger versus older breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:391–402. DOI: 10.1007/s10549-017-4333-2.
13. Waks A.G., Winer E.P. Breast cancer treatment: A review. *JAMA* 2019;321:288–300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.
14. Metcalfe K., Lynch H.T., Foulkes W.D. et al. Oestrogen receptor status and survival in women with *BRCA2*-associated

- breast cancer. *Br J Cancer* 2019;120:398–403. DOI: 10.1038/s41416-019-0376-y.
15. Lips E.H., Debipersad R.D., Scheerman C.E. et al. *BRCA1*-mutated estrogen receptor-positive breast cancer shows *BRCA*ness, suggesting sensitivity to drugs targeting homologous recombination deficiency. *Clin Cancer Res* 2017;23:1236–41. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0198.
 16. Shah P.D., Patil S., Dickler M.N. et al. Twenty-one-gene recurrence score assay in *BRCA*-associated versus sporadic breast cancers: Differences based on germline mutation status. *Cancer* 2016;122:1178–84. DOI: 10.1002/cncr.29903.
 17. Sedic M., Kuperwasser C. *BRCA1*-haploinsufficiency: unraveling the molecular and cellular basis for tissue-specific cancer. *Cell Cycle* 2016;15:621–7. DOI: 10.1080/15384101.2016.1141841.
 18. Joosse S.A. *BRCA1* and *BRCA2*: A common pathway of genome protection but different breast cancer subtypes. *Nat Rev Cancer* 2012;12:372. DOI: 10.1038/nrc3181-c2.
 19. Saha Roy S., Vadlamudi R.K. Role of estrogen receptor signaling in breast cancer metastasis. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:654698. DOI: 10.1155/2012/654698.
 20. Bourisa P., Skandalisa S.S., Piperigkou Z. et al. Estrogen receptor alpha mediates epithelial to mesenchymal transition, expression of specific matrix effectors and functional properties of breast cancer cells. *Matrix Biol* 2015;43:42–60. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.02.008.
 21. Wang C., Bai F., Zhang L.H. et al. Estrogen promotes estrogen receptor negative *BRCA1*-deficient tumor initiation and progression. *Breast Cancer Res* 2018;20:74. DOI: 10.1186/s13058-018-0996-9.
 22. Gorrini C., Gang B.P., Bassi C. et al. Estrogen controls the survival of *BRCA1*-deficient cells via a PI3K-NRF2-regulated pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:4472–7. DOI: 10.1073/pnas.1324136111.
 23. Van Barele M., Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Louwers Y.V. et al. Estrogens and progestogens in triple negative breast cancer: do they harm? *Cancers* 2021;13(11):2506. DOI: 10.3390/cancers13112506.
 24. Zhao L., Huang S., Mei S. et al. Pharmacological activation of estrogen receptor beta augments innate immunity to suppress cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E3673–81. DOI: 10.1073/pnas.1803291115.
 25. Mishra A.K., Abrahamsson A., Dabrosin C. Fulvestrant inhibits growth of triple negative breast cancer and synergizes with tamoxifen in ER-alpha positive breast cancer by up-regulation of ERbeta. *Oncotarget* 2016;7:56876–88. DOI: 10.18632/oncotarget.10871.
 26. Bado I., Nikolos F., Rajapaksa G. et al. ER-beta decreases the invasiveness of triple-negative breast cancer cells by regulating mutant p53 oncogenic function. *Oncotarget* 2016;7:13599–611. DOI: 10.18632/oncotarget.7300.
 27. Reese J.M., Bruinsma E.S., Monroe D.G. et al. ERbeta inhibits cyclin dependent kinases 1 and 7 in triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2017;8:96506–21. DOI: 10.18632/oncotarget.21787.
 28. Schüller-Toprak S., Häring J., Inwald E.C. et al. Agonists and knockdown of estrogen receptor β differentially affect invasion of triple-negative breast cancer cells *in vitro*. *BMC Cancer* 2016;16:1–13. DOI: 10.1186/s12885-016-2973-y.
 29. Reese J.M., Bruinsma E.S., Nelson A.W. et al. ER β -mediated induction of cystatins results in suppression of TGF β signaling and inhibition of triple-negative breast cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E9580–9. DOI: 10.1073/pnas.1807751115.
 30. Mukhopadhyay U.K., Oturkar C.C., Adams C. et al. *TP53* status as a determinant of pro- vs anti-tumorigenic effects of estrogen receptor-beta in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:1202–15. DOI: 10.1093/jnci/djz051.
 31. Revankar C.M., Cimino D.F., Sklar L.A. et al. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 2005;307:1625–30. DOI: 10.1126/science.1106943.
 32. Prossnitz E.R., Barton M. Signaling, physiological functions and clinical relevance of the G protein-coupled estrogen receptor GPER. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009;89:89–97. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2009.05.001.
 33. Lappano R., Rigracciolo D., De Marco P. et al. Recent advances on the role of G protein-coupled receptors in hypoxia-mediated signaling. *AAPS J* 2016;18:305–10. DOI: 10.1208/s12248-016-9881-6.
 34. Pandey D.P., Lappano R., Albanito L. et al. Estrogenic GPR30 signalling induces proliferation and migration of breast cancer cells through CTGF. *EMBO J* 2009;28:523–32. DOI: 10.1038/emboj.2008.304.
 35. Marjon N.A., Hu C., Hathaway H.J., Prossnitz E.R. G protein-coupled estrogen receptor regulates mammary tumorigenesis and metastasis. *Mol Cancer Res* 2014;12:1644–54. DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-14-0128-t.
 36. Gorrini C., Ganga B.P., Bassi C. et al. Estrogen controls the survival of *BRCA1*-deficient cells via a PI3K-NRF2-regulated pathway. *PNAS* 2014;111(12):4472–7. DOI: 10.1073/pnas.1324136111.
 37. Sopik V., Sun P., Narod S.A. The prognostic effect of estrogen receptor status differs for younger versus older breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:391–402. DOI: 10.1007/s10549-017-4333-2.
 38. Metcalfe K., Lynch H.T., Foulkes W.D. et al. Effect of oophorectomy on survival after breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA Oncol* 2015;1:306–13. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0658.
 39. Goodwin P.J., Phillips K.A., West D.W. et al. Breast cancer prognosis in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: An International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:19–26. DOI: 10.1200/jco.2010.33.0068.
 40. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S. et al. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature. *Biomed Res Int* 2014;250727. DOI: 10.1155/2014/250727.
 41. Jobsen J.J., Van der Palen J., Ong F. et al. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):277–83. DOI: 10.1007/s10549-015-3538-5.
 42. Megaro G., Rossi L., Ceddia S. et al. Synchronous and metachronous metastatic breast cancer, with different histology and opposite immunophenotype, treated with combination of chemotherapy, anti-HER2, and endocrine therapy: A case report. *Case Rep Oncol* 2020;13(2):544–54. DOI: 10.1159/000507433.
 43. Dağ A., Arslan B., Güler E., Mermer S. *BRCA1*–2 incidence in synchronous and metachronous breast cancer: A Tertiary Center Study. *Ind J Surg* 2022. DOI: 10.1007/s12262-022-03335-1.

Вклад авторов

А.И. Стукань: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, интерпретация результатов, написание текста;
 А.Ю. Горяинова, О.А. Гончарова: обзор литературы, интерпретация результатов;
 О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко: получение данных для анализа;
 Е.Н. Имянитов: получение данных для анализа, критический анализ текста рукописи;
 Р.А. Мурашко: сбор данных для анализа, критический анализ материала;
 З.К. Хачмамук, В.А. Порханов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.I. Stukan: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, interpretation of the results, writing the article;
 A.Yu. Goryainova, O. A. Goncharova: literature review, interpretation of the results;
 O.Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko, Z.K. Khachmamuk: obtaining data for analysis;
 E.N. Imyanitov: obtaining data for analysis, critical analysis of the text of the article;
 R.A. Murashko: data collection for analysis;
 V.A. Porkhanov: a review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
 А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>
 Р.А. Мурашко / R.A. Murashko: <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>
 О.Ю. Чухрай / O.Yu. Chukhray: <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>
 С.Д. Максименко / S.D. Maksimenko: <https://orcid.org/0000-0003-2515-9125>
 О.А. Гончарова / O.A. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0002-6322-7144>
 Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
 З.К. Хачмамук / Z.K. Khachmamuk: <https://orcid.org/0000-0001-7745-4631>
 В.А. Порханов / V. A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

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. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Kuban State University. The patients signed an informed consent to participate in the study.

Прогностическая значимость соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у больных метастатическим раком молочной железы на фоне терапии эрибулином

А.В. Зюзюкина^{1, 2}, В.А. Комиссарова², Н.О. Попова³, В.Е. Гольдберг³, Р.А. Зуков^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

³ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

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

Введение. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (СНЛ) является прогностическим маркером при различных карциномах, включая рак молочной железы (РМЖ). Оно отражает баланс системного иммунитета и при этом ассоциируется с выживаемостью у пациентов с солидными опухолями.

Цель исследования – ретроспективная оценка значимости СНЛ и абсолютного числа лимфоцитов у больных РМЖ, получавших терапию эрибулином.

Материалы и методы. Проанализирована прогностическая значимость СНЛ и абсолютного числа лимфоцитов у 33 больных метастатическим РМЖ, получавших лечение эрибулином в 2020–2021 гг.

Результаты. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 9 [6; 15] мес. У 26 (78,8 %) из 33 пациентов наступило прогрессирование. 7 (21,2 %) из 33 пациентов были цензурированы по причине отмены терапии, полная отмена препарата после 1 курса потребовалась 3 (9,1 %) пациентам и связана с развитием гематологической токсичности: 1 (3 %) случай сочетания лейко- и тромбоцитопении III степени, 2 (6 %) случая – нейтропении III степени. По результатам проведенного анализа СНЛ являлось статистически значимым фактором риска прогрессирования у пациентов на фоне терапии эрибулином как без учета влияния других факторов (однофакторная модель), так и на фоне влияния абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов: отношение рисков (95 % доверительный интервал) составило 1,21 [1,04; 1,41], $p = 0,015$ и 1,30 [1,07; 1,57], $p = 0,008$ соответственно. Статистически значимого влияния абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов не было отмечено как в однофакторной, так и в многофакторной модели. Для иллюстрации влияния СНЛ на наступление прогрессирования пациенты были разбиты на 2 подгруппы по медианному значению СНЛ: СНЛ <2,46 и СНЛ ≥2,46. Медиана выживаемости у пациентов с СНЛ ≥2,46 составила 9 мес, а у пациентов с СНЛ <2,46 – 15 мес.

Выводы. Полученные результаты пилотного исследования констатируют, что СНЛ является потенциальным прогностическим маркером продолжительного лечения эрибулином для пациентов с метастатическим РМЖ и его возможно использовать в клинической практике.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, эрибулин, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, абсолютное число лимфоцитов

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Комиссарова В.А., Попова Н.О. и др. Прогностическая значимость соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у больных метастатическим раком молочной железы на фоне терапии эрибулином. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):53–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-53-59

Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with metastatic breast cancer on the background of eribulin therapy

A. V. Zyuzukina^{1, 2}, V. A. Komissarova², N. O. Popova³, V. E. Goldberg³, R. A. Zukov^{1, 2}

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

²Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A.I. Kryzhanovskiy; 16 I-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

³Tomsk Cancer Research Institute; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia

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

Background. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is a prognostic marker in various carcinomas, including breast cancer. The NLR reflects the balance of systemic immunity and is associated with survival in patients with solid tumors. **Aim.** This study retrospectively evaluated the significance of the NLR and the absolute lymphocyte count in patients with breast cancer who received eribulin therapy.

Materials and methods. The prognostic significance of the NLR and the absolute lymphocyte count in 33 patients with metastatic breast cancer treated with eribulin in 2020–2021 was analyzed.

Results. The median follow-up time for patients was 9 [6; 15] months. Twenty-six of 33 (78.8 %) patients progressed. Seven of 33 (21.2 %) patients were censored due to therapy discontinuation, complete discontinuation after 1 course was required in 3 (9.1 %) patients and was associated with the development of hematological toxicity: 1 (3 %) case of a combination of grade 3 leucopenia and grade 3 thrombocytopenia, 2 (6 %) cases of grade 3 neutropenia. According to the analysis results, the NLR was a statistically significant risk factor for progression in patients on eribulin therapy, both without taking into account the influence of other factors (univariate model) and with the underlying influence of the absolute neutrophil count and the absolute lymphocyte count: hazard ratio (95 % confidence interval) was 1.21 [1.04; 1.41], $p = 0.015$ and 1.30 [1.07; 1.57], $p = 0.008$, respectively. There was no statistically significant effect of the absolute neutrophil count and the absolute lymphocyte count in both univariate and multivariate models. To illustrate the impact of SNL on the onset of progression, patients were divided into two subgroups based on median SNL: SNL <2.46 and SNL ≥ 2.46 . The median survival in patients with SNL ≥ 2.46 was 9 months, and in patients with SNL <2.46 it was 15 months.

Conclusion. The results of the pilot study state the NLR is a potential prognostic marker of long-term treatment with eribulin for patients with metastatic breast cancer, and can be used in clinical practice.

Key words: breast cancer, chemotherapy, eribulin, neutrophil to lymphocyte ratio, absolute lymphocyte count

For citation: Zyuzukina A.V., Komissarova V.A., Popova N.O. et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with metastatic breast cancer on the background of eribulin therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(2):53–9. (In Russ.). DOI: 10.1765/1994-4098-2022-18-2-53-59

Введение

Анализ динамики заболевания раком молочной железы (РМЖ) показывает, что у 20–30 % пациентов с ранней стадией опухоль прогрессирует с развитием метастатических форм [1]. У большинства пациентов прогрессирование заболевания происходит в течение 12–24 мес [2]. Локализация и степень распространения метастазов являются важными прогностическими факторами у больных метастатическим РМЖ [3].

Основным методом лечения метастатического РМЖ является системная лекарственная терапия. На сегодняшний день применяются различные схемы лечения пациентов с метастатическим РМЖ в зависимости от поражения внутренних органов и молекулярно-биологического подтипа опухоли [3]. При проведении химиотерапии по поводу метастатического РМЖ традиционно используют антрациклины и таксаны [4]. Однако длительность применения данных препаратов ограничена развитием резистентности или выраженным токсическим действием на организм.

Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. Механизм действия препарата основан на торможении фазы роста микротрубочек, которое приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функцио-

нальной активностью [5]. Кроме того, эрибулин влияет на микроокружение опухоли и ее фенотип с помощью ремоделирования сосудистого русла опухоли [6] и инверсии эпителиально-мезенхимального перехода [7].

Эрибулин показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим РМЖ, получившим ранее не менее 1 режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (СНЛ) является прогностическим маркером при различных карциномах, включая РМЖ [8–10]. СНЛ отражает баланс системного иммунитета и при этом ассоциируется с выживаемостью у пациентов с солидными опухолями [9]. Микроокружение опухоли состоит из опухолевых клеток и клеток-хозяев, таких как эндотелиальные клетки, фибробласты и иммуноассоциированные клетки. Известно, что местная противоопухолевая активность усиливается инфильтрирующими опухоль лимфоцитами у пациентов с ранним РМЖ. Кроме того, абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ) может быть полезным маркером иммунной системы [11].

Цель исследования — ретроспективная оценка значимости СНЛ и АЧЛ у больных РМЖ, получающих терапию эрибулином.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование данных 33 больных с метастатическим РМЖ, получавших лечение эрибулином в 2020–2021 гг. в Красноярском краевом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского и Томском национальном исследовательском медицинском центре Российской академии наук. Пациентам вводили эрибулин внутривенно в дозе 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. В большинстве случаев (85 %) терапия проводилась в монорежиме, 2 (6 %) пациентки получали комбинацию эрибулина с таргетной терапией при HER2-положительном раке, и 1 (3 %) пациентка получала аналог гонадотропин-рилизинг гормона при люминальном В HER2-отрицательном подтипе РМЖ. Терапия прекращалась при прогрессировании заболевания или выраженных нежелательных явлениях.

Для оценки кроветворной функции и гематологической токсичности осуществляли забор крови для проведения клинического анализа с лейкоцитарной формулой в 1-й и 8-й дни введения препарата.

У 15 (45,5 %) пациентов исходно определялась II стадия опухолевого процесса, у 14 (42,4 %) — III стадия, у 3 (9,1 %) — IV стадия и у 1 (3 %) больной — I стадия. Положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона отмечена у 16 (48,5 %) и 15 (45,5 %) пациенток соответственно. Высокий уровень пролиферативной активности (Ki-67) (≥ 20 %) отмечен у 28 (84,8 %) больных, и только у 5 (15,2 %) пациентов Ki-67 был < 20 %. Распределение по молекулярно-биологическим подтипам РМЖ: люминальный В (HER2-отрицательный) — 15 (45,5 %) больных, люминальный В (HER2-положительный) — 1 (3 %), HER2-положительный нелюминальный — 3 (9,1 %), трижды негативный — 14 (42,4 %). Висцеральные метастазы: в легких — у 15,2 % больных, в печени — у 6 %, в головном мозге — у 9,1 %; поражение костей — у 33,3 %, метастазы в лимфатические узлы — у 30 %, локорегионарные метастазы — у 50 % (табл. 1).

Медиана числа предшествующих линий химиотерапии по поводу распространенной стадии достигла 3; эрибулин назначался в качестве 3-й линии всего у 12,1 % больных, в качестве 4-й линии — у 39,4 %, в качестве 5-й и более поздних линий терапии — в 21,2 % случаев. Антрациклин-таксановая терапия проводилась у 75,8 % пациентов, препараты платины получали 35 %, лечение противоопухолевым препаратом группы антиметаболитов (капецитабином) — 48,5 %. Пациенты с положительными рецепторами эстрогена и/или прогестерона получали гормональную терапию, число линий составляло до 4. При HER2-положительном РМЖ лечение дополнялось таргетной терапией. При

метастатическом поражении костей пациенты получали терапию остеомодифицирующими агентами.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные данные — абсолютное число нейтрофилов (АЧН), АЧЛ, СНЛ, возраст — были проверены на подчинение закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Распределение большинства переменных отличалось от нормального. Описательная статистика приведена в виде медианы (Me), 1-го (Q1) и 3-го квартилей (Q3), среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки наличия связи между признаками был выбран коэффициент корреляции Спирмена. Для коэффициентов корреляции рассчитаны 95 % двусторонние доверительные интервалы (ДИ). Анализ влияния количественных факторов на время до прогрессирования оценивали с помощью построения одно-

Таблица 1. Основные характеристики больных раком молочной железы
Table 1. Key characteristics of patients with breast cancer

Показатель Parameter	n	%
Стадия: Stage:		
I	1	3,0
II	15	45,5
III	14	42,4
IV	3	9,1
Метастазы: Metastases:		
печень liver	2	6,0
легкие lungs	5	15,2
множественные multiple	16	48,5
другие other	3	9,1
отсутствуют висцеральные no visceral	7	21,2
кости bones	11	33,3
головной мозг brain	3	9,1
Число линий гормональной терапии, предшествующих эрибулину: Number of hormone therapy lines prior to eribulin:		
0	16	48,5
1	4	12,1
2	6	18,2
3–4	7	21,2
Число линий химиотерапии, предшеству- ющих эрибулину: Number of chemotherapy lines prior to eribulin:		
< 3	13	39,4
≥ 3	20	60,6

Таблица 2. Описательная статистика для количественных переменных
Table 2. Descriptive statistics for the analyzed quantitative variables

Переменная Variable	Me	Q1	Q3	M	SD
АЧН ANC	3,83	2,92	5,16	4,41	2,03
СНЛ NLR	2,46	1,57	4,23	3,22	2,49
Возраст, лет Age, years	60	53	66	58,10	10,77
АЧЛ ALC	1,61	1,21	2,21	1,75	0,81

Примечание. АЧН — абсолютное число нейтрофилов; СНЛ — соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; АЧЛ — абсолютное число лимфоцитов.

Note. ANC — absolute neutrophils count; NLR — the neutrophil to lymphocyte ratio; ALC — absolute lymphocyte count.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа
Table 3. Results of correlation analysis

Показатель Parameter	АЧН ANC	АЧЛ ALC	СНЛ NLR	Время наблюдения Follow-up time	Возраст Age
АЧН ANC	1,00	−0,19 (−0,5−0,16)	0,37 (0,03−0,63)	0,1 (−0,25−0,43)	0,18 (−0,17−0,49)
АЧЛ ALC	−0,19 (−0,5−0,16)	1,00	−0,48 (−0,16−(−0,71))	0,21 (−0,14−0,52)	−0,01 (−0,35−0,33)
СНЛ NLR	0,37 (0,03−0,63)	−0,48 (−0,16−(−0,71))	1,00	−0,47 (−0,15−(−0,7))	−0,1 (−0,43−0,25)
Время наблюдения Follow-up time	0,1 (−0,25−0,43)	0,21 (−0,14−0,52)	−0,47 (−0,15−(−0,7))	1,00	−0,02 (−0,36−0,33)
Возраст Age	0,18 (−0,17−0,49)	−0,01 (−0,35−0,33)	−0,1 (−0,43−0,25)	−0,02 (−0,36−0,33)	1,00

Примечание. АЧН — абсолютное число нейтрофилов; АЧЛ — абсолютное число лимфоцитов; СНЛ — соотношение нейтрофилов и лимфоцитов.

Note. ANC — absolute neutrophils count; ALC — absolute lymphocyte count; NLR — the neutrophil to lymphocyte ratio.

и многофакторных моделей пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Вероятность ошибки первого рода была установлена на уровне 0,05. Нулевые гипотезы отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Описательная статистика для проанализированных количественных переменных (возраст, АЧН, АЧЛ, СНЛ) представлена в табл. 2.

Результаты корреляционного анализа приведены в табл. 3 в виде коэффициента корреляции и 95 % ДИ — r ($rL-rU$). Корреляционная связь СНЛ с АЧЛ и АЧН вытекает из самой переменной СНЛ, равной АЧН/АЧЛ. Между СНЛ и временем наблюдения имеется статистически значимая умеренная отрицательная связь.

Анализ времени до прогрессирования был проведен с помощью построения кривой Каплана—Мейера (рис. 1). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 9 [6; 15] мес. У 26 (78,8 %) из 33 пациентов наступило прогрессирование. 7 (21,2 %) из 33 пациентов были цензурированы по причине отмены терапии, полная отмена препарата после 1 курса потребовалась 3 (9,1 %) пациентам и связана с развитием гематологической токсичности: 1 (3 %) случай сочетания лейко- и тромбоцитопении III степени, 2 (6 %) случая — нейтропении III степени. В 1 случае отмечался летальный исход на I цикле лечения у пациентки с метастатическим поражением органов грудной клетки и малого таза от прогрессирования заболевания.

Медиана времени до прогрессирования составила 12 мес.

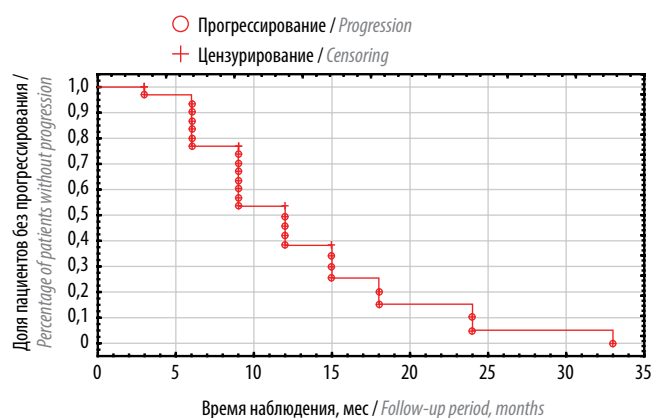


Рис. 1. Оценка времени до прогрессирования у пациентов на фоне терапии эрибулином с помощью кривой Каплана–Мейера

Fig. 1. Assessment of the time to progression in patients treated with eribulin using the Kaplan–Meier curve

Для анализа влияния показателей АЧН, АЧЛ и СНЛ на риск прогрессирования были построены 2 варианта моделей пропорциональных рисков (регрессионные модели Кокса): одно- и многофакторная. Для каждой из моделей рассчитаны отношение рисков (ОР) и 95 % ДИ. Результаты представлены в табл. 4.

По результатам проведенного анализа СНЛ являлось статистически значимым фактором риска прогрессирования у пациентов на фоне терапии эрибулином как без учета влияния других факторов (однофакторная модель), так и на фоне влияния АЧН и АЧЛ: ОР (95 % ДИ) было равно 1,21 [1,04; 1,41], $p = 0,015$ и 1,30 [1,07; 1,57], $p = 0,008$ соответственно. Статистически значимого влияния АЧН и АЧЛ не отмечено как в однофакторной, так и в многофакторной модели.

Для иллюстрации влияния СНЛ на наступление прогрессирования пациенты были разделены на 2 подгруппы по медианному значению СНЛ: СНЛ $< 2,46$ и СНЛ $\geq 2,46$. Результаты сравнения выживаемости в подгруппах представлены на рис. 2. Медиана выжи-

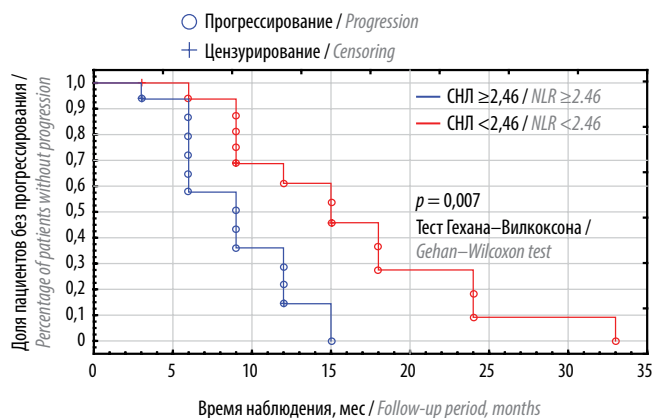


Рис. 2. Оценка времени до прогрессирования у пациентов с различным уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (СНЛ) на фоне терапии эрибулином с помощью кривых Каплана–Мейера

Fig. 2. Assessment of the time to progression in patients treated with eribulin by varying neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) using the Kaplan–Meier curve

ваемости у пациентов с СНЛ $\geq 2,46$ составила 9 мес, а у пациентов с СНЛ $< 2,46$ – 15 мес.

Обсуждение

Данное исследование является пилотным и предназначено для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов исследования (определение возможности проведения исследования у большего числа испытуемых, размера выборки в будущем исследовании, необходимой мощности исследования и т. д.).

Проведенный ретроспективный анализ выживаемости больных РМЖ, получавших терапию эрибулином, показывает, что у 25 % больных прогрессирование наступает в течение 9 мес, у 50 % – в течение 12 мес, у 75 % – в течение 15 мес. Медиана продолжительности лечения эрибулином составила 9 курсов. В исследовании EMBRACE эрибулин достоверно увеличивает общую выживаемость в 3-й и более поздних линиях

Таблица 4. Результаты однофакторного и многофакторного анализа с построением регрессионных моделей Кокса

Table 4. Results of univariate and multivariate analysis with plotting Cox regression models

Параметр Parameter	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОР HR	95 % ДИ для HR 95 % CI for HR	p	HR HR	95 % ДИ для HR 95 % CI for HR	p
АЧН ANC	1,06	0,89–1,27	0,506	1,03	0,85–1,25	0,793
АЧЛ ALC	1,03	0,57–1,86	0,912	1,57	0,83–2,94	0,163
СНЛ NLR	1,21	1,04–1,41	0,015	1,30	1,07–1,57	0,008

Примечание. АЧН – абсолютное число нейтрофилов; СНЛ – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; АЧЛ – абсолютное число лимфоцитов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Note. ANC – absolute neutrophils count; NLR – the neutrophil to lymphocyte ratio; ALC – absolute lymphocyte count; HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

терапии (медиана общей выживаемости 13,1 мес против 10,6 мес; ОР 0,81; 95 % ДИ 0,66–0,99; $p = 0,041$) [12].

Эрибулин имеет двойной механизм действия: митотический, который препятствует эпителиально-мезенхимальному переходу, и антимиотический, способствующий сосудистому ремоделированию [7, 13]. Терапевтическая активность эрибулина может быть связана с наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в микроокружении опухоли [14]. Данные литературы свидетельствуют, что СНЛ достоверно влияет на внутрибольничную пневмонию при терапии эрибулином (медиана выживаемости без прогрессирования при СНЛ <3 достоверно больше, чем при СНЛ ≥3; ОР 0,37; 95 % ДИ 0,18–0,71) [15]. СНЛ отражает баланс системного иммунитета и при этом ассоциируется с выживаемостью у пациентов с солидными опухолями [9]. Использование его в клинической практике позволит прогнозировать эффективность проводимой терапии.

В нашем исследовании СНЛ также демонстрирует прогностическую значимость: ОР (95 % ДИ) составило 1,30 [1,07; 1,57]. Медиана выживаемости при показателе СНЛ <2,46 составила 9 мес, а при СНЛ ≥2,46 – 15 мес.

Результаты исследования Y. Miyoshi и соавт. показали, что эрибулин пролонгировал общую выживаемость по сравнению с терапией по выбору врача у пациентов с исходным АЧЛ ≥1500/мкл, а данный порог показателя является потенциальным предиктором общей выживаемости у пациентов, получавших эрибулин [15]. Проведенное исследование не выявило статистически значимых различий по критерию показателя АЧЛ. Следует учитывать, что исследование выполнено на небольшой выборке, поэтому необходимо его продолжить.

Выводы

Учитывая, что эрибулин применяется у пациентов, получавших предшествующую интенсивную терапию по поводу метастатического РМЖ, появляется необходимость определения дополнительных предикторов эффективности планируемой противоопухолевой терапии. Полученные данные говорят о потенциальной прогностической значимости СНЛ как предиктора продолжительного лечения эрибулином у пациентов с метастатическим РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cardoso F, Kataja V, Tjan-Heijnen V. Breast cancer. Essentials for Clinicians. ESMO Press, 2019.
- Pagani O., Senkus E., Wood W. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst 2010;102(7):456–63. DOI: 10.1093/jnci/djq029
- Yardley D.A. Visceral disease in patients with metastatic breast cancer: efficacy and safety of treatment with ixabepilone and other chemotherapeutic agents. Clin Breast Cancer 2010;10(1):64–73. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.009
- Andreopoulou E., Sparano J.A. Chemotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: an overview. Curr Breast Cancer Rep 2013;5(1):42–50. DOI: 10.1007/s12609-012-0097-1
- Cortes J., Vahdat L., Blum J.L. et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2010;28(2):3922–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8467
- Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in pre-clinical human breast cancer models. Cancer Sci 2014;105(10):1334–42. DOI: 10.1111/cas.12488
- Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T. et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. Br J Cancer 2014;110(6):1497–505. DOI: 10.1038/bjc.2014.80
- Azab B., Bhatt V.R., Phookan J. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2012;19(1):217–24. DOI: 10.1245/s10434-011-1814-0
- Templeton A.J., McNamara M.G., Seruga B. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and metaanalysis. J Natl Cancer Inst 2014;106(6). DOI: 10.1093/jnci/dju124
- Koh C.H., Bhoo-Pathy N., Ng K.L. et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. Br J Cancer 2015;113(1):150–8. DOI: 10.1038/bjc.2015.183
- Watanabe J., Saito M., Horimoto Y. et al. A maintained absolute lymphocyte count predicts the overall survival benefit from eribulin therapy, including eribulin re-administration, in HER2-negative advanced breast cancer patients: a single-institutional experience. Breast Cancer Res Treat 2020;181(1):211–20. DOI: 10.1007/s10549-020-05626-1
- Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377(9769):914–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6
- Twelves C., Anthoney A., Savulsky C.I. et al. A phase 1b/2, open-label, dose-escalation, and dose-confirmation study of eribulin mesilate in combination with capecitabine. Br J Cancer 2019;120(6):579–86. DOI: 10.1038/s41416-018-0366-5
- Kashiwagi S., Asano Y., Goto W. et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer. PLoS One 2017;12(2):e0170634. DOI: 10.1371/journal.pone.0170634
- Miyoshi Y., Yoshimura Y., Saito K. et al. High absolute lymphocyte counts are associated with longer overall survival in patients with metastatic breast cancer treated with eribulin-but not with treatment of physician's choice-in the EMBRACE study. Breast Cancer 2020;27(4):706–15. DOI: 10.1007/s12282-020-01067-2

Вклад авторов

А.В. Зюзюкина: набор материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

В.А. Комиссарова: статистический анализ полученных данных;

Н.О. Попова, В.Е. Гольдберг: набор материала;

Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, коррекция/написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.V. Zyuzukina: collection of materials, analysis of the obtained data, writing the article;

V.A. Komissarova: statistical analysis of the obtained data;

N.O. Popova, V.E. Goldberg: collection of materials;

R.A. Zukov: development of the study design, editing/writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Зюзюкина / A.V. Zyuzukina: <https://orcid.org/0000-0002-6758-4800>

В.А. Комиссарова / V.A. Komissarova: <https://orcid.org/0000-0002-5862-1761>

Н.О. Попова / N.O. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-5294-778X>

В.Е. Гольдберг / V.E. Goldberg: <https://orcid.org/0000-0003-4753-5283>

Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Благодарность. Авторы выражают благодарность Глазкову Алексею Андреевичу, к.м.н., старшему научному сотруднику лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» за консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Alexey Andreevich Glazkov, Ph.D., Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Physical Research of Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky for advice and corrections in the process of writing the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Financing. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasensky, Ministry of Health of Russia.

Систематический обзор эффективности маммографического скрининга для женщин в возрасте 40–49 лет

Ю.А. Белая

БУ «Окружная клиническая больница»; Россия, 628002 Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

Контакты: Юлия Алексеевна Белая juliyabelaya86@gmail.com

Целью настоящей работы является обзор рандомизированных контролируемых исследований, посвященных эффективности скрининговой маммографии у женщин возрастной категории 40–49 лет.

В базах данных Google Scholar и PubMed был реализован поиск англоязычных публикаций результатов рандомизированных контролируемых исследований. Критериями включения служили исследования, оценивающие возможную пользу/вред от маммографического скрининга у женщин 40–49 лет, период наблюдения за женщинами минимум 10 лет, первичный рак молочной железы, в которых в качестве исходов рассматривались сокращение смертности от рака молочной железы, побочные эффекты скрининговой маммографии.

В результате поиска по указанным ключевым словам были найдены 2453 источника в электронных базах данных, из которых только 83 исследования были опубликованы в виде оригинальных статей. После анализа данных исследований только 5 исследований соответствовали критериям включения. Анализ указанных исследований соответственно критериям включения представлен в статье.

На основании имеющихся данных из рандомизированных контролируемых исследований пока невозможно рекомендовать расширение маммографического скрининга для более молодых возрастных групп. Однако дальнейшие исследования с масштабным включением технологий цифровой маммографии, с учетом физиологических особенностей ткани молочной железы у женщин 40–49 лет и молекулярно-биологических характеристик наиболее часто встречающихся опухолей позволят рассмотреть данный вопрос в свете современных технологических возможностей.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммографический скрининг, женщины 40–49 лет, эффективность скрининга, вред от скрининга

Для цитирования: Белая Ю.А. Систематический обзор эффективности маммографического скрининга для женщин в возрасте 40–49 лет. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):60–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-60-66

Effectiveness of mammography screening for women aged 40–49

Yu.A. Belaya

District Clinical Hospital; 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628002, Russia

Contacts: Yuliya Alekseevna Belaya juliyabelaya86@gmail.com

The aim of the work was to review randomized controlled trials regarding the efficacy of screening mammography in women aged 40–49 years.

Google Scholar and PubMed databases were searched for English-language publications for randomized controlled trials. Inclusion criteria were studies evaluating the possible benefit/harm of mammographic screening in women 40–49 years old, a follow-up period of at least 10 years, primary breast cancer, regarding as primary outcomes reduction of breast cancer mortality, and side effects screening mammography.

A search for the specified keywords found 2453 sources in electronic databases, of which only 83 studies were published as articles. After analyzing these studies, only 5 studies met the inclusion criteria. An analysis of these studies according to the inclusion criteria is subsequently presented in the article.

Based on the available data from randomized trials, no definitive conclusion about the effectiveness of mammographic screening in women 40–49 years of age can yet be drawn. Therefore, it is too early to draw a line in the debate about the appropriateness of mammography in the 40–49 age group.

Key words: breast cancer, mammographic screening, women 40–49 years old, effectiveness of screening, harms of screening

For citation: Belaya Yu. A. Effectiveness of mammography screening for women aged 40–49. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(2):60–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-60-66

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) является самым частым онкологическим заболеванием и самой частой причиной смерти от рака у женщин в Европе [1]. В России РМЖ по распространенности занимает 1-е место среди онкологических заболеваний и поражает ежегодно более 66 тыс. женщин [2].

В научном сообществе мало кем оспаривается польза маммографического скрининга, когда речь идет о женщинах старше 50 лет, потому что ранее проведенные рандомизированные исследования доказали снижение смертности от РМЖ на 25 % у женщин, прошедших скрининг [3]. Однако в случае с более молодой возрастной категорией — женщинами 40–49 лет — польза от маммографического скрининга не настолько очевидна [4].

Как известно, эффективными считаются именно те скрининговые программы, польза которых перевешивает вред для населения в целом. В случае с РМЖ польза — это снижение смертности от РМЖ, сокращение лечения прогрессирующего заболевания и сокращение интенсивного или калечащего лечения. Отрицательные последствия маммографического скрининга, или его вред, включают облучение, болезненность процедуры, последствия ложноположительных и ложноотрицательных тестов, а также случаи гипердиагностики [4, 5].

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) — единственный способ, позволяющий непредвзято оценить эффективность скрининга. Поэтому для оценки эффективности скрининга в возрастной категории от 40 лет были организованы несколько РКИ [3, 6–12], начиная с NIP в Нью-Йорке [8] до NBSS в Канаде [13] и British Age Trial [14].

Несмотря на то, что большинство авторов указанных исследований утверждают, что маммографический скрининг эффективен у женщин более молодой категории, результаты многих исследований были статистически недостоверными по 2 основным причинам: либо в результате исследования была доказана неэффективность маммографии в указанной возрастной категории, либо РКИ сами по себе имели ограниченную доказательную силу для демонстрации достоверной разницы между группой контроля и группой исследования [15, 16].

Целью настоящей статьи является обзор РКИ, посвященных эффективности скрининговой маммографии у женщин возрастной категории 40–49 лет.

В базах данных Google Scholar и PubMed был реализован поиск англоязычных публикаций результатов РКИ, опубликованных на английском языке, путем

комбинирования ключевых слов «маммография» (mammography), «скрининг рака молочной железы» (breast cancer screening), «возраст 40–49 лет» (women in age 40–49 years).

Критериями включения служили оценка пользы или вреда от маммографического скрининга у женщин 40–49 лет, исследования с периодом наблюдения минимум 10 лет после рандомизации, первичный РМЖ, а также первичные исходы в виде сокращения смертности от РМЖ или побочных эффектов, связанных со скрининговой маммографией (соотношение ложноположительных/ложноотрицательных результатов, вероятность гипердиагностики РМЖ, риск облучения).

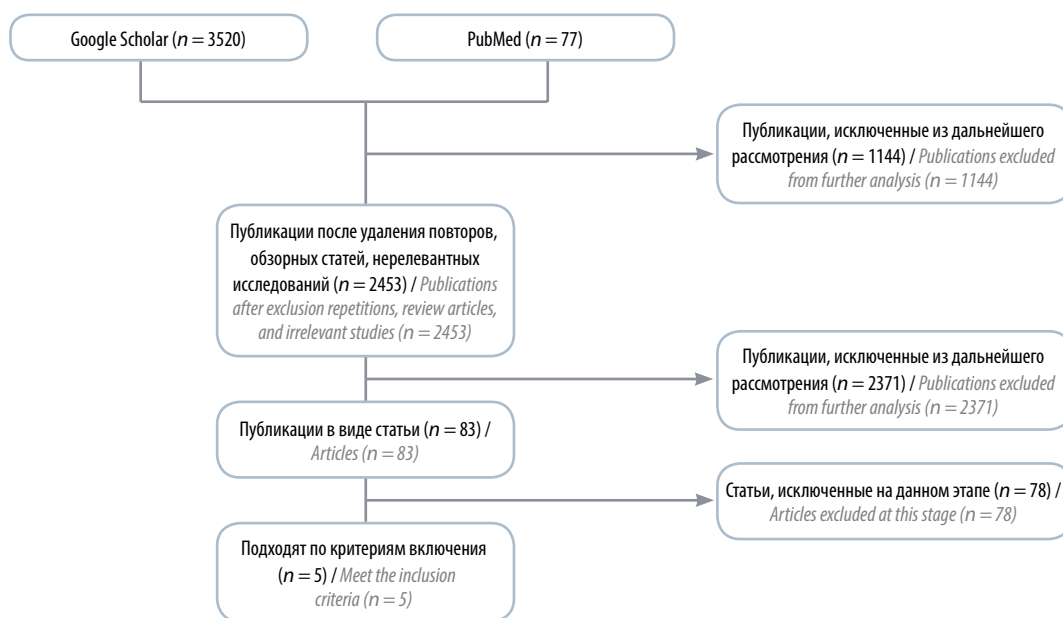
Данные исследований по указанным параметрам были внесены в специальную таблицу MS Excel.

В результате поиска литературы найдены 2453 источника в электронных базах данных, из которых только 83 исследования были опубликованы в виде статьи. После анализа данных исследований только 5 исследований соответствовали критериям включения. Процесс выбора статей схематически изображен на рисунке.

Семьдесят восемь статей были исключены из дальнейшего рассмотрения на последнем этапе, поскольку 38 из них исследовали не только возрастную группу 40–49 лет, но и другие возрастные группы, 27 из них были систематическими обзорами, 12 статей относились к промежуточным результатам исследований, окончательные результаты которых приведены здесь, и 1 статья была посвящена описанию дизайна клинического исследования.

Основные характеристики исследований, включенных в данный обзор, обобщены в таблице.

Первые публикации, включенные в данный обзор, — это результаты исследования UK Age Trial, которое началось в 1991 г. и продолжается по настоящее время (женщины были включены в исследование до 1997 г.) в 23 государственных центрах скрининга РМЖ с включением женщин в возрасте 39–40 лет, которые были рандомизированы в группу маммографии или обычного наблюдения [12, 17]. Результаты исследования обобщены примерно в 12 статьях [12, 14, 17, 18, 21–27], но в данный обзор включены только 3 из них, так как только они отвечали критериям включения: “False-positive results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 (“age” trial)” (ложноположительные результаты в рандомизированном клиническом исследовании маммографического скрининга начиная с 40 лет (“age” trial)) [18]; “Effect



Схематическое изображение процесса выбора рандомизированных контролируемых исследований
Flow chart demonstrating inclusion of randomized controlled studies into the analysis

Краткая характеристика рандомизированных контролируемых исследований, включенных в обзор
Brief description of randomized controlled studies included in the review

Авторы, исследование, цитата Authors, study, reference	Характеристика исследуемой популяции Characteristics of the study population	Длительность наблюдения Follow-up duration	Результаты Results
S.W. Duffy et al., 2020 UK Age Trial [17]	Женщины в возрасте 39–41 год, включены в исследование в 1991–1997 гг., в исследовании участвовали 23 государственных скрининговых центра в Англии, Уэльсе и Шотландии (Великобритания) Women aged 39–41 years included in the study in 1991–1997; 23 governmental screening centers in England, Wales and Scotland (UK) participated in the study	Медиана – 22,8 года. Межквартильный интервал – 21,8–24,0 года Median: 22.8 years. Interquartile interval: 21.8–24.0 years	После 22,8 года наблюдения статистически недостоверное снижение смертности от рака молочной железы не наблюдалось: 126 смертей против 255 смертей (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,79–1,22; $p = 0,86$). Достоверное снижение смертности от рака молочной железы через 10 лет наблюдения: 83 случая смерти от рака молочной железы в группе вмешательства против 219 в контрольной группе (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,58–0,97; $p = 0,029$) After 22.8 years of follow – up, there was an insignificant decrease in breast cancer mortality: 126 deaths versus 255 deaths (RR 0.98; 95 % CI 0.79–1.22; $p = 0.86$). There was a significant decrease in breast cancer mortality after 10 years of follow – up: 83 breast cancer deaths in the experimental group versus 219 deaths in the control group (RR 0.75; 95 % CI 0.58–0.97; $p = 0.029$)
S.M. Moss et al., 2015 UK Age Trial [12]	Женщины в возрасте 39–41 год, включены в исследование в 1991–1997 гг., в исследовании участвовали 23 государственных скрининговых центра в Англии, Уэльсе и Шотландии (Великобритания) Women aged 39–41 years included in the study in 1991–1997; 23 governmental screening centers in England, Wales and Scotland (UK) participated in the study	Медиана – 17,7 года. Межквартильный интервал – 16,8–18,8 года Median: 17.7 years. Interquartile interval: 16.8–18.8 years	После 17 лет наблюдения статистически недостоверное снижение смертности от рака молочной железы (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,74–1,04). После 10 лет наблюдения снижение смертности было достоверным (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,58–0,97) After 17 years of follow-up, there was an insignificant decrease in breast cancer mortality (RR 0.88; 95 % CI 0.74–1.04). After 10 years of follow-up, there was a significant decrease in mortality (RR 0.75; 95 % CI 0.58–0.97)

Окончание таблицы
End of the table

Авторы, исследование, цитата Authors, study, reference	Характеристика исследуемой популяции Characteristics of the study population	Длительность наблюдения Follow-up duration	Результаты Results
L. E. Johns, S. M. Moss, 2010 UK Age Trial [18]	Женщины в возрасте 39–41 год, включены в исследование 1991–1997 гг., в исследовании участвовали 23 государственных скрининговых центра в Англии, Уэльсе и Шотландии. Сравнивали маммографию с обычным наблюдением. В группе маммографии было 53 884 женщины Women aged 39–41 years included in the study in 1991–1997; 23 governmental screening centers in England, Wales and Scotland (UK) participated in the study. Mammography was compared with the conventional observation. There were 53,884 women in the mammography group	1991–2004	7893 женщины (14,6 % женщин в группе скрининга и 18,1 % женщин, посетивших хотя бы 1 скрининг) отметили 1 и более ложноположительных результатов за период наблюдения. Частота ложноположительных результатов при 1-м и последующих раундах составила 4,9 и 3,2 % соответственно. Кумулятивный риск ложноположительных результатов за 7 раундов составил 20,5 % A total of 7,893 women (14.6 % of women in the screening group and 18.1 % of women who had at least 1 screening) reported at least one false positive result during their follow-up period. The false positive rate at the first and subsequent rounds was 4.9 % and 3.2 %, respectively. The cumulative risk of false positive results for 7 rounds was 20.5 %
C. J. Baines et al., 2016 Canadian National Breast Screening Study-I [19]	Женщины 40–49 лет были включены в исследование с января 1980 г. по март 1985 г. В исследовании участвовали 15 скрининговых центров в 6 провинциях Канады Women aged 40–49 years were included in the study between January 1980 and March 1985. Fifteen screening centers from 6 provinces of Canada participated in the study	25 лет 25 years	Частота гипердиагностики инвазивного рака молочной железы через 5 лет после прекращения скрининга для женщин в возрасте 40–49 лет составила 32 % и 16 % для женщин в возрасте 50–59 лет; через 20 лет после прекращения скрининга – 48 % для женщин 40–49 лет и 5 % для женщин 50–59 лет Five years after screening termination, the overdiagnosis rate for invasive breast cancer was 32 % in women aged 40–49 years and 16 % for women aged 50–59 years; ten years after screening termination, the overdiagnosis rate for invasive breast cancer was 48 % in women aged 40–49 and 5 % in women aged 50–59 years
S. A. Narod et al., 2014 Canadian National Breast Screening Study-I [20]	Женщины 40–49 лет были включены в исследование с января 1980 г. по март 1985 г. В исследовании участвовали 15 скрининговых центров в 6 провинциях Канады Women aged 40–49 years were included in the study between January 1980 and March 1985. Fifteen screening centers from 6 provinces of Canada participated in the study	15,2 года 15.2 years	Из 256 смертей от рака молочной железы, зарегистрированных в исследуемой когорте, 134 были у женщин в группе маммографии, и 122 – у тех, кто получал обычный уход. Коэффициент риска смерти от рака молочной железы, связанный с проведением 1 или более раундов до 50 лет, составил 1,10 (95 % ДИ 0,86–1,40; недостоверно) Out of 256 breast cancer deaths reported in the study cohort, 134 deaths were registered in women from the mammography group, while 122 deaths were registered among those who received standard care. The risk of death from breast cancer associated with one or more rounds before the age of 50 years was 1.10 (95 % CI 0.86–1.40; insignificant)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.
Note. RR – relative risk; CI – confidence interval.

of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years follow-up: a randomized controlled trial” (влияние маммографического скрининга с 40 лет на смертность от РМЖ (UK Age Trial): окончательные результаты рандомизированного контролируемого исследования) [12]; “Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age Trial): final results of a randomized,

controlled trial” (влияние маммографического скрининга с 40 лет на смертность от РМЖ (UK Age Trial): окончательные результаты рандомизированного контролируемого исследования) [17].

Следующее исследование, результаты которого включены в данный обзор, – Canadian National Breast Screening Study (CNBS S; Канадское национальное исследование по скринингу рака молочной железы),

в частности CNBS S-I, которое именно было спроектировано таким образом, чтобы исследовать возрастную категорию 40–49 лет. В отличие от UK Age Trial, в CNBS S-I список исследуемых параметров намного шире и, кроме эффективности маммографии, исследовались, например, такие параметры, как эффективность самообследования или факторы риска РМЖ [19, 20, 28]. В CNBS S-I приняли участие женщины в возрасте 40–49 лет, набранные в период с января 1980 г. по март 1985 г. с помощью всеобщей рекламной кампании и изучения списков населения [11]. Результаты исследования относительно эффективности скрининговой маммографии у женщин 40–49 лет были опубликованы в виде 27 оригинальных статей, кратких сообщений и комментариев, но по критериям данного обзора подошли всего 2 исследования: “Revised estimates of overdiagnosis from the Canadian National Breast Screening Study” [19] и “Impact of screening mammography on mortality from breast cancer before age 60 in women 40 to 49 years of age” [20].

Что касается результатов указанных исследований, то результаты UK Age Trial [12, 17, 18] демонстрируют снижение смертности от РМЖ в группе скрининга по сравнению с контрольной группой на 7 и 6,2 % (2020) при медиане наблюдения 17,7 и 22,8 года, однако результаты указанных исследований оказались статистически достоверными только на 10-летнем сроке наблюдения, на сроках 17,7 и 22,8 года сокращение смертности было статистически недостоверным (см. таблицу) [12, 17]. В исследовании S.A. Narod и соавт. (CNBSS-I) коэффициент риска смерти от РМЖ в возрасте до 60 лет с учетом использования скрининговой маммографии составил 1,10 (95 % доверительный интервал 0,86–1,40; $p = 0,45$) [20].

В связи с гетерогенностью данных в упомянутых исследованиях (т.е. различных показателей исходов) не было возможности представить обобщающие показатели исходов или провести метаанализ, поэтому данные представлены в виде описания ключевых характеристик в общей таблице.

Как было указано выше, в данном обзоре в качестве исходов, демонстрирующих вред от маммографического скрининга в возрастной категории 40–49 лет, были рассмотрены такие исходы, как частота ложноположительных результатов, гипердиагностика и риск облучения.

14,6 % женщин из тех, кто были рандомизированы в группу маммографического скрининга в UK Age Trial, отметили, что как минимум 1 раз столкнулись с ложноположительным результатом скрининга, при котором женщин звали на дополнительное обследование, которое в дальнейшем не показывало наличия рака РМЖ. В том же исследовании совокупный риск возникновения ложноположительных результатов в течение первых 7 скрининговых раундов составил 20,5 % среди постоянных посетителей [18].

Гипердиагностика инвазивного РМЖ (рассчитанная как суммарное число случаев РМЖ в группе маммографии после определенного срока наблюдения с вычетом суммарного числа случаев РМЖ в группе контроля после определенного срока наблюдения, разделенное на число выявленных скринингом случаев РМЖ за период исследования в группе маммографии) через 5 лет после скрининга оценивалась в 32 % в исследовании C.J. Vaines и соавт. (CNBSS-I). Через 30 лет после прекращения скрининга этот показатель составил 48 % [19].

Таким образом, в результате проведенного анализа было выявлено, что сокращение смертности от РМЖ у женщин 40–49 лет в результате маммографического скрининга оказалось статистически недостоверным согласно UK Age Trial при обобщении результатов по истечении 17,7 года [12]. В то же время при обобщении результатов того же исследования через 5 лет сокращение смертности оказалось статистически достоверным (относительный риск 0,75; 95 % доверительный интервал 0,58–0,97; $p = 0,029$) [17].

Исследование “Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age Trial): final results of a randomised, controlled trial”, опубликованное в журнале The Lancet S.W. Duffy и соавт., некоторыми исследователями и самими авторами было названо долгожданным [28], поскольку было призвано поставить окончательную точку в дебатах относительно целесообразности маммографического скрининга у женщин 40–49 лет. Однако, несмотря на бесспорные преимущества исследования (РКИ, 23 национальных центра, большое число участников, период наблюдения примерно 22 года), авторам не удалось избежать критики коллег.

В частности, A. Miller, один из авторов – основателей исследования CNBSS-I, опубликованного в том же номере The Lancet, написал комментарий, в котором, в частности, отмечает: «К сожалению, дебаты о том, следует ли начинать скрининг рака молочной железы в возрасте 40 или 50 лет, не нашли свою окончательную развязку в исследовании UK Age Trial, поскольку отсутствие контрольной группы, которой не предлагали скрининг ни в каком возрасте, не позволило определить, получила ли какая-либо группа в испытании какую-либо пользу. Хотя существует вероятность того, что в группе вмешательства (скрининг начался в возрасте 39–41 года) было сэкономлено больше человеко-лет за счет более раннего выявления рака молочной железы, чем в контрольной группе в целом, в группе вмешательства не было отмечено снижения смертности по сравнению с контрольной группой к концу периода наблюдения. Те, кто выступает за скрининг, останутся в затруднительном положении, и те, кто считает, что маммографический скрининг (в данной возрастной категории) приносит мало

пользы или вообще не приносит никакой пользы, будут чувствовать, что их мнение оправдано» [29].

Среди женщин, регулярно посещающих скрининг, совокупный риск ложноположительного результата составил 20,5 % в UK Age Trial [17, 18]. Частота гипердиагностики инвазивного РМЖ через 5 лет после завершения скрининга CNBSS-I у женщин в возрасте 40–49 лет составила 32 %, а через 20 лет после прекращения скрининга — 48 % [30].

Следует отметить, что до настоящего времени только малочисленные исследования были организованы так, чтобы специфичным образом оценить эффективность маммографии у женщин младше 50 лет. Большинство из них рассматривали женщин возрастной категории 40–64 года, а потом анализировали результаты в определенных возрастных субкатегориях, в том числе в субкатегории 40–49 лет.

Вред маммографического скрининга среди женщин в возрасте 40–49 лет определялся в исследовании UK Age Trial путем оценки частоты ложноположительных результатов. Показатели ложноположительных результатов различаются в разных странах, в основном в зависимости от тенденции интерпретации маммограмм как аномальных [31], поэтому сравнение показателей ложноположительных результатов между возрастными группами предпочтительно проводить в пределах одной страны. В UK Age Trial показатели ложноположительных результатов при первом и последующих раундах скрининга составили 4,9 и 3,2 %, что соответствует средним показателям в Великобритании (7,9 % при первом скрининге и 3,2 % при последующих) [26]. Учитывая различные показатели заболеваемости РМЖ среди молодых и пожилых женщин, положительная прогностическая ценность (PPV) может быть лучшей оценкой для сравнения ложноположительных результатов между возрастными группами

ложительных результатов между возрастными группами [31]. PPV в UK Age Trial составила 2 % при первом скрининге и 3–5 % при последующих раундах, тогда как в программе скрининга в Великобритании значения PPV были выше — 8 и 16 % соответственно [26].

В исследовании UK Age Trial совокупный риск ложноположительного результата у регулярно посещающих скрининг женщин при 7 раундах составил 20,5 %, а при 10 — 28 %, что выше показателя, отмеченного в национальных скрининговых программах после 4 скринингов (10–11 %) [32]. Более высокий показатель в UK Age Trial можно объяснить тем, что чувствительность и PPV маммографии снижаются с увеличением плотности молочной железы. Поскольку у молодых женщин ткань молочной железы более плотная, и плотность постепенно уменьшается с возрастом, ожидаемо, что ложноположительные результаты будут выше у более молодой возрастной категории [33].

Следует отметить, что большинство исследований, включенных в данный обзор, основаны на аналоговой маммографии. Однако с появлением цифровой маммографии, как известно, намного повысилась чувствительность данного исследования в более молодой возрастной категории [34].

Таким образом, имеющиеся данные РКИ пока не позволяют однозначно рекомендовать расширение маммографического скрининга для более молодых возрастных групп. Однако дальнейшие исследования с масштабным включением технологий цифровой маммографии, с учетом физиологических особенностей ткани молочной железы у женщин 40–49 лет и молекулярно-биологических характеристик наиболее часто встречающихся опухолей позволят рассмотреть данный вопрос в свете современных технологических возможностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021;149(4):778–89. DOI: 10.1002/ijc.33588.
2. Мешков Д.О., Безмельницына Л.Ю. Организация медицинской помощи при раке молочной железы: динамика за 2009–2019 гг. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова* 2020;3(20):48–52. [Meshkov D.O., Bezmelnitsyna L.Yu. Organization of medical care for breast cancer patients: dynamics in 2009–2019. *Vestnik Severo-Vostochnogo federalnogo universiteta im. M.K. Ammosova = Bulletin of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University* 2020;3(20):48–52. (In Russ.)]. DOI: 10.25587/SVfu.2020.20.3.006.
3. Nyström L., Andersson I., Bjurstam N. et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359(9310):909–19. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08020-0.
4. Ray K.M., Joe B.N., Freimanis R.I. et al. Screening mammography in women 40–49 years old: current evidence. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210(2):264–70. DOI: 10.2214/AJR.17.18707.
5. Mandrik O., Zielonke N., Meheus F. et al. Systematic reviews as a “lens of evidence”: Determinants of benefits and harms of breast cancer screening. *Int J Cancer* 2019;145(4):994–1006. DOI: 10.1002/ijc.32211.
6. Andersson I., Janson L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *JNCI Monographs* 1997;22:63–7. DOI: 10.1093/jncimono/1997.22.63.
7. Bjurstam N., Björnelund L., Warwick J. et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97(10):2387–96. DOI: 10.1002/cncr.11361.
8. Shapiro S., Venet W., Strax P. et al. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. *National Cancer Institute Monograph* 1985;67:65–74.
9. Tabr L., Vitak B., Chen T.H. et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast

- cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260(3):658–63. DOI: 10.1148/radiol.11110469.
10. Alexander F.E., Anderson T.J., Brown H.K. et al. 14-years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07413-3.
 11. Miller A.B., To T., Baines C.J., Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up: a randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Int Med* 2002;137(5 Part 1):305–12. DOI: 10.7326/0003-4819-137-5_Part_1-200209030-00005.
 12. Moss S., Wale C., Smith R. et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1123–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00128-X.
 13. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA* 2019;69(5):363–85. DOI: 10.3322/caac.21565.
 14. Duffy S.W., Sasieni P.D. Mammography screening for breast cancer – the UK Age trial – Authors' reply. *Lancet Oncol* 2020;21(11):e510. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30627-6.
 15. Rachet B., Maringe C., Nur U. et al. Population-based cancer survival trends in England and Wales up to 2007: an assessment of the NHS cancer plan for England. *Lancet Oncol* 2009;10(4):351–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70028-2.
 16. Lemasters T., Sambamoorthi U. A national study of out-of-pocket-expenditures for mammography screening. *J Women's Heal* 2011;20(12):1775–83. DOI: 10.1089/jwh.2010.2251.
 17. Duffy S.W., Vulkan D., Cuckle H. et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1165–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30398-3.
 18. Johns L.E., Moss S.M. False-positive results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ("age" trial). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11):2758–64. DOI: 10.1158/1055-9965.
 19. Baines C.J., to T., Miller A.B. Revised estimates of overdiagnosis from the canadian national breast screening study. *Prev Med* 2016;90:66–71. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.06.033.
 20. Narod S.A., Sun P., Wall C. et al. Mammography before age 50 and breast cancer mortality. *Curr Oncol* 2014;21(5):217–21. DOI: 10.3747/co.21.2067.
 21. Moss S.M., Cuckle H., Evans A. et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on, Controlled cancer mortality at 10 years follow-up: a randomized, trial. *Lancet* 2006;368:2053. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69834-6.
 22. Johns L.E., Moss S.M. ATMGF results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ("age" trial). *CEBP* 2010;19:2758–64. DOI: 10.1258/jms.2010.009091.
 23. Evans A.J., Kutt E., Record C. et al. Radiological and pathological findings of interval cancers in a multi-centre, randomized, controlled trial of mammographic screening in women from age 40–41 years. *Clinical Rad* 2007;62(4):348–52. DOI: 10.1016/j.crad.2006.10.010.
 24. Kingston N., Thomas I., Johns L. et al. Assessing the amount of unscheduled screening ("contamination") in the control arm of the UK "age" trial. *Cancer Epid Prev Biomarkers* 2010;19(4):1132–6. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0996.
 25. Moss S., Waller M., Anderson T.J., Cuckle H. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Brit J Cancer* 2005;92(5):955–60. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602395.
 26. Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. *J Med Screening* 1999;6(3):144–8. DOI: 10.1136/jms.6.3.144.
 27. Moss S.M., Cuckle H., Evans A. et al. Effect of mammographic screening from age 40 on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial. *Obstetr Gynecol Survey* 2007;62(5):314, 315. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69834-6.
 28. Van den Ende C., Oordt-Speets A.M., Vrolijk H. et al. Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40–49 years: A systematic review. *Int J Cancer* 2017;141(7):1295–306. DOI: 10.1002/ijc.30794.
 29. Miller A.B. Final results of the UK Age trial on breast cancer screening age. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1125, 1126. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30428-9.
 30. Narod S.A. Reflections on screening mammography and the early detection of breast cancer. *Curr Oncol* 2014;21(5):210–4. DOI: 10.3747/co.21.2068.
 31. Johns L.E., Moss S.M., Trial Management Group. Randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ("age" trial): patterns of screening attendance. *J Med Screening* 2010;17(1):37–43. DOI: 10.1258/jms.2010.009091.
 32. Wallis M., Neilson F., Hogarth H. et al. Cumulative attendance assessment and cancer detection rate over four screening rounds in five E programmes: a retrospective study. *JPH (Oxf)* 2007;29:275–80. DOI: 10.1093/pubmed/fdm020.
 33. Lång K., Dustler M., Dahlblom V. et al. Identifying normal mammograms in a large screening population using artificial intelligence. *Eur Radiol* 2021;31(3):1687–92. DOI: 10.1007/s00330-020-07165-1.
 34. Schünemann H.J., Lerda D., Quinn C. et al. Breast cancer screening and diagnosis: A synopsis of the european breast guidelines. *Ann Intern Med* 2020;172(1):46–56. DOI: 10.7326/M19-2125.

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

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

Статья поступила: 23.03.2022. **Принята к публикации:** 18.04.2022.
Article submitted: 23.03.2022. **Accepted for publication:** 18.04.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-67-71



Опыт дифференциальной диагностики метастазов в периферических лимфатических узлах при прогрессировании рака шейки матки и рака тела матки путем определения скорости сдвиговой волны

М.А. Чекалова¹, В.С. Кряжева², О.А. Кравец³

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

³АО «Медицина»; Россия, 127006 Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10

Контакты: Варвара Сергеевна Кряжева salvaje2005@yandex.ru

Целью данного исследования является оценка возможностей применения методики определения скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике патологически измененных лимфатических узлов при оценке эффекта терапии рака шейки матки и рака тела матки. Проанализированы данные 20 пациенток с гиперплазированными лимфатическими узлами, из которых у 8 пациенток по совокупности ультразвуковых признаков диагностировано метастатическое поражение, подтвержденное цитологически. При применении методики оценки скорости сдвиговой волны в этих лимфатических узлах во всех наблюдениях определялась высокая скорость, среднее значение которой составило около 2,9 м/с, в то время как в гиперплазированных узлах доброкачественной природы скорость сдвиговой волны в среднем составляла около 1,3 м/с.

Ключевые слова: эластография, скорость сдвиговой волны, онкология, рак шейки матки, метастазы, лимфатические узлы

Для цитирования: Чекалова М.А., Кряжева В.С., Кравец О.А. Опыт дифференциальной диагностики метастазов в периферических лимфатических узлах при прогрессировании рака шейки матки и рака тела матки путем определения скорости сдвиговой волны. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):67–71. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-67-71

Experience of differential diagnosis of metastases in peripheral lymph nodes in the progression of cervical cancer and endometrial cancer by determining the shear wave velocity

M.A. Chekalova¹, V.S. Kryazheva², O.A. Kravets³

¹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Enthuziastov, Moscow 111123, Russia;

³Medicine LLC, 102-oy Tverskoy-Yamskoy Pereulok, Moscow 127006, Russia

Contacts: Varvara Sergeevna Kryazheva salvaje2005@yandex.ru

The purpose of this study is to evaluate the possibilities of using the technique of determining the shear wave velocity in the differential diagnosis of pathologically altered lymph nodes in assessing the therapeutic effect of cervical cancer and endometrial cancer. The results of 20 patients with hyperplastic lymph nodes were analyzed, of which 8 patients were diagnosed with a cytologically confirmed metastatic lesion based on a set of ultrasound signs. When using the shear wave velocity estimation technique in these nodes, a high velocity was determined in all observations, the average value of which was about 2.9 m/sec, while in hyperplastic nodes of a benign nature, this velocity averaged about 1.3 m/sec.

Key words: elastography, shear wave velocity, oncology, cervical cancer, metastases, lymph nodes

For citation: Chekalova M.A., Kryazheva V.S., Kravets O.A. Experience of differential diagnosis of metastases in peripheral lymph nodes in the progression of cervical cancer and endometrial cancer by determining the shear wave velocity. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):67–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-67-71

Введение

Клинический опыт показывает, что наиболее часто метастазы при раке шейки матки (РШМ) обнаруживают в следующих 6 группах лимфатических узлов (ЛУ), являющихся для шейки матки регионарными: парацервикальных, параметральных, запирающих, внутренних, наружных и общих подвздошных. О более распространенном процессе свидетельствует поражение парааортальных и паховых ЛУ [1].

Метастатическое поражение шейно-надключичных ЛУ встречается редко, в основном при прогрессировании РШМ.

По данным исследования, проведенного в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, при анализе отдаленных результатов сочетанной лучевой терапии РШМ у 101 пациентки метастазы в поверхностно расположенных ЛУ выявлены при РШМ стадии IIb в 1,8 % случаев, при РШМ стадии IIb – в 6 % [2].

Метастазы в ЛУ – наиболее важный прогностический фактор при раке тела матки (РТМ) ранних стадий. При I клинической стадии метастазы в тазовых ЛУ выявляют у 10 % больных, в парааортальных лимфатических узлах – у 6 % [3].

При I стадии РТМ поражение тазовых ЛУ наблюдается в 10 % случаев, поясничных ЛУ – в 6 %; при II клинической стадии – в 36 и 23 % случаев соответственно. Частота метастазирования в поясничные ЛУ в отсутствие метастазов в тазовых ЛУ составляет 2 % [4].

Своевременное выявление метастатически измененных периферических ЛУ необходимо для адекватного планирования лечения при прогрессировании РШМ и РТМ. В редких случаях метастазы в паховых и/или шейно-надключичных ЛУ могут быть единственным проявлением опухолевой прогрессии, которую нельзя пропустить.

Наиболее доступным и экономически выгодным методом диагностики является ультразвуковое исследование. Оно позволяет выявить увеличение ЛУ, оценить их анатомическую форму, соотношение коркового и мозгового слоя, эхоструктуру и выраженность степени васкуляризации. Однако далеко не во всех случаях при визуализации увеличенных ЛУ удается дифференцировать реактивные и метастатические изменения, что принципиально важно для своевременной диагностики прогрессирования РШМ и РТМ после лечения. Одной из современных методик, ка-

чественно улучшающих визуализацию изменений в структуре ЛУ, является измерение скорости сдвиговой волны (ССВ).

Сдвиговая волна физически представляет собой упругую поперечную волну. Принцип действия методики основан на генерации в тканях сдвиговой волны и последующей оценке скорости ее продвижения. Следовательно, чем выше скорость, тем выше упругость. Выбор места для измерения скорости проводится с помощью пробного объема на обычном серошкалированном изображении, на экране при этом возникает цифровое значение скорости в м/с. Важно отметить, что для вычисления среднего значения ССВ необходимо провести не менее 10 измерений в зоне интереса. Первое: зону интереса устанавливают таким образом, чтобы изображение в В-режиме могло быть распознано в качестве фона. Второе: компрессия датчиком должна быть минимальной, так как увеличение компрессии органа вызывает сильную деформацию, что приводит к получению ложноотрицательных результатов [5].

Эта современная методика нашла свое применение в разных областях, в том числе продолжается изучение ее возможностей при диагностике метастазов в поверхностно расположенных ЛУ.

В исследовании В.М. Сниткина, посвященном комплексной диагностике метастазов при раке молочной железы, в том числе оценке ССВ в метастатических измененных ЛУ, определены значения ССВ, характерные для реактивных и опухолевых изменений в ЛУ: $2,1 \pm 0,77$ и $3,1 \pm 1,09$ м/с соответственно [6].

Целью настоящего исследования является оценка возможностей применения методики определения скорости сдвиговой волны в дифференциальной диагностике патологически измененных ЛУ при оценке эффекта терапии РШМ и РТМ.

Материалы и методы

В исследование включены 20 пациенток с диагнозом РШМ и РТМ после комплексного и/или комбинированного лечения, у которых в процессе динамического наблюдения выявлены увеличенные периферические ЛУ. Возраст пациенток варьировал от 28 до 79 лет, средний возраст составил $47,0 \pm 1,9$ года.

При гистологическом исследовании у пациенток с диагнозом РШМ в половине наблюдений диагностирован плоскоклеточный неороговевающий РШМ, у пациенток с РТМ – эндометриоидная аденокарцинома.

Минимальный срок выявленного нами прогрессирования заболевания составил 6 мес, максимальный срок — 3,5 года.

Обследование пациенток с целью оценки эффективности проведенной терапии выполняли в сроки 1 мес, 3 мес, 6 мес, 1 год, 1,5 года, 2 года и более 2 лет после лечения.

Ультразвуковое исследование проводили на аппаратах Siemens S2000, Toshiba Aplio, Hitachi Ascendus, Hitachi Arietta V70 с программным обеспечением для проведения эластографии с оценкой ССВ.

Результаты

В 20 (100 %) наблюдениях в процессе контрольного обследования нами выявлены признаки лимфаденопатии периферических ЛУ (шейно-надключичных, паховых) неясного генеза.

В 12 (60,4 %) наблюдениях визуализировались поверхностно расположенные увеличенные ЛУ в паховых, шейно-надключичных областях, подозрительные в отношении их метастатического поражения (рис. 1).



Рис. 1. Увеличенный паховый лимфатический узел
Fig. 1. Enlarged inguinal lymph node

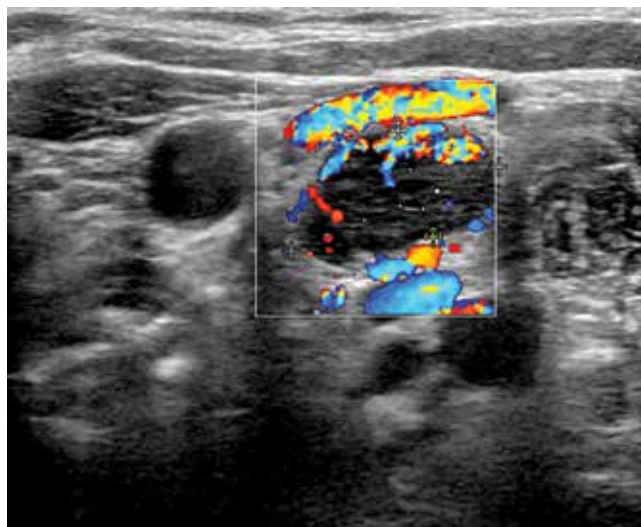


Рис. 2. Патологически измененный шейный лимфатический узел
Fig. 2. Pathological changes in a cervical lymph node

В 8 (39,6 %) наблюдениях отмечена ультразвуковая картина, которая однозначно трактовалась как метастатическое поражение. Это заключение определялось совокупностью ультразвуковых признаков, таких как увеличение размеров ЛУ, нарушение деления на анатомические слои (мозговой и корковый) и отсутствие визуализации гиперэхогенного центра, преобладание гипоэхогенной структуры, округлой формы, наличие патологической локальной или диффузной васкуляризации (рис. 2).

Во всех наблюдениях (100 %) проведено измерение ССВ в измененных поверхностных ЛУ, за референсную зону взяты прилежащая клетчатка и гиперплазированные ЛУ с сохраненным анатомическим делением на слои, но с утолщенным корковым слоем (см. таблицу).

Однако в ситуациях, когда визуализируется локальное утолщение коркового слоя ЛУ, но при этом анатомическая структура самого ЛУ сохранена, возникает

Значение скорости сдвиговой волны в метастатически измененных, гиперплазированных лимфатических узлах и прилежащей клетчатке

Shear wave velocity in metastatic lymph nodes, enlarged lymph nodes, and adjacent tissue

Скорость сдвиговой волны, м/с Shear wave velocity, m/s	Медиана, м/с Median, m/s	Минимальное значение, м/с Minimum, m/s	Максимальное значение, м/с Maximum, m/s	Ошибка Error
Метастазы в лимфатических узлах Metastatic lymph nodes	2,9	2,8	3,1	±0,24
Прилежащая клетчатка Adjacent tissue	1,2	0,9	1,5	±0,05
Гиперплазированные лимфатические узлы Enlarged lymph nodes	1,3	0,8	1,6	±0,12

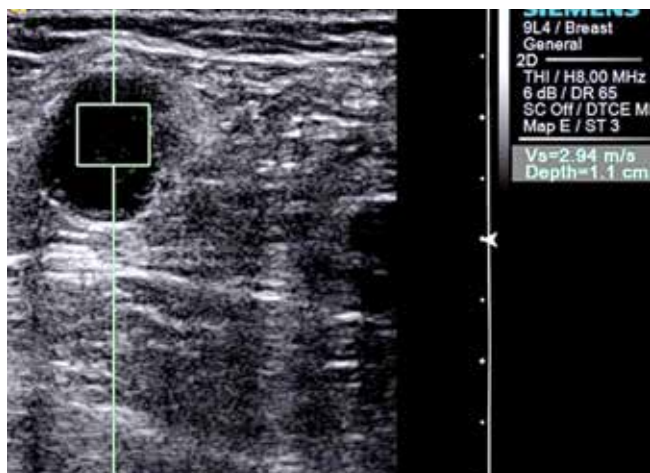


Рис. 3. Значение скорости сдвиговой волны в метастатически измененном лимфатическом узле

Fig. 3. Shear wave velocity in a metastatic lymph node

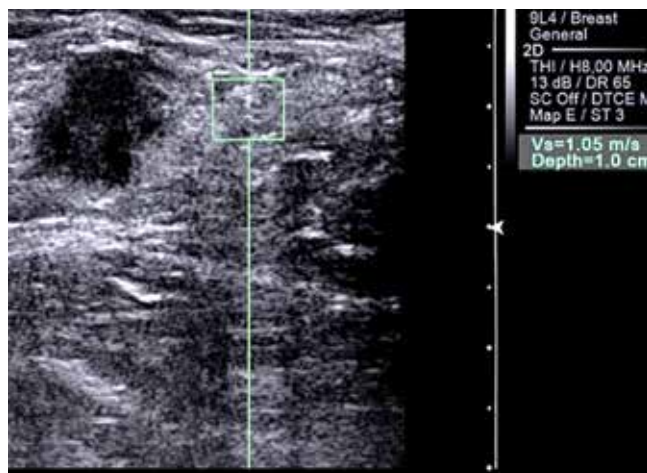


Рис. 4. Значение скорости сдвиговой волны в прилежащей клетчатке

Fig. 4. Shear wave velocity in the adjacent tissue

вопрос, чем обусловлены данные изменения (доброкачественные они или злокачественные). Особенно это актуально при небольших изменениях как самого узла, так и коркового слоя.

С целью дифференциальной диагностики вышеописанных находок нами проведено измерение ССВ в ЛУ с измененной анатомической формой, преимущественно гипоехогенной структурой, локально утолщенным корковым слоем и прилежащей клетчаткой.

По данным нашего исследования, среднее значение ССВ в метастатическом измененном ЛУ составило $2,5 \pm 0,9$ м/с (рис. 3), в то время как в прилежащей клетчатке — $1,2 \pm 0,7$ м/с (рис. 4).

Как показано в таблице, значения ССВ в гиперплазированных ЛУ и прилежащей клетчатке не различаются, в то время как в метастатически измененных ЛУ ССВ была в 2 раза выше, и среднее ее значение составило $2,9 \pm 0,24$ м/с.

Выводы

Таким образом, применение современной технологии, позволяющей оценить ССВ в периферических ЛУ, является важной дополнительной методикой в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений при лимфаденопатии у пациенток с диагнозом РШМ и РТМ в процессе мониторинга эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. [Bokhman Ya.V. Lectures on gynecologic oncology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007. (In Russ.)].
2. Дубинина А.В. Сравнительная оценка эффективности стандартного и ускоренного режимов фракционирования дозы при внутриполостном облучении больных раком шейки матки IIБ–IVА стадий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. С. 87. [Dubinina A.V. Comparing the efficacy of standard and accelerated fractionation of intraperitoneal chemotherapy in patients with stage IIБ–IVА cervical cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2019. P. 87. (In Russ.)].
3. Lurain J.R. Uterine cancer. In: Novak's Gynecology. 12th edn. Eds.: J. Berek, E. Adashi., P. Hillard. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. Pp. 1057–1092.
4. Zalewski K., Rzepka J., Madry R. et al. Analysis of risk factors for recurrence after treatment of endometrial uterine cancer. Ginekol Poland 2009;80(9):687–93.
5. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Эластография: анатомия метода. Променева диагностика, променева терапия 2012;2(3):107–13. [Zykin B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. Elastography: anatomy of the method. Promeneva diagnostika, promeneva terapiya = Radiation Diagnostics and Radiation Therapy 2012;2(3):107–13. (In Russ.)].
6. Сниткин В.М. Комплексная лучевая диагностика метастазов рака молочной железы в парастеральных лимфатических узлах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. С. 6, 7. [Snitkin V.M. Comprehensive radiation diagnosis of breast cancer metastases to parasternal lymph nodes. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2020. Pp. 6, 7. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.С. Кряжева: написание текста рукописи, обзор публикаций по данной теме;

М.А. Чекалова, О.А. Кравец: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

V.S. Kryazheva: writing the article, review of publications on this topic;

M.A. Chekalova, O.A. Kravets: development of research design.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation.

A cross sectional study to determine the knowledge and practices of Pap smear test among women

M. Indira¹, N. Sangeetha², P. Kasi Krishna Raja³, A.K. Choudhary⁴, K. Sharma⁵

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Government Erode Medical College and Hospital, Perundurai, Erode, Tamilnadu 638053, India;

²Department of Community Medicine, Government Erode Medical College and Hospital, Perundurai, Erode, Tamilnadu 638053, India;

³Department of Psychiatry, Government Erode Medical College and Hospital, Perundurai, Erode, Tamilnadu 638053, India;

⁴Department of Pharmacology, Government Erode Medical College and Hospital, Perundurai, Erode, Tamilnadu 638053, India;

⁵Department of Pharmacognosy, SGT College of Pharmacy, SGT University, Gurugram, Haryana 122505, India

Contacts: Arbind Kumar Choudhary arbindkch@gmail.com

Cervical cancer is the second most common malignancy among Indian women. Every year, 122 844 women are diagnosed with cervical cancer, with 67 477 dying as a result of it. It primarily affects women between the ages of 15 and 44 who are in the reproductive age group¹. This is primarily due to a delay in early cervical pathology diagnosis and treatment. From September 2017 to February 2018, a descriptive cross-sectional study was undertaken in the Obstetrics and Gynecology OPD at Govt. Erode Medical College, Perundurai, Erode District, Tamilnadu women ≥20 years age visiting Obstetrics and Gynecology OPD. The majority of women, 84.4 percent, married after they turned 18 years old (211). And 15.6 percent of the population was under the age of 18. Hinduism was followed by 97.2 percent, Christians by 1.6 percent, and Muslims by 1.2 percent. Doctors were the source of information for 36.3 % of those in our survey, while health workers educated 26 %. 25.9 % got their knowledge from the media, while 14 % got it from relatives and friends. According to our research, the most common reasons for refusing a Pap smear are dread of having to undergo a test (46.7 %) and a delay in receiving the results. When people are asymptomatic and have already been screened, 23 % believe it is unnecessary to go through the process again. They were not ready to acknowledge the requirement for pre-programmed serial screening.

The importance of immunization and the role of the vaccine for the human papillomavirus must also be educated. Given the main reason given by the participants for not having the test, it is critical that all health providers use every opportunity they have with women to educate and encourage them to do so.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, Pap smear test

For citation: Indira M., Sangeetha N., Kasi Krishna Raja P. et al. A cross sectional study to determine the knowledge and practices of Pap smear test among women. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):72–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-72-76

Перекрестное исследование по оценке осведомленности о тесте Папаниколау среди женщин

M. Indira¹, N. Sangeetha², P. Kasi Krishna Raja³, A.K. Choudhary⁴, K. Sharma⁵

¹Кафедра акушерства и гинекологии, Государственный медицинский колледж и больница Ироду, Перундурай, Ироду, Тамилнад 638053, Индия;

²Кафедра общественного здравоохранения, Государственный медицинский колледж и больница Ироду, Перундурай, Ироду, Тамилнад 638053, Индия;

³Кафедра психиатрии, Государственный медицинский колледж и больница Ироду, Перундурай, Ироду, Тамилнад 638053, Индия;

⁴Кафедра фармакологии, Государственный медицинский колледж и больница Ироду, Перундурай, Ироду, Тамилнад 638053, Индия;

⁵Кафедра фармакогнозии, фармацевтический колледж SGT, Университет SGT, Гуруграм, Харьяна 122505, Индия

Контакты: Arbind Kumar Choudhary arbindkch@gmail.com

Рак шейки матки (РШМ) является 2-м по распространенности злокачественным новообразованием среди женщин в Индии. Ежегодно РШМ диагностируется у 122 844 женщин, а 67 477 пациенток умирают от него. Чаще всего РШМ поражает женщин репродуктивного возраста от 15 до 44 лет. Такое распространение заболевания связано в первую очередь с поздней диагностикой патологии шейки матки, а следовательно, несвоевременным лечением. Нами было

проведено описательное перекрестное исследование, куда включались женщины старше 20 лет, которые в период с сентября 2017 по февраль 2018 г. посещали отделение акушерства и гинекологии Государственного медицинского колледжа и больницы Ироду, Перундурай, Ироду, Тамилнад. Большинство из них вступили в брак после того, как им исполнилось 18 лет ($n = 211$; 84,4 %); лишь 15,6 % вступили в брак до 18 лет. Подавляющее большинство (97,2 %) исповедовали индуизм, 1,6 % были христианками, а 1,2 % – мусульманками. При опросе пациенток было установлено, что врачи были основным источником информации для 36,3 % участниц исследования, в то время как 26 % пациенток получали сведения от других медицинских работников. Четверть опрошенных (25,9 %) использовали средства массовой информации, а 14 % женщин узнавали необходимые сведения от знакомых и родственников. Согласно нашим результатам, наиболее распространенными причинами отказа от мазка Папаниколау являются страх перед необходимостью пройти тест (46,7 %) и задержка с получением результатов. Почти каждая 4-я опрошенная женщина (23 %) считала, что, если тест уже пройден и отсутствуют симптомы, повторное прохождение не требуется. Они не были готовы признать необходимость планового многократного скрининга. Необходимо также информировать пациенток о важности иммунизации против РШМ и роли вакцины, направленной на предотвращение папилломавирусной инфекции. Учитывая основную причину, по которой участницы отказывались от прохождения теста, крайне важно приложить все возможные усилия для обучения женщин и поощрения прохождения ими регулярного обследования.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, тест Папаниколау

Для цитирования: Indira M., Sangeetha N., Kasi Krishna Raja P. и др. Перекрестное исследование по оценке осведомленности о тесте Папаниколау среди женщин. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):72–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-72-76

Background

Cervical cancer is the fourth most frequent malignancy in women worldwide. And it's the eighth most frequent cancer overall. In 2018, approximately 570 000 new cases of cervical cancer were diagnosed. Cervical cancer kills around 90 % of women in low- and middle-income nations. Cervical cancer is the second most common malignancy among Indian women. Every year, 122 844 women are diagnosed with cervical cancer, with 67 477 dying as a result of it. It primarily affects women between the ages of 15 and 44 who are in the reproductive age group [1]. This is primarily due to a delay in early cervical pathology diagnosis and treatment. Even when sensitive screening tests and preventive vaccines are available, cancer morbidity and death in developing countries do not decrease in contrast to developed countries. The main reason was a lack of understanding and apprehension about undergoing the necessary screenings and vaccinations [2]. Many studies have revealed that women's understanding of human papillomavirus (HPV), cervical cancer, and screening is quite low. the need of a national cervical cancer screening programme is highlighted by these findings. As a first step, we conducted a study to analyse Pap test (screening process) knowledge and habits among women visiting a medical college hospital in a semi-urban location. The current study focuses on the knowledge and awareness of Pap smear tests and HPV vaccination among women who visit the outpatient gynecology department for a variety of problems [3]. We have been particularly interested in determining why, despite their knowledge, they haven't been tested.

The purpose of this study was to analyze the knowledge and practice of Pap smear test and HPV vaccine among women who visited the medical college hospital's Obstetrics

and Gynecology OPD. To determine if there is a link between determining factors associated to Pap smear test knowledge and practice, as well as the HPV vaccine, among the study population [4].

Materials and methods

From September 2017 to February 2018, a descriptive cross-sectional study was undertaken in the Obstetrics and Gynecology OPD at Govt. Erode Medical College, Perundurai, Erode District, Tamilnadu. Women under the age of 20 who visited the Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic were pre-tested using a pre-designed questionnaire. A skilled doctor conducts a personal interview. The only exceptions were ladies who had a total hysterectomy and women who came in for an emergency. For the investigation, around 250 samples were gathered. GEMCH-Institutional Perundurai's Ethical Committee gave their approval, and the participants gave their verbal agreement while maintaining confidentiality.

Statistical analysis. After validation by experts in the departments of gynecology and community medicine, a pre-tested and pre-designed questionnaire was employed. After establishing a solid relationship, the participants were personally interviewed by qualified clinicians about socio-demographic information, understanding and practice of the Pap smear test, and HPV immunizations. At the conclusion of the workshop, all participants received advice about the screening test and HPV vaccination for cervical cancer. The data gathered was entered into the Microsoft Excel 2010 software. After cleaning the data, SPSS software 17 was used to do statistical analysis. the association between knowledge and awareness on Pap smear test and several determining factors was assessed using frequency tables and the chi-square test.

Results

The questionnaire was administered among 250 women, and their age details are given (table 1).

Table 1. Age distribution of the study population

Таблица 1. Распределение по возрасту в исследуемой популяции

Age, years Возраст, лет	Frequency, n Частота, n	Percentage, % Доля, %
20–40	134	53.6
41–60	104	41.6
>60	12	4.8
Total Всего	250	100

The socio demographic details of the study population namely age, occupation, education, total family income is given in the table 2.

The education of the women. Among the total participants, around 19.6 % have attended the primary school, majority that is 43.2 % have completed middle school, high school, and graduates were 13.2 %, and 19.6 % of the women were illiterates.

Occupation. Nearly half of them around 53.2 % ($n = 134$) were housewife, remaining 47.8 % were engaged in agriculture labour, self-employment, clerical jobs.

Family income per month. Around 40 % ($n = 100$) were earning between 5000–10000 INR. 34.8 % ($n = 87$) are between 10000–20000 INR. Then 18 % ($n = 45$) are <5000 INR and 7.2 % are >20000 INR.

Age at marriage. Most of the women got married after 18 year of age that is 84.4 % ($n = 211$). And 15.6 % were below 18 years.

Age at menarche. About 58.4 % attained menarche before 13 years of age. And 41.6 % were after 13 years of age.

Religion. Around 97.2 % belong to Hinduism, 1.6 % were Christians, and Muslims were 1.2 %.

Parity. Among the total participants 7.6 % had no children, 76.8 % of them had ≤ 2 children, and 15.6 % of them had >2 children.

Awareness of Pap smear. The distribution of women is presented in the table 3.

In our study population most of the women are in 20 to 40 years of age group. And around 60 (24 %) of them were illiterates and only 33 (13.2 %) of them are graduates. Around 18 (7.2 %) are earning more than >20000 INR. Majority of them 243 (97.2 %) were Hindu by religion.

Discussion

Knowledge about Pap smear. Dissecting our review populace the vast majority of them are youthful 20 to 40 years (53 %), finished center school (43 %) with a month to month procuring of 5000 to 10,000 INR (40 %). Among

Table 2. Distribution of socio-demographic profile of study population, $n = 250$

Таблица 2. Социально-демографические характеристики участниц исследования, $n = 250$

Parameter Показатель	Frequency, n Частота, n	Percentage, % Доля, %
Age, years: Возраст, лет:		
20–40	134	53.6
41–60	104	41.6
>60	12	4.8
Education: Образование:		
illiterate неграмотные	60	24.0
primary начальное	49	19.6
middle среднее	108	43.2
graduate высшее	33	13.2
Occupation: Занятость:		
house wife домохозяйка	133	53.2
agriculture сельское хозяйство	20	8.0
self employed самозанятые	31	12.4
clerical канцелярские работники	14	5.6
others другое	52	20.8
Total family income: Общий доход семьи:		
<5000	45	18.0
5000–10000	100	40.0
10000–20000	87	34.8
>20000	18	7.2
Religion: Вероисповедание:		
Hindus индуизм	243	97.2
Christians христианство	4	1.6
Muslims ислам	3	1.2
Age at menarche, years: Возраст начала менструаций, лет:		
>13	104	41.6
<13	146	58.4
Age at marriage, years: Возраст при вступлении в брак, лет:		
<18	39	15.6
>18	211	84.4
Parity: Количество детей:		
no children нет	19	7.6
≤ 2 children ≤ 2 детей	192	76.8
>2 children >2 детей	39	15.6

Table 3. Awareness of Pap smear

Таблица 3. Осведомленность о тесте Папаниколау

Awareness of Pap smear Осведомленность о тесте Папаниколау	Frequency, n Частота, n	Percentage, % Доля, %
Yes Да	77	30.8
No Нет	173	69.2
Underwent Pap smear Прохождение теста Папаниколау	Frequency, n Частота, n	Percentage, % Доля, %
Yes Да	21	8.4
No Нет	229	91.6

these ladies just 30 % ($n = 77$) knew about the Pap smear test and its clinical importance. The greater part of them are in the age bunch 30 to 50 years ($n = 52$) and are house spouses. While contrasting this with other writing in a comparable report from Kerala (1) a higher extent 74 % of populace knew about a screening test, and just 47 % could name it as Pap test. In a review from Uttar Pradesh, India the mindfulness was viewed as 40 %, practically like our study [3]. This might be because of higher education rate in Kerala concentrate on populace which was 64 %. Contrasting it and global investigations, a Turkish report including 332 wedded ladies, shows 90.7 % didn't know about screening test, and just 31 individuals had stepped through the examination somewhere around once [5]. The Pap smear screening inclusion in the age gathering of 18 to 69 years among Indian ladies is 2.6 %, 4.9 % in metropolitan and 2.3 % among rustic. It additionally differs between 4 to 6 % in poor and wealthy in India.

Source of information of the screening test. Source of information is an important parameter to analyze so that awareness can be increased. In our study in 36.3 % the source of information were doctors, 26 % were educated by health workers. 25.9 % obtained their information from media, 14 % from their family and friends. Main source of information as per our observation are health care professionals. On comparing it with a similar study from Mangalore, we find that the major source of information is media followed by health professional [6]. This may be due to higher education status 34 % completed graduation. Our population mostly completed middle school, had their main source of information from health professionals. We can improve the awareness through media education as it would reach more frequently. As almost all women would reach health care professionals at some point of time, health professionals should make it a point to educate, encourage and offer them a screening test for Pap smear. Awareness

should be first made among the health professionals, whenever a woman reaches out to health care this should be taken as an opportunity to educate them about the importance cancer service screening and HPV vaccination.

Demographic features of women who have undergone screening test. In our study 21 women have undergone Pap smear test at some point of time in their life. On analyzing their characteristics 14 are between 31 to 50 years, 10 people have completed middle school and 5 are graduates; all are Hindus. Our study shows women of middle age, who have at least middle school education, are able to understand the preventive importance and have undergone screening test more compared to others. Hindu women are more aware of this screening and have undergone the same compared to general population.

Similar findings were observed in Kerala study where more there 35 years have undergone Pap screening compared to the younger ones [7]. The International Agency For Research on cancer (IARC) supports these findings in that women who don't want this screening are mainly due to lack of knowledge, individual psychosocial and cultural beliefs, lack of resources, inability to access health care delivery system and fear or limited family support and community participation [8].

Acceptability of Pap smear test. All the women who participated in our study were created awareness and were offered the Pap screening free of cost. 64 % accepted to undergo the screening and were subjected to the same. 90 women i. e., 36 % were still not willing to take the smear. As per our study the reasons for not accepting Pap smear were fear to undergo a test 47.7 % and delay in getting the report. 23 % felt it unnecessary to undergo screening when they are asymptomatic and have already done it once. They were not ready accepting the need for serial screening programmed [9]. A review article from studies conducted in UK summarizes the factors reducing the participation of women in cervical screening programme are [10]:

1. Poor awareness of the indications and benefits of cervical screening test.
2. Lack of knowledge of cervical cancer and its risk factors.
3. Fear of embarrassment and pain.
4. Lack of female screeners or convenient clinic times.
5. Anxiety caused by receiving an abnormal report.
6. Poor understanding of cervical screening procedures.
7. A need for additional information.

HPV vaccination. HPV is responsible for many cancers including cervical cancer. Fortunately, 2 vaccines are available in India, Gardasil and Cervarix against the cervical cancer. In our study population all the 250 women were asked about awareness about HPV vaccine, only 4.8 % were aware of the vaccine 95 % of the women were unaware of it. Information about the vaccine doctors and health workers were the main source of information 66.6 % [11]. On comparing with a study done among college students from Uttar Pradesh 44 % were aware of the vaccine and its significance

Better educated young people were more aware of the vaccine. When educated about the importance of vaccination 157 mothers were accepting to vaccinate their daughters. 77 people were not ready to vaccinate their daughters, the main reason being fear followed by the cost of the vaccine.

Conclusion

Knowledge and attitude are the two most component for prevention and control of cervical cancer in women who had never received information about the cervical screening

from any source were more likely not to undergo the screening for Pap smear. In this study, as a commentary on the role of the health care professional and social media in informing, the cultural and religious roots of society should be taken into account. Role of the vaccine for HPV is also need to educated and about the importance of vaccination. Considering the main reason mentioned by the participants for not having the test, it is essential that all health providers consider every contact with the women as an opportunity to educate and encourage them to do regular Pap smear.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Global Health* 2020;8(2):e191–e203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Aswathy S., Quereshi M.A., Kurian B., Leelamoni K. Cervical cancer screening: Current knowledge & practice among women in a rural population of Kerala, India. *Indian J Med Res* 2012;136(2):205–10.
- Chellapandian P., Myneni S., Ravikumar D. et al. Knowledge on cervical cancer and perceived barriers to the uptake of HPV vaccination among health professionals. *BMC Women's Health* 2021;65. DOI: 10.1186/s12905-021-01205-8.
- Gakidou E., Nordhagen S., Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med* 2008;5(6):e132. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050132.
- Asthana S., Labani S. Factors associated with attitudes of rural women toward cervical cancer screening. *Indian J Community Med* 2013;38(4):246–8. DOI: 10.4103/0970-0218.120163.
- Harsha Kumar H., Tanya S. A study on knowledge and screening for cervical cancer among women in Mangalore City. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(5):751–6. DOI: 10.4103/2141-9248.141547.
- Mehmetoglu H.C., Sadikoglu G., Ozcakar A., Bilgel N. Pap smear screening in the primary health care setting: A study from Turkey. *N Am J Med Sci* 2010;2(10):467–72. DOI: 10.4297/najms.2010.2468.
- Handbook of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening. Vol. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2005.
- Nene B., Jayant K., Arrossi S. et al. Determinants of womens participation in cervical cancer screening trial, Maharashtra, India. *Bull World Health Organ* 2007;85(4):264–72. DOI: 10.2471/blt.06.031195.
- Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract* 1998;48(433):1509–14.
- Rashid S., Labani S., Das B.C. Knowledge, awareness and attitude on HPV, HPV vaccine and cervical cancer among the college students in India. *PLoS One* 2016;11(11):e0166713. DOI: 10.1371/journal.pone.0166713.

Authors' contributions

M. Indira, N. Sangeetha, P. Kasi Krishna Raja, A.K. Choudhary, K. Sharma: developing the study design, data collecting and analysis, writing the article.
Вклад авторов
M. Indira, N. Sangeetha, P. Kasi Krishna Raja, A.K. Choudhary, K. Sharma: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание статьи.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Financing. The study was performed without external funding.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Government Erode Medical College and Hospital.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Government Erode Medical College and Hospital.

Article submitted: 15.03.2022. **Accepted for publication:** 18.04.2022.

Статья поступила: 15.03.2022. **Принята к публикации:** 18.04.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85



Оценка репродуктивных результатов и качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1, 2}, Ю.М. Трушук¹, О.С. Диль¹, В.И. Чернов^{1, 3}, Е.С. Марченко⁴, Т.Л. Чекалкин⁴, В.А. Антипов⁵, С.Э. Красильников⁶

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

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; Россия, 634050 Томск, пр. Ленина, 30;

⁴НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы; Россия, 634045 Томск, ул. 19-й Гвардейской дивизии, 17;

⁵Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru

Рак шейки матки занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологической патологии. Радикальная трахелэктомия (РТ) вошла в стандарты NCCN в 2018 г. для лечения инвазивного рака шейки матки у пациенток молодого возраста для сохранения репродуктивной функции. РТ может выполняться трансабдоминальным и лапароскопическим доступами.

Целью нашего исследования явились сравнительная оценка эффективности и изучение качества жизни у больных после РТ. Всего проведено 99 хирургических вмешательств с использованием технологий, разработанных в Научно-исследовательском институте онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Описаны особенности и результаты лечения, в том числе онкологическая эффективность, репродуктивные результаты (репродуктивный потенциал, особенности течения беременностей и родов). Проведен анализ качества жизни больных после РТ согласно критериям современных опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-CX24.

Ключевые слова: радикальная трахелэктомия, органосохраняющее лечение, лапароскопия, лапаротомия, транспозиция, репродуктивные результаты, качество жизни, рак шейки матки

Для цитирования: Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трушук Ю.М. и др. Оценка репродуктивных результатов и качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2): 77–85. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85

Assessment of reproductive outcomes and quality of life in patients after radical trachelectomy

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1, 2}, Yu.M. Trushchuk¹, O.S. Dil¹, V.I. Chernov^{1, 3}, E.S. Marchenko⁴, T.L. Chekalkin⁴, V.A. Antipov⁵, S.E. Krasilnikov⁶

¹Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

³Tomsk National Research Polytechnic University; 30 Prospekt Lenina, Tomsk 634050, Russia;

⁴Research Institute of Medical Materials and Implants with Shape Memory; 17 19-oy Gvardeyskoy Divizii St., Tomsk 634045, Russia;

⁵City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 10 Pistovaya St., Moscow 127015, Russia;

⁶E.N. Meshalkin. National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

Contacts: Alena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru

Cervical cancer occupies a leading position in the structure of oncogynecological pathology. Radical trachelectomy (RT) has entered the standards of treatment of invasive cervical cancer in patients of reproductive age. RT can be performed by transabdominal and laparoscopic approaches. The purpose of our study was a comparative assessment of the effectiveness and study of the quality of life in patients after RT. In total, 99 surgical interventions were performed using technologies developed at Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences. The features and results of treatment are described, including oncological efficacy, reproductive results (reproductive potential, peculiarities of the course of pregnancies and childbirth). The analysis of the study of the quality of life of patients after RT according to the criteria of modern questionnaires EORTC QLQ-C30 and QLQ-CX24.

Key words: cancer, cervix, radical trachelectomy, organ-preserving treatment, laparoscopy, laparotomy, transposition, reproductive results, quality of life

For citation: Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Trushchuk Yu.M. et al. Assessment of reproductive outcomes and quality of life in patients after radical trachelectomy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(2):77–85. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85

Введение

В настоящее время лидирующие позиции в структуре онкологической патологии у женщин занимает рак шейки матки (РШМ), при этом отмечается устойчивая тенденция к значительному омоложению данной патологии. Так, по данным статистики, в возрастной категории от 16 до 35 лет РШМ стабильно занимает 1-е ранговое место по онкологической заболеваемости [1, 2]. На сегодняшний день проблему роста заболеваемости РШМ и увеличения доли больных молодого возраста необходимо рассматривать с различных позиций: этиологической, медико-экономической и социальной.

Обращают на себя внимание особенности местного распространения РШМ, так, по частоте опухолевого поражения цервикального канала чаще всего поражаются переходная зона и нижняя треть цервикального канала (49 и 32 % соответственно), значительно реже — средняя (17 %) и верхняя (2 %) треть цервикального канала [3–5].

В связи с этим закономерно встает вопрос о развитии и внедрении методов органосохраняющего лечения у данной категории больных [6–8]. Согласно современным рекомендациям лечения онкологических больных (RUSSCO, NCCN), фактически единственным стандартом хирургического лечения инвазивного РШМ у женщин репродуктивного возраста является радикальная трахелэктомия (РТ) [9, 10]. Данный вид хирургического вмешательства был разработан в конце XX века, техника операции была представлена впервые в 1997 г. учеными из Великобритании и США [11–14]. В дальнейшем методика РТ была неоднократно усовершенствована, и в настоящее время данный вид хирургического вмешательства активно внедряется в специализированных онкологических стационарах. В настоящее время разработаны и внедрены следующие методики РТ: влагалищная, трансабдоминальная, лапароскопическая и робот-ассистированная. Разработаны основные критерии выбора категории больных для проведения РТ: репродуктивный возраст, опухоль

не более 2 см (в отдельных случаях допускается до 4 см), отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и в региональных лимфатических узлах, а также наличие возможности динамического наблюдения [15–17].

Опыт проведения РТ в России и в мире в настоящее время невелик, по этой причине интересным представляется изучение не только онкологических, но и репродуктивных результатов при различных хирургических доступах, и актуальна оценка непосредственных и отдаленных результатов, репродуктивных результатов, в том числе определение и анализ особенностей течения беременности и родов, с целью формулировки методических рекомендаций по ведению данной категории больных [18–20].

Одним из современных интересных направлений является оценка качества жизни больных после РТ в зависимости от хирургического доступа операции. Проводимое лечение имеет серьезные физические, психологические и социальные последствия. В связи с этим пациентка должна получать достаточную и своевременную информацию о возможных побочных эффектах, как ранних, так и отсроченных [9, 21, 22].

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка онкологических, репродуктивных результатов и качества жизни у пациенток молодого возраста, страдающих РШМ IA2–IB1 стадий, после РТ, которая проводилась трансабдоминальным и лапароскопическим доступами.

Материалы и методы

Нами выполнен анализ особенностей репродуктивных результатов и качества жизни у 100 больных инвазивным РШМ I стадии после РТ, проведенной трансабдоминальным и лапароскопическим доступами. Все пациентки были пролечены на базе отделения онкогинекологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Средний возраст пациенток составил $29,0 \pm 3,7$ года. Трансабдоминальная РТ проведена 54 больным,

медиана наблюдения составила $72,0 \pm 9,8$ мес. Лапароскопическим доступом РТ выполнена 45 пациенткам, медиана наблюдения составила $48,0 \pm 6,9$ мес.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст; настойчивое желание пациентки иметь ребенка; I стадия опухолевого процесса, аденогенный или плоскоклеточный гистотип, размер опухоли не более 4 см; отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и в удаленных опухолевых узлах; наличие добровольного информированного согласия пациенток на проведение органосохраняющего хирургического лечения.

Критерии исключения: II–IV стадия опухолевого процесса; тяжелая сопутствующая патология, препятствующая наступлению беременности; наличие бесплодия; отказ пациентки от участия в исследовании.

Органосохраняющее хирургическое лечение проводилось с использованием высоких медицинских технологий, разработанных в отделении онкогинекологии и радиоизотопной лаборатории Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Проводилось определение сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Алотех» для улучшения диагностики микрометастазов при выполнении тазовой лимфодиссекции. При трансабдоминальном доступе использовался гамма-зонд Gamma Finder II® (США) (патент на изобретение РФ № 2535614), при лапароскопическом доступе измерение уровня радиофармпрепарата проводилось портативным лапароскопическим гамма-зондом RadPointer-gamma (Швейцария) (патент на изобретение РФ № 26610770).

Кроме того, всем пациенткам во время оперативного вмешательства после наложения маточно-влагалищного анастомоза устанавливался металлокерамический имплантат с памятью формы, изготовленный из никелида титана. Устанавливался имплантат сразу после формирования маточно-влагалищного анастомоза от нижнего сегмента матки до верхней трети влагалища, с фиксацией по периметру отдельными швами нитью из никелида титана (патенты на изобретение РФ № 2521848, № 2661077). Данная разработка была внедрена с целью формирования запирающего аппарата матки и укрепления зоны анастомоза.

Все этапы хирургического вмешательства выполнялись одной бригадой хирургов, кроме того, была обеспечена преемственность в отношении последующего наблюдения и дородового консультирования. Во время беременности забор цитологического материала осуществлялся 1 раз в месяц, по показаниям проводились более глубокие дополнительные исследования. В случае наступления беременности были запланированы визиты для консультирования и планирования. Родоразрешение проводилось путем кесарева сечения в запланированные сроки.

Одним из важных моментов нашего исследования было изучение состояния менструальной функции и уровня гормонов, были выбраны следующие контрольные точки: за 2 нед перед операцией, а также через 3 и 9 мес после операции. Тщательно изучались менструальный анамнез, особенности гинекологического паритета и применяемые в анамнезе методы контрацепции. Кроме того, оценивались размер и объем опухоли, проводились кольпоскопия, цервикогистероскопия, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов малого таза, спиральная компьютерная томография органов брюшной области. Для изучения гормонального статуса применялись методы иммуноферментного и радиоиммунного анализа.

Для оценки репродуктивных намерений и репродуктивного потенциала проводилось анкетирование в течение 1–3 лет после РТ. Детально изучались особенности социального статуса, наличие или отказ от репродуктивных намерений, при необходимости пациенткам проводилась консультация врача-репродуктолога для решения вопроса о целесообразности использования современных вспомогательных репродуктивных технологий.

Качество жизни оценивалось с использованием анкет EORTC QIQC30 и QLQ-CX24. Оформляли анкеты, анализ полученных сведений и опрос проводили непосредственно на приеме врача через 6 и 18 мес после хирургического вмешательства.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов описательной статистики. Анализ и представление полученных данных выполняли при помощи программ MS Office Excel 2007, Statistica for Windows 8.0.550. Статистическая обработка полностью отвечала требованиям EORTC.

Результаты и выводы

В ходе проведенного проспективного исследования было пролечено 99 пациенток, при этом трансабдоминальный доступ применялся у 54 пациенток, лапароскопический — у 45. Возраст пациенток был сопоставим, а медиана наблюдения была значительно больше в группе женщин, которым хирургическое вмешательство проводилось трансабдоминальным доступом. Преимущественно отмечался плоскоклеточный гистотип опухоли (90 %) (табл. 1).

Анализ данных показал, что количество удаленных лимфатических узлов было практически одинаковым, а количество сторожевых лимфатических узлов значительно не различалось. Кроме того, были выявлены 2 рецидива при трансабдоминальном доступе, однако необходимо отметить достаточно большую разницу по показателю медианы наблюдения.

Согласно полученным нами данным, менструальная функция была сохранена у всех 100 пациенток

Таблица 1. Характеристика пациенток, получивших органосохраняющее хирургическое лечение в объеме радикальной трахелэктомии
Table 1. Characteristics of patients who have undergone organ-sparing radical trachelectomy

Показатель Parameter	АРТ (<i>n</i> = 54) ART (<i>n</i> = 54)	ЛРТ (<i>n</i> = 46) LRT (<i>n</i> = 46)
Возраст пациенток, лет Patient age, years	29,0 ± 3,7	31,0 ± 5,1
Медиана наблюдения, мес Median follow-up time, months	72,0 ± 9,8	48,0 ± 6,9
Клиническая стадия по FIGO 2009, <i>n</i> : FIGO 2009 stage, <i>n</i> :		
IA1	2	2
IA2	14	17
IB1	19	10
IB2	11	9
IB3	8	6
Гистологический тип опухоли, <i>n</i> : Histological tumor type, <i>n</i> :		
плоскоклеточный squamous cell	49	41
аденокарцинома adenocarcinoma	5	4
Размер опухоли, см Tumor size, cm	3,5 ± 0,8	3,7 ± 0,5
Количество сигнальных лимфатических узлов Number of sentinel lymph nodes	1–4 (100 %)	1–3 (100 %)
Количество удаленных лимфатических узлов Number of lymph nodes removed	25 ± 3,9	23 ± 4,2
Число случаев рецидива Number of relapses	2	0

Примечание. АРТ – абдоминальная радикальная трахелэктомия; ЛРТ – лапароскопическая радикальная трахелэктомия.

Note. ART – abdominal radical trachelectomy; LRT – laparoscopic radical trachelectomy.

после проведенной РТ. При этом состояние и характеристика менструальной функции практически не имели различий до и после операции. Достоверные различия были отмечены лишь по показателю наличия нарушений менструального цикла (5 и 18 % соответственно), чаще всего выявлялись дисфункциональные маточные кровотечения (7 %), кроме того, у 4 % больных был выявлен гипоменструальный синдром.

Анализ гормонального статуса показал достоверные различия по уровню фолликулостимулирующего гормона, а также были выявлены следующие тенден-

ции: по уровню прогестерона (выше в предоперационном периоде) и по уровню тестостерона (выше в послеоперационном периоде) (табл. 2). При этом контроль гормонального статуса через 36 мес после оперативного лечения показал полное восстановление нормального уровня гормонов. По данным ультразвукового исследования в режиме энергетического картирования визуализируются «питающие» сосуды по периферии тела матки, свидетельствующие о сохранении васкуляризации матки.

Кроме того, анализ результатов нашего исследования показал отсутствие стенозов внутреннего зева (что, вероятнее всего, можно объяснить интраоперационным использованием имплантата с памятью формы из никелида титана, который мы устанавливаем в области маточно-влагалищного анастомоза), тогда как, по данным литературы, достаточно часто отмечается наличие стеноза внутреннего зева (14–17 %), а также эрозия и нагноение серкляжа (12–18 %).

По данным анкетирования, которое мы провели среди пациенток через 12–36 мес после операции, лишь 50 % больных (*n* = 51) сохранили репродуктивные намерения. Нами были определены основные причины отсутствия желания и/или возможности реализовать репродуктивную функцию: страх после перенесенного лечения за здоровье ребенка; страх рецидива; отсутствие супруга или полового партнера.

Наше исследование продемонстрировало достаточно высокие показатели репродуктивного потенциала и реализации репродуктивной функции. Особенности течения беременности, сроки родоразрешения и выявленные осложнения течения беременности сопоставимы с результатами других исследователей, представленных в свободном доступе (табл. 3).

Проведенная оценка качества жизни больных после радикальной трахелэктомии позволила выполнить сравнительный анализ и убедиться в преимуществе лапароскопического доступа [23–25]. По результатам опросника QLQC30 (EORTC) приведена сравнительная оценка общего состояния. Достоверные отличия не выявлены, но имеется тенденция к улучшению показателей физического и эмоционального состояния, а также когнитивной функции и социальной адаптации у больных с лапароскопическим доступом, тогда как показатели при трансабдоминальном доступе несколько хуже (табл. 4). Результаты анкетирования по опроснику QLQC24 (EORTC), специфичному для онкогинекологических больных, показали небольшие отклонения по уровню выраженности и достаточно часто встречающиеся расстройства сексуальной сферы, при этом показатели практически не зависели от доступа при проведении радикальной трахелэктомии (табл. 5). Полученные результаты согласуются с данными аналогичных исследований [6, 26, 27].

Таблица 2. Показатели уровня гормонов у пациенток после радикальной трахелэктомии, $n = 100$

Table 2. Hormone levels in patients after radical trachelectomy, $n = 100$

Гормон Hormone	За 14 сут до операции 14 days before surgery		Через 9 мес после операции 9 months after surgery	
	АРТ ART	ЛРТ LRT	АРТ ART	ЛРТ LRT
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), ЕД/мл Luteinizing hormone (LH), U/mL	18,3 ± 4,2	19,1 ± 2,8	16,1 ± 4,3	16,7 ± 2,3
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), ЕД/мл Follicle stimulating hormone (FSH), U/mL	42,74 ± 5,9*	43,41 ± 6,9*	65,65 ± 12,5	65,1 ± 7,3
Прогестерон, нг/мл Progesterone, ng/mL	0,655 ± 0,33*	0,401 ± 0,32*	0,442 ± 0,31	0,621 ± 0,31
Пролактин, нг/мл Prolactin, ng/mL	6,56 ± 1,98	8,18 ± 1,95	4,85 ± 1,07	3,54 ± 0,87
Секс-стероидсвязывающий глобулин, моль/л Sex hormone-binding globulin, mol/L	65,54 ± 5,37	83,26 ± 9,09	84,9 ± 8,07	71,08 ± 7,6
Эстрадиол, нмоль/л Estradiol, nmol/L	169,2 ± 21,5	178,7 ± 10,15	186,4 ± 8,7	189,4 ± 10,1
Тестостерон, нг/мл Testosterone, ng/mL	1,89 ± 0,19*	2,24 ± 0,19*	3,51 ± 0,19	4,5 ± 0,25
Соотношение ЛГ/ФСГ LH/FSH ratio	0,44 ± 0,021	0,29 ± 0,13	0,34 ± 0,07	0,33 ± 0,19

*Достоверность различий по сравнению с показателями перед операцией, $p < 0$.

*Significant difference compared to preoperative values, $p < 0$.

Примечание. АРТ — абдоминальная радикальная трахелэктомия; ЛРТ — лапароскопическая радикальная трахелэктомия.

Note. ART — abdominal radical trachelectomy; LRT — laparoscopic radical trachelectomy.

Таблица 3. Особенности течения беременности и перинатального периода у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии

Table 3. Characteristics of pregnancy and perinatal period in patients with cervical cancer after radical trachelectomy

Показатель Parameter	АРТ ART	ЛРТ LRT	p	Скорректированный p Adjusted p
Операции, n Surgeries, n	54	46	—	—
Количество беременностей, n : Number of pregnancies, n :				
спонтанных spontaneous	10	11	—	—
после вспомогательных репродуктивных технологий with assisted reproductive technologies	10	11	—	—
Срок наступления беременности после радикальной трахелэктомии, мес Time between radical trachelectomy and pregnancy, months	48 (56,8)	12 (19,8)	0,405	NS
Овариальный резерв, n (%) Ovarian reserve, n (%)	5 (11,1)	2 (3,7)	0,31	NS
Показатель репродуктивного потенциала, n (%) Indicator of the reproductive potential, n (%)	78 (91,2)	89 (94,1)	0,489	NS
Исход беременности, n : Pregnancy outcome, n :				
роды delivery	7	8	—	—
выкидыш miscarriage	1	1	—	—
аборт abortion	2	2	—	—

Окончание таблицы 3
End of the table 3

Показатель Parameter	АРТ ART	ЛРТ LRT	<i>p</i>	Скорректированный <i>p</i> Adjusted <i>p</i>
Угроза прерывания беременности, <i>n</i> Threatened miscarriage, <i>n</i>	2	2	—	—
Проведение токолитической терапии во время беременности, <i>n</i> Tocolytic therapy during pregnancy, <i>n</i>	4	5	—	—
Масса тела новорожденных, г Newborn body weight, g	2950 ± 320	3120 ± 175	0,412	NS
Оценка новорожденных по шкале Апгар Apgar score	7	8	—	—
Срок родоразрешения, нед Delivery time, weeks	34 ± 4,1	36 ± 3,5	0,124	NS
Стеноз внутреннего зева, <i>n</i> Cervical stenosis, <i>n</i>	0	0	—	—

Примечание. АРТ — абдоминальная радикальная трахелэктомия; ЛРТ — лапароскопическая радикальная трахелэктомия; NS — незначимо.

Note. ART — abdominal radical trachelectomy; LRT — laparoscopic radical trachelectomy; NS — non-significant.

Таблица 4. Качество жизни пациенток после радикальной трахелэктомии, баллы. Данные по результатам опросника QLQ-C30 (EORTC)
Table 4. EORTC QLQ-C30 quality of life after radical trachelectomy, score

Показатель Parameter	Медиана Median		Минимум Minimum		Максимум Maximum		Среднее Mean		Стандартное отклонение Standard deviation	
	АРТ ART	ЛРТ LRT	АРТ ART	ЛРТ LRT	АРТ ART	ЛРТ LRT	АРТ ART	ЛРТ LRT	АРТ ART	ЛРТ LRT
Global Health Status (GHS)	74	76	33,3	33,3	100	100	75,5	75,6	15,8	14,9
Функциональные шкалы Functional scales										
Физическое состояние Physical state	100	100	83	80	100	100	97,2	97,7	6,4	6,8
Эмоциональное состояние Emotional state	85,1	84,8	41,8	42,5	100	100	78,3	82,1	18,8	19,2
Когнитивные функции Cognitive functions	100	100	55	58	100	100	89,9	92,2	16,9	15,6
Социальная адаптация Social adaptation	100	100	33,3	33,3	100	100	88,7	91,5	17,5	17,1
Симптомы общие General symptoms										
Усталость, утомляемость Fatigue	11,1	8,1	2	0	59,7	58,7	17,9	18,1	15,9	14,6
Тошнота и рвота Nausea and vomiting	0	0	0	0	76,1	66,5	33,3	21,8	6,6	7,9
Болевой синдром Pain syndrome	0	0	0	0	33,2	55,1	16,9	17,5	14,9	15,2

Окончание таблицы 4
End of the table 4

Показатель Parameter	Медиана Median		Минимум Minimum		Максимум Maximum		Среднее Mean		Стандартное отклонение Standard deviation	
	ART ART	LPT LRT	ART ART	LPT LRT	ART ART	LPT LRT	ART ART	LPT LRT	ART ART	LPT LRT
Дополнительные симптомы Additional symptoms										
Одышка Shortness of breath	0	0	0	0	61,8	54,3	8,9	8,8	15,9	16,4
Бессонница Insomnia	0	0	0	0	98,8	97,1	11,7	9,1	21,8	19,4
Снижение аппетита Decreased appetite	0	0	0	0	67,8	69,3	8,9	7,5	8,7	6,5
Нарушения стула (запор, диарея) Stool disorders (constipation, diarrhea)	0	0	0	0	66,6	67,4	7,2	6,9	5,6	4,9

Примечание. ART – абдоминальная радикальная трахелэктомия; LPT – лапароскопическая радикальная трахелэктомия.
Note. ART – abdominal radical trachelectomy; LRT – laparoscopic radical trachelectomy; NS – non-significant.

Таблица 5. Качество жизни и сексуальной/вагинальной функции после радикальной трахелэктомии трансабдоминальным и лапароскопическим доступом, баллы. Данные по результатам опросника QLQC24 (EORTC)

Table 5. EORTC QLQC24 quality of life and sexual/vaginal function after radical trachelectomy, score

Показатель Parameter	Медиана Median		Минимум Minimum		Максимум Maximum		Среднее Mean		Стандартное отклонение Standard deviation	
	ART ART	LPT LRT	ART ART	LPT LRT	ART ART	LPT LRT	ART ART	LPT LRT	ART ART	LPT LRT
Шкалы симптомов Symptom scales										
Тревожность Anxiety	8,7	7,4	0	0	33,6	33,3	11,8	11,2	8,8	6,9
Изменение индекса массы тела Change in body mass index	14,1	9,1	0	0	100	100	22,6	24,5	28,7	26,5
Наличие лимфедемы Lymphedema	3	2	0	0	100	100	23,9	22,8	31,8	33,2
Периферическая нейропатия Peripheral neuropathy	1	0	0	0	68,2	71,1	12,9	11,4	28,5	26,2
Менопаузальные симптомы Menopausal symptoms	0	0	0	0	66,6	67,6	27,8	26,2	29,8	30,1
Сексуальные расстройства Sexual disorders										
Снижение сексуальной активности Decreased sexual activity	66,7	65,1	0	0	100	100	57,3	54,8	29,1	25,2
Снижение сексуального удовольствия Decreased sexual pleasure	66,7	64,3	0	0	100	100	71,1	68,9	26,9	29,3

Примечание. ART – абдоминальная радикальная трахелэктомия; LPT – лапароскопическая радикальная трахелэктомия.
Note. ART – abdominal radical trachelectomy; LRT – laparoscopic radical trachelectomy; NS – non-significant.

Выводы

Таким образом, обобщая данные, полученные в нашем исследовании, можно сделать выводы о том, что онкологические и репродуктивные результаты у пациенток с РШМ после радикальной трахелэктомии не зависят от доступа: не получено достоверных различий между трансабдоминальным и лапароскопическим

доступами. Кроме того, не получено достоверных различий и в оценке качества жизни пациенток как по функциональным шкалам, так и по показателям сексуальной жизни. Следует отметить лишь наличие тенденции к более высоким показателям в группе больных после радикальной трахелэктомии лапароскопическим доступом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Okugawa K., Kobayashi H., Sonoda K. et al. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: A retrospective review. *Int J Clin Oncol* 2017;22(2):340–346. DOI: 10.1007/s10147-016-1059-9.
- Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Чернышова А.Л. и др. Белки клеточной подвижности в карциноме эндометрия и эндометриальной гиперплазии: связь с риском развития рака. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(5):51–60. [Yunusova N.V., Spirina L.V., Chernyshova A.L. et al. Cell motility proteins in endometrium carcinoma and endometrial hyperplasia: association with cancer risk. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2020;19(5):51–60. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-51-60.
- Salvo G., Pareja R., Ramirez P.T. Minimally invasive radical trachelectomy: Considerations on surgical approach. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;20:S1521-6934(21)00018-3. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.01.009.
- Smith J.R., Boyle D.C., Corless D.J. et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997.
- Nezhat C., Roman R.A., Rambhatla A., Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril* 2020;113(4):685–703. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.003.
- Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. et al. Chymotripsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Molekuliarnaya Biologiya* 2014;48(3):444–51. DOI: 10.7868/s0026898414030112.
- Salvo G., Ramirez P.T., Leitao M. et al. International radical trachelectomy assessment: IRTA study. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(3):635–8. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000273.
- Nitecki R., Woodard T., Rauh-Hain J.A. Fertility-sparing treatment for early-stage cervical, ovarian, and endometrial malignancies. *Obstet Gynecol* 2020;136(6):1157–69. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004163.
- Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усыннин Е.А. и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. *Российский онкологический журнал* 2010;(1):23–5. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A. et al. Proteasome activity and the content of growth factors in kidney, bladder and endometrial cancer. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal* = *Russian Journal of Oncology* 2010;(1): 23–5. (In Russ.)].
- Nemejcova K., Kocian R., Kohler C. et al. Central pathology review in SENTIX, a prospective observational international study on sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage cervical cancer (ENGOT-CX2). *Cancers (Basel)* 2020; 12(5):1115. DOI: 10.3390/cancers12051115.
- Chernyshova A., Kolomiets L., Chekalkin T. et al. Fertility-sparing surgery using knitted tini mesh implants and sentinel lymph nodes: A 10-year experience. *J Invest Surg* 2021;34:1110–8. DOI: 10.1080/08941939.2020.1745965
- Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Понтер В.Э., Марченко Е.С. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии. *Вопросы онкологии* 2017;63(5):743–7. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Gunter V.E., Marchenko E.S. New surgical aspects of organ-preserving treatment in patients with invasive cervical cancer after radical trachelectomy. *Voprosy onkologii* = *Questions of Oncology* 2017;63(5):743–7. (In Russ.)].
- Choi Y.J., Moskowitz J.M., Myung S.K. et al. Cellular phone use and risk of tumors: systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8079.
- Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- McCormack M., Gaffney D., Tan D. et al. The Cervical Cancer Research Network (Gynecologic Cancer InterGroup) roadmap to expand research in low- and middle-income countries. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(5):775–8. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002422.
- Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(4):64–8. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Proteasome activity and their subunit composition in hyperplastic processes and endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = *Tumors of the female reproductive system* 2011;(4):64–8. (In Russ.)].
- Small W., Peltecu G., Puiu A. et al. Cervical cancer in Eastern Europe: review and proceedings from the cervical cancer research conference. *Int J Gynecol Cancer* 2020. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001652.
- Guani B., Dorez M., Magaud L. et al. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL trial. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:447–52. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000089.
- Lecuru F.R., McCormack M., Hillemanns P. et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. *A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study*. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:829–34. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000332.
- Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? *Сибирский онкологический журнал* 2010;(5):71–7. [Bochkareva N.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. Do patients with hyperplastic processes and endometrial cancer need rehabilitation against the background of metabolic syndrome? *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2010;(5):71–7. (In Russ.)].

21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2020, 2020.
22. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8:e191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
23. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780.
24. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. et al. Regulation of insulin-like growth factors and NF-kappaB by proteasome system in endometrial cancer. *Molekuliarnaya Biologiya* 2012;46(3):452–60.
25. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии* 2016;62(6):807–11. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of approaches to choosing the scope of surgical treatment in patients with cervical cancer (the role of sentinel lymph node research). *Voprosy onkologii* = *Questions of Oncology* 2016;62(6):807–11. (In Russ.)].
26. Segarra-Vidal B., Persson J., Falconer H. Radical trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(7):1068–74. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001782.
27. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Боцкарева Н.В., Крицкая Н.Г. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. *Сибирский онкологический журнал* 2010;(1):79–84. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Kritskaya N.G. Immunohistochemical prognostic criteria for endometrial cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2010;(1):79–84. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: концепция и написание статьи, ведение и лечение больных;

Л.А. Коломиец: концепция статьи;

Ю.М. Трушук, О.С. Диль, В.А. Антипов, С.Э. Красильников: хирургическое лечение больных, консультирование, редактирование статьи;

В.И. Чернов: проведение исследований по сторожевым лимфатическим узлам, консультирование, редактирование статьи;

Е.С. Марченко: проведение исследований по имплантатам из никелида титана, консультирование, редактирование статьи;

Т.Л. Чекалкин: проведение исследований по имплантатам из никелида титана, консультирование, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: developing the research concept, writing the article, performing patient management;

L.A. Kolomiets: developing the article concept;

Yu.M. Trushchuk, O.S. Dil, V.A. Antipov, S.E. Krasilnikov: performing surgeries, consulting, editing the article;

V.I. Chernov: performing sentinel lymph node assessment, consulting, editing the article;

E.S. Marchenko: performing research on titanium nickelide implants, consulting, editing the article;

T.L. Chekalkin: performing research on titanium nickelide implants, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

В.И. Чернов / V.I. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>

Е.С. Марченко / E.S. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Т.Л. Чекалкин / T.L. Chekalkin: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

В.А. Антипов / V.A. Antipov: <https://orcid.org/0000-0003-3522>

С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

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 Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». 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 Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.03.2022. **Принята к публикации:** 18.04.2022.

Article submitted: 14.03.2022. **Accepted for publication:** 18.04.2022.

Трансартериальная химиоэмболизация в лечении первичных и рецидивных опухолей малого таза с поражением брюшины: каких результатов ожидать?

Е.А. Звездкина¹, А.Г. Кедрова^{2, 3}, Д.П. Лебедев², Т.А. Грея², Д.Н. Панченков⁴, Ю.А. Степанова⁵

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

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

³кафедра акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

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

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

Контакты: Елена Александровна Звездкина zvezdkina@yandex.ru

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) лекарственнонасыщаемыми микросферами применяется в лечении пациенток с опухолями малого таза, осложненными кровотечениями. Другой серьезной проблемой онкогинекологии является перитонеальный карциноматоз. Однако не изучено, влияет ли ТАХЭ на опухолевое поражение брюшины, есть ли разница в поражении брюшины первичными и рецидивными опухолями. Целью данной работы является анализ результатов ТАХЭ у женщин с поражением брюшины первичными и рецидивными опухолями малого таза. Приводится анализ данных 80 пациенток с первичными опухолями (1-я группа) и 20 пациенток с рецидивными опухолями малого таза (2-я группа). При этом у 8 пациенток 1-й группы и у 11 пациенток 2-й группы отмечалось имплантационное поражение тазовой брюшины в непосредственной близости от основного очага, у 3 пациенток 1-й группы и 4 пациенток 2-й группы – отсева по брюшине на удалении от основного очага. По данным ангиографии было выявлено различие в кровоснабжении имплантационного поражения брюшины в группе первичных и рецидивных опухолей, а также кровоснабжение отдаленных метастазов по брюшине. Эти факты следует учитывать, чтобы снизить количество ошибок в оценке эффективности терапии, получить хороший клинический результат, избежать дискредитации ТАХЭ из-за необоснованных требований к ней.

Ключевые слова: артериальная химиоэмболизация, рецидивная опухоль, рак шейки матки, рак тела матки, магнитно-резонансная томография, НераSphere, перитонеальный карциноматоз, ангиография, афференты опухоли

Для цитирования: Звездкина Е.А., Кедрова А.Г., Лебедев Д.П. и др. Трансартериальная химиоэмболизация в лечении первичных и рецидивных опухолей малого таза с поражением брюшины: каких результатов ожидать? Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):86–92. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-86-92

Transarterial chemoembolization in the treatment of primary and recurrent pelvic tumors with peritoneal involvement: what results can be expected?

E.A. Zvezdkina¹, A.G. Kedrova^{2, 3}, D.P. Lebedev², T.A. Greyan², D.N. Panchenkov⁴, Yu.A. Stepanova⁵

¹O.K. Skobelkin State Research Center for Laser Medicine, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 40 Studencheskaya St., Moscow 121165, Russia;

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

³Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁵A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 115093, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Zvezdkina zvezdkina@yandex.ru

Transarterial chemoembolization (TACE) with drug-saturated microspheres is used in the treatment of women with pelvic tumors complicated by bleeding. Another serious problem is peritoneal carcinomatosis. However, it has not been studied whether TACE affects peritoneal lesions, is there a difference in peritoneal lesions with primary and recurrent tumors? The purpose of this article is to analyze the results of TACE in women with peritoneal lesions with primary and recurrent pelvis tumors. This is an analysis of 80 patients with primary tumors (group 1) and 20 patients with recurrent tumors of pelvis (group 2). 8 women in group 1 and 11 women in group 2 had an implantation lesion of peritoneum near the main focus, 3 women in group 1 and 4 women in group 2 had a peritoneum lesion at a distance from the main focus. Angiography revealed differences in blood supply of implantation metastases in the group of primary and recurrent tumors, as well as the blood supply of distant peritoneal metastases. These facts should be taken into account in order to reduce the number of errors in assessing the effectiveness of therapy, to obtain a good clinical result, and to avoid discrediting TACE due to unreasonable requirements for it.

Key words: chemoembolization, recurrent tumor, cervical cancer, uterine cancer, magnetic resonance imaging, Hepa-Sphere, peritoneal carcinomatosis, angiography, tumor afferents

For citation: Zvezdkina E.A., Kedrova A.G., Lebedev D.P. et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of primary and recurrent pelvic tumors with peritoneal involvement: what results can be expected? *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):86–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-86-92

Введение

Серьезной проблемой онкогинекологии является перитонеальный карциноматоз. С одной стороны, появляются новые методы лечения, такие как внутрибрюшная химиотерапия и иммунотерапия, с другой — среди авторов нет единого мнения о разделении видов карциноматоза и подходов к терапии [1–4].

Проблема усугубляется еще и тем, что в классификациях TNM и FIGO для женской половой сферы нет указаний, как трактовать контактное распространение злокачественных новообразований по тазовой брюшине, ведь анализируются только размеры опухоли, вовлечение параметрия, придатков, мочеточника [5–11]. С другой стороны, карциноматоз брюшины является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором общей выживаемости, который следует учитывать при составлении схемы терапии [12, 13].

В последнее время в лечении пациенток с опухолями малого таза, осложненными кровотечением, хорошо зарекомендовала себя трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) лекарственнонасыщаемыми микросферами (ЛНМ) [14, 15]. Это эндоваскулярная методика, которая сочетает механическую блокировку сосудов опухоли и локальную химиотерапию. ЛНМ впитывают раствор цитостатика, образуя с ним химическую связь. Далее рентгенохирург эндоваскулярно вводит их в афференты опухоли, где они оседают в мелких сосудах и закупоривают их. От контакта с плазмой крови

химическая связь с ЛНМ рвется, и цитостатик постепенно высвобождается в опухолевом очаге. Сама микросфера при этом покидает сосудистое русло [16, 17].

С учетом вышесказанного ТАХЭ укладывается в схемы комбинированного лечения женщин с местнораспространенными опухолями малого таза и перитонеальным карциноматозом. Но возникают вопросы: 1) правомочно ли от ТАХЭ ожидать воздействия на тазовую брюшину; 2) есть ли разница в поражении брюшины первичными и рецидивными опухолями. На сегодняшний день ответов на эти вопросы нет.

Анатомические особенности брюшины. Для того чтобы лучше разобраться с опухолевым поражением тазовой брюшины, рассмотрим нюансы ее анатомо-физиологического строения [18–20]:

1. Брюшина содержит в себе сеть лимфатических и кровеносных капилляров, расположение которых по отношению друг к другу различается в зависимости от анатомической области. Следует заметить, что плотность кровеносных капилляров выше, чем плотность лимфатических.
2. В париетальной брюшине боковых частей брюшной стенки, в малом тазу и на мышечной части диафрагмы имеется дополнительная глубокая сеть лимфатических капилляров, анастомозирующих с поверхностной сетью.
3. Направление потоков жидкости через брюшину и около нее является важным фактором распространения

опухолевых клеток. Абсорбция жидкости от органов в ткань брюшины осуществляется в кровеносной капиллярной системе, а обратная фильтрация — через лимфатические капилляры. При этом кровеносная и лимфатическая сети функционируют в балансе друг с другом.

4. Широкие связки матки представляют собой дупликацию брюшины со всеми особенностями ее анатомического строения. Под передним листком расположены круглые связки матки, в верхних отделах — маточные трубы, на задних листках — яичники, между листками — клетчатка, сосуды и нервы.

Диагностические признаки перитонеального карциноматоза. Знание анатомических особенностей помогает понять основные диагностические признаки карциноматоза брюшины при опухолях женской репродуктивной системы.

1. Проникновение раковых клеток через лимфатическую и кровеносную капиллярную сети нарушает баланс между продукцией и абсорбцией перитонеальной жидкости. Поэтому ранний признак карциноматоза брюшины — появление свободной жидкости, даже в небольшом количестве.
2. Особенность строения брюшины малого таза располагает к прямому имплантационному пути метастазирования, что проявляется в виде локального ее утолщения, реже — в виде узловых уплотнений, расположенных вблизи первичного очага.
3. Особенности расположения кровеносных и лимфатических капилляров, направление потоков перитонеальной жидкости определяют такие признаки карциноматоза, как инфильтрация, очаговые образования и/или утолщения брюшины на удалении от первичного очага. Они проявляются в разном сочетании в зависимости от доминантного пути метастазирования (лимфогенный, гематогенный).

Целью настоящей работы является анализ результатов ТАХЭ у женщин с поражением брюшины первичными и рецидивными опухолями малого таза.

Материалы и методы

Характеристика пациенток. За период 2016–2021 гг. в нашем центре проходили лечение 80 пациенток с первичными опухолями и 20 пациенток с рецидивными опухолями малого таза, которым была выполнена 121 процедура ТАХЭ ЛНМ.

Во всех случаях показанием к первой процедуре ТАХЭ было имеющееся опухолевое кровотечение с высоким риском развития массивного вагинального кровотечения. Однако после получения хорошего противоопухолевого эффекта ряду женщин были выполнены повторные операции уже с циторедуктивной целью.

Возраст пациенток составлял от 26 до 94 лет. Гистологически первичные и рецидивные опухоли были крайне гетерогенны (см. таблицу).

Гистологические варианты первичных и рецидивных опухолей
Histological variants of primary and recurrent tumors

Тип опухоли Type of tumor	Частота в группе, % Frequency in the group, %
Первичные опухоли Primary tumors	
Рак эндометрия Endometrial cancer	25
Рак шейки матки Cervical cancer	40
Рак яичников Ovarian cancer	15
Саркомы Sarcomas	20
Рецидивные опухоли Recurrent tumors	
Рак эндометрия Endometrial cancer	30
Рак шейки матки Cervical cancer	30
Рак яичников Ovarian cancer	15
Саркомы Sarcomas	15
Рак влагалища Vaginal cancer	10

Для определения тактики лечения всем больным выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, компьютерную томографию органов грудной полости для оценки поражений легких, определяли маркеры СА-125, SCC, СА19-9.

Решение о выполнении ТАХЭ принималось на онкологическом консилиуме. Операция была выполнена в день поступления 70 % пациенток, через 1–2 дня — остальным 30 %.

Магнитно-резонансная томография малого таза. МРТ малого таза выполнялась не позднее 7 дней до ТАХЭ, через 2–3 нед после операции и далее каждые 3 мес (в зависимости от последующей схемы лечения). Исследования проводились в центрах системы Федерального медико-биологического агентства России на магнитно-резонансных томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Т, а также по месту жительства пациенток с дистанционным консультированием результатов.

Минимальные требования для планирования ТАХЭ следующие:

- 1) аппаратура: магнитно-резонансный томограф с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Т;

- 2) обязательные программы сканирования: T2-взвешенные изображения (ВИ) в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости, T1-ВИ в аксиальной плоскости, диффузионно-взвешенная импульсная последовательность (ДВИ) в аксиальной плоскости с построением карт ИКД (измеряемого коэффициента диффузии);
- 3) зона сканирования: вся область малого таза. При этом верхняя граница располагается на уровне тела L4 позвонка, нижняя — на уровне ягодичной складки. Справа и слева поле обзора захватывает боковые поверхности костей таза.

Степень ответа опухоли оценивалась по критериям RECIST 1.1.

Трансартериальная химиэмболизация опухолей малого таза. Рентгенохирургические вмешательства выполнялись в рентгеноперационных, оснащенных анестезиологической аппаратурой и стационарными ангиографическими установками Innova 3100 IQ (GE, США), Allura Centron (Philips, Нидерланды).

Для обеспечения доступа в артериальное сосудистое русло правая лучевая артерия была использована в 80 (66 %) процедурах, левая лучевая артерия — в 23 (19 %), правая локтевая артерия — в 18 (14 %). Бедренные, плечевые и подмышечные артерии не использовались.

Техническая последовательность выполнения ТАХЭ была следующей. На дооперационном этапе подготавливался раствор цитостатика, которым насыщались микросферы. Во время операции 1-м этапом выполнялась селективная ангиография ветвей внутренней подвздошной артерии в соответствии с данными дооперационной МРТ. Затем осуществлялись суперселективная катетеризация опухолевых афферентов и введение в них насыщенных цитостатиком микросфер. Обработка опухоли осуществлялась до достижения контрольной точки, что оценивалось на ангиографии.

Результаты

В рамках данной статьи мы рассмотрим 3 группы параметров, с акцентом на вовлечение тазовой брюшины.

Изменение основной опухоли. Со стороны первичной опухоли мы получили частичный ответ в 48 % случаев, полный ответ — в 15 %, стабилизацию — в 37 %, прогрессирования ни в одном случае не наблюдалось.

При этом отмечались некоторые закономерности ($p < 0,05$). Среди опухолей с преимущественно экспансивным типом роста ($n = 55$) самыми частыми изменениями были очаги некроза, занимающие до 30 % всего объема в 20 % случаев, до 15 % объема — в 15 %, менее 15 % — в 65 % случаев.

Среди опухолей с преимущественно инфильтративным характером роста ($n = 25$) мы видели, прежде

всего, уменьшение протяженности поражения, в ряде случаев (15 %) — на 1 анатомическую зону. Другим частым признаком было неравномерное уменьшение толщины опухолевой массы, которое встретилось в 30 % случаев.

Изменения рецидивной опухоли в меньшей степени зависели от типа роста, поскольку в большинстве случаев (45 %) отмечался смешанный тип, с латерализацией в 65 %. При этом мы получили частичный ответ в 27 % случаев, полный ответ — в 11 %, стабилизацию — в 62 % случаев, прогрессирования ни в одном случае не наблюдалось.

Изменения параметрия. Тяжистость параметрия на T2-ВИ по данным МРТ отмечалась у 38 женщин с первичными опухолями и у 14 женщин с рецидивными опухолями. Тем не менее однозначная инвазия параметрия и смежных органов малого таза по данным ДВИ и контрастного усиления на томограмме была только в 18 % случаев первичных опухолей, 22 % случаев рецидивных опухолей.

Тяжистость параметрия по данным МРТ оказалась самым динамичным признаком, поскольку после ТАХЭ исчезла в 60 % случаев. Возможно, это связано с уменьшением отека структур малого таза, что совпадало с регрессом размеров и плотности пальпируемого инфильтрата по данным онколога.

Изменения тазовой брюшины. У 8 женщин в группе первичных опухолей и у 11 женщин с рецидивными опухолями по данным МРТ отмечалось имплантационное поражение тазовой брюшины в непосредственной близости от основного очага. Изменения локализовались по ходу листков широкой связки матки (в том числе с поражением придатков), с переходом на круглые связки матки или по ходу их фрагментов в случае гистерэктомии.

После ТАХЭ указанные изменения персистировали по данным МРТ без изменений в группе первичных опухолей и подверглись частичной редукции в группе рецидивных опухолей.

Мы сопоставили это с данными ангиографии и получили интересные параллели.

В группе первичных опухолей в зоне явного имплантационного поражения брюшины по данным МРТ опухолевых афферентов на ангиографии не отмечалось (рис. 1). Следовательно, имплантационное поражение тазовой брюшины в этом клиническом варианте для ТАХЭ оказалось вне зоны воздействия (рис. 2).

В группе рецидивных опухолей на ангиограммах отмечались обширные сети афферентов, источники которых зависели от предшествующего лечения. В большинстве случаев кровоснабжение осуществлялось из бассейна маточной артерии (при сохраненной матке), запирающей и верхней пузырной артерии (в случае гистерэктомии), реже участвовали нижняя пузырная, внутренняя половая артерии (рис. 3). По данным ангиографии

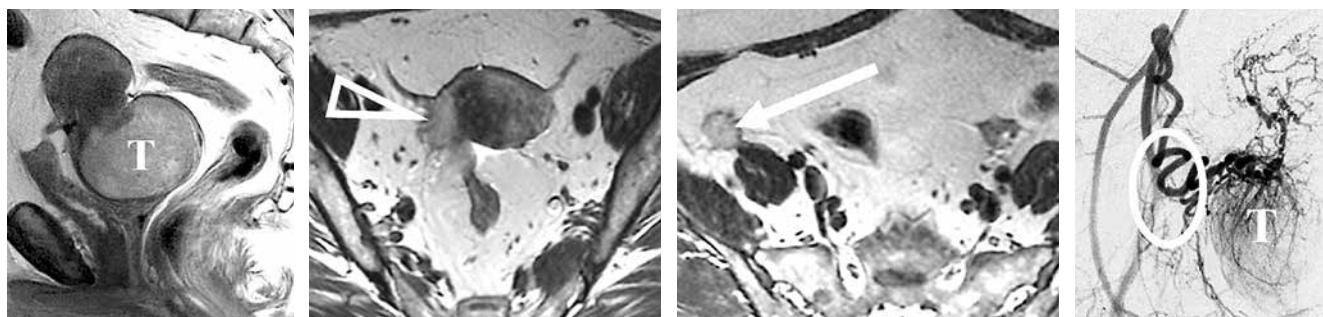


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациентки 38 лет с раком шейки матки. Определяются опухоль шейки и нижней половины тела матки (Т), имплантационный метастаз по брюшине в области придатков (треугольная стрелка), отдаленный метастаз по брюшине (стрелка). По данным ангиографии в зоне имплантационного поражения брюшины не определяется опухолевых афферентов (овал), в отличие от основного опухолевого узла (Т)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of 38-year-old woman with cervical cancer. A tumor of the cervix and the lower half of the body of the uterus (Т), implantation metastasis in the peritoneum in the area of the appendages (triangular arrow), distant metastasis in the peritoneum (arrow) are determined. According to angiography, no tumor afferents (oval) were detected in the zone of implantation lesion of the peritoneum, in contrast to the main tumor node (Т)

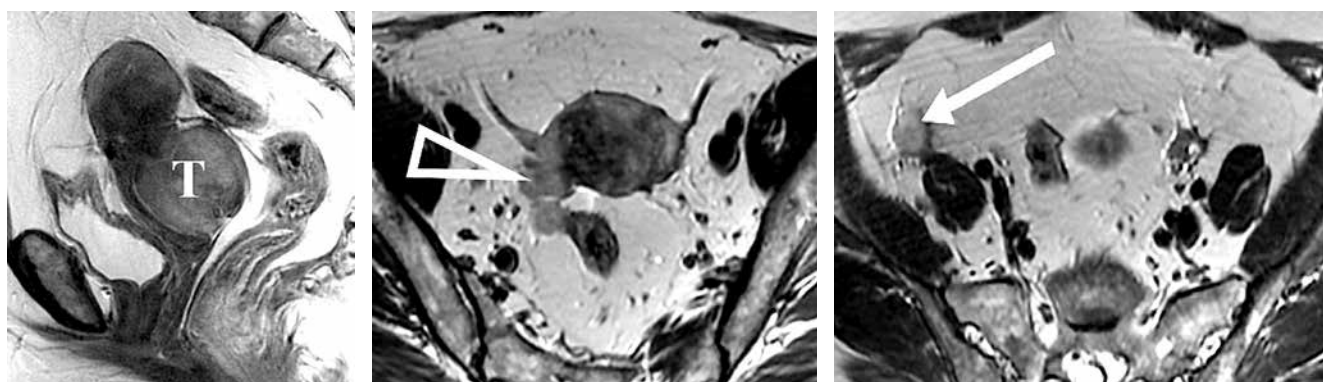


Рис. 2. Та же пациентка, через 18 дней после трансартериальной химиоэмболизации. Отмечается уменьшение размеров основной опухоли (Т), при этом имплантационный метастаз (треугольная стрелка) и отдаленный метастаз по брюшине (стрелка) не изменились

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the same woman, 18 days after transarterial chemoembolization. There is a decrease in the size of the main tumor (Т), while the implantation metastasis (triangular arrow) and distant peritoneal metastasis (arrow) have not changed

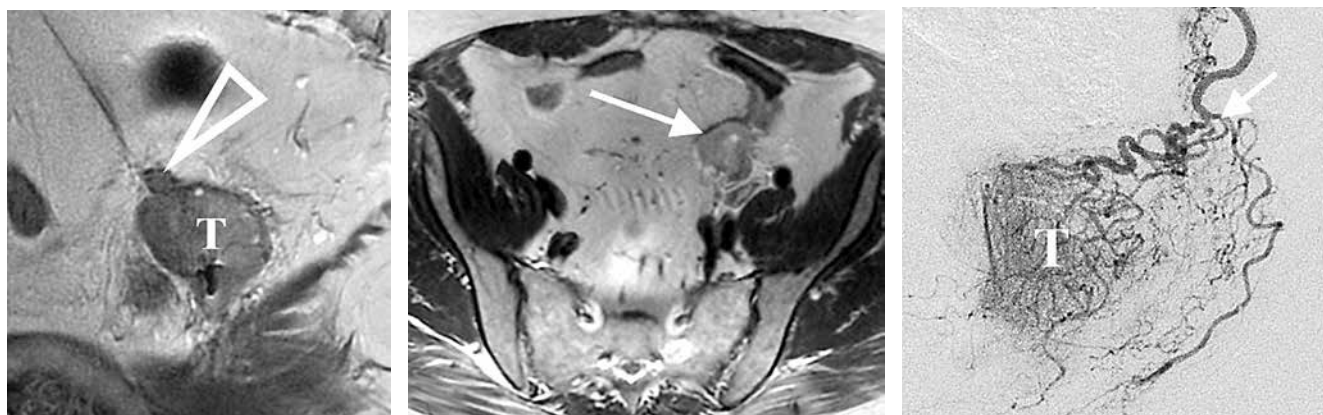


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациентки 54 лет с рецидивным раком шейки матки в культе влагалища. Определяются опухоль культы влагалища (Т), имплантационный метастаз по брюшине в зоне перинотизации (треугольная стрелка), отдаленный метастаз по брюшине (стрелка). По данным ангиографии определяется обширная сеть опухолевых афферентов (Т), основным источником которой являются верхняя пузырная и запирательная артерии (стрелка)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of 54-year-old woman with recurrent cervical cancer in the vaginal stump. According to magnetic resonance imaging, a tumor of the vaginal stump (Т), implantation metastasis in the peritoneum in the perinotization zone (triangular arrow), distant metastasis in the peritoneum (arrow) is determined. According to angiography, an extensive network of tumor afferents (Т) is determined, the main source of which is the superior cystic and obturator arteries (arrow)

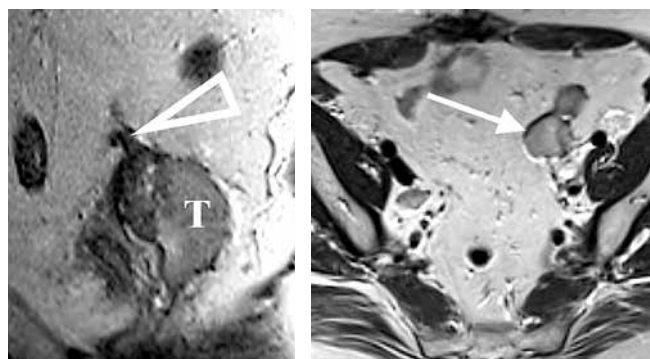


Рис. 4. Та же пациентка, через 20 дней после трансартериальной химиоэмболизации. Отмечаются уменьшение размеров основной опухоли (Т), фрагментация и уменьшение имплантационного метастаза (треугольная стрелка). Отдаленный метастаз по брюшине (стрелка) не изменился

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the same woman, 20 days after transarterial chemoembolization. There is a decrease in the size of the main tumor (T), fragmentation and a decrease in implantation metastasis (triangular arrow). Distant metastasis in the peritoneum (arrow) has not changed

визуализация участков имплантационных метастазов и рецидивной опухоли не различалась. При этом в данной клинической ситуации имплантационные поражения тазовой брюшины в 70 % случаев уменьшились, фрагментировались, подверглись некрозу (рис. 4).

Помимо этого, у 3 женщин с первичными опухолями и 4 женщин с рецидивными опухолями имелись отсеы по тазовой брюшине или связкам матки на удалении от основного очага. Только у 2 женщин при ангиографии были визуализированы сосудистые сети опухолей, с афферентами, отходящими от проксимального отдела внутренней подвздошной артерии и отсутствующими в норме. Во всех остальных случаях в зоне предполагаемых очагов рентгенохирург не видел патологической сети сосудов при ангиографии даже с учетом прицельного поиска таковой. После ТАХЭ отсеы по тазовой брюшине на удалении от основного очага значительно не изменялись по данным МРТ (см. рис. 2, 4).

Таким образом, по данным ангиографии мы выявили разницу в кровоснабжении имплантационного поражения брюшины в группе первичных и рецидивных опухолей, а также различие в кровоснабжении имплантационных и отдаленных метастазов по брюшине.

Заключение

Брюшина является самостоятельным органом малого таза со своими анатомо-функциональными особенностями. Следует помнить про анатомические нюансы ее строения в разных отделах брюшной полости, что определяет вариант поражения в зоне основного опухолевого очага и на удалении от него.

Кроме того, мы выявили разницу кровоснабжения имплантационных и отдаленных метастазов по брюшине при первичных и рецидивных опухолях, что влияет на степень ответа на специфическую терапию.

Мы установили, что основной очаг и вовлечение параметрия реагируют на противоопухолевую терапию схожим образом при первичных и рецидивных опухолях. В то же время имплантационное поражение тазовой брюшины не отвечает на ТАХЭ при первичных опухолях и может подвергнуться редукции при рецидивных опухолях. При этом выраженность изменений не коррелирует с реакцией основного очага, что следует учитывать при выборе дальнейшей тактики лечения.

Кроме того, ТАХЭ как вид локорегионарной терапии не оказывает влияния на отдаленные метастазы по брюшине при отсутствии афферентов и, как следствие, отсутствии точки приложения метода. Поэтому данный параметр не следует включать в ожидаемый результат.

По нашему мнению, любой вариант вовлечения тазовой брюшины следует выносить в отдельную категорию параметров при МРТ как поражение смежного органа. Это позволит правильно подбирать схему лечения, не предъявлять завышенных требований к ТАХЭ и при этом избежать некорректных суждений о результатах терапии.

Мы уверены, что всестороннее информирование команды специалистов, участвующих в лечении пациенток с опухолями малого таза, о технических моментах предпринимаемого лечения, механизмах лечебного воздействия, анатомо-функциональных особенностях пораженного анатомического региона позволит снизить количество ошибок в оценке эффективности терапии, получить хороший клинический результат, избежать дискредитации новых методов лечения из-за необоснованных требований к ним.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сенчик К.Ю., Беспалов В.Г., Стукков А.Н. и др. Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшины. Вестник Российской военно-медицинской академии 2013;4(44):222–8. [Senchik K.Yu., Bespalov V.G., Stukov A.N. Chemoperfusion treatment of peritoneal carcinomatosis. Vestnik Rossijskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2013;4(44):222–8. (In Russ.)].
2. Loning M., Chan J.K., Monk B.J. et al. Peritoneal carcinomatosis. Surg 2004;1:27–38.
3. Cho J., Kim S. Peritoneal carcinomatosis and its mimics: review of CT findings for differential diagnosis. J Belgian Society Radiology 2020;104(1):8. DOI: 10.5334/jbsr.1940.
4. Castro-Mestaa J.F., González-Guerrero J.F., Barrios-Sánchez P., Villarreal-Cavazos G. Bases and foundations of the treatment of peritoneal carcinomatosis: Review article. Medicina Universitaria 2016;18(71):98–104.
5. Рак шейки матки. Клинические рекомендации 2020. [Cancer of the cervix. Clinical guidelines 2020. (In Russ.)].

6. Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации 2021. [Cancer of the body of the uterus and uterine sarcomas. Clinical guidelines 2021. (In Russ.)].
7. NCCN. Cervical Cancer. Version 1.2021.
8. Bhatla N., Aoki D., Sharma D. et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. FIGO Cancer Report 2021. DOI: 10.1002/ijgo.13865.
9. Koskas M., Amant F., Mirza M. et al. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. FIGO Cancer Report 2021. DOI: 10.1002/ijgo.13866.
10. Berek J.S., Renz M., Kehoe S. et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. FIGO Cancer Report 2021. DOI: 10.1002/ijgo.13878.
11. Abu-Rustum N., Yashar C., Bradley K. et al. NCCN Guidelines Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021. J Natl Compr Canc Netw 2021;19(8):888–95. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0038.
12. Panagiotopoulou P., Courcousakis N., Tentes A., Prassopoulos P. CT imaging of peritoneal carcinomatosis with surgical correlation: a pictorial review. Insights Imaging 2021;12(1):168. DOI: 10.1186/s13244-021-01110-6.
13. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал 2014;(5):45–53. [Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2014;(5):45–53. (In Russ.)].
14. Косенко И.А., Матылевич О.П., Дударев В.С. и др. Эффективность комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2012;1(1):15–9. [Kosenko I.A., Matylevich O.P., Dudarev V.S. Efficiency of complex treatment of locally advanced cervical cancer using uterine artery chemoembolization. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2012;1(1):15–9. (In Russ.)].
15. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А. и др. Применение гепасфер для химиоэмболизации злокачественных опухолей малого таза как этап комплексного лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):35–42. [Kedrova A.G., Lebedev D.P., Astakhov D.A. The use of hepaspheers for chemoembolization of malignant tumors of the small pelvis as a stage of complex treatment. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):35–42. (In Russ.)].
16. Wang Y.J., De Baere T., Idée J.-M., Ballet S. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences. Chin J Cancer Res 2015;27(2): 96–121. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.03.03.
17. Kennoki N., Saguchi T., Sano T. et al. Long-term histopathologic follow-up of a spherical embolic agent; observation of the transvascular migration of HepaSphere TM. BJR Case Rep 2019;5(1): 20180066. DOI: 10.1259/bjrcr.20180066.
18. Fedorko M.E., Hirsch J.G. Studies on transport of macromolecules and small particles across mesothelial cells of the mouse omentum (I. Morphologic aspects). Exp Cell Res 1971;69:113–27.
19. Flessner M.F. The importance of the interstitium in peritoneal transport. Perit Dial Int 1996;16:76–9.
20. Соломенный С.В., Ганцев К.Ш., Кыргалин Ш.Р., Минигазимов Р.С. Анатомические предпосылки развития и особенности течения канцероматоза брюшины. Ульяновский медико-биологический журнал 2016;(3):91. [Solomenniy S.V., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Minigazimov R.S. Anatomical prerequisites for the development and features of the course of peritoneal carcinomatosis. Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk biomedical journal 2016;(3):91. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.А. Звездкина: анализ литературы, выполнение диагностических магнитно-резонансных томографий, участие в медицинском консилиуме, анализ результатов, написание статьи;
А.Г. Кедрова: отбор и обследование пациенток, участие в медицинском консилиуме, хирургия на этапах после эмболизации, анализ результатов;
Д.П. Лебедев: исполнение этапа химиоэмболизации для всех представленных пациенток, анализ результатов;
Т.А. Грея: лекарственное лечение пациенток, анализ результатов;
Д.Н. Панченков: хирургия на этапах после эмболизации;
Ю.А. Степанова: выполнение диагностических ультразвуковых исследований.

Authors' contributions

E.A. Zvezdkina: literature analysis, performing diagnostic magnetic resonance imaging, participation in a medical consultation, analysis of the results, article writing;
A.G. Kedrova: patients' selection and examination, participation in a medical consultation, post-embolization surgery, analysis of the results;
D.P. Lebedev: performer of chemoembolization stage for all presented patients;
T.A. Greyan: participation in medicinal treatment of patients, analysis of the results;
D.N. Panchenkov: post-embolization surgery;
Yu.A. Stepanova: performing ultrasound diagnostic.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Звездкина / E.A. Zvezdkina: <https://orcid.org/0000-0002-0277-9455>
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. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of O.K. Skobelkin State Research Center for Laser Medicine, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.04.2021. **Принята к публикации:** 30.04.2021.
Article submitted: 04.04.2021. Accepted for publication: 30.04.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-93-101



Состояние заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан

Н.А. Абдугаффарова*ГУ «Республиканский онкологический научный центр»; Республика Таджикистан, 734026 Душанбе, проспект Исмоила Сомони, 59а***Контакты:** Нилуфар Абдукаяххоровна Абдугаффарова Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

Введение. Рак шейки матки (РШМ) по-прежнему занимает лидирующее место в структуре онкологических заболеваний в мире. В Республике Таджикистан отмечается тенденция роста числа онкозаболеваний, а РШМ стабильно находится на 2-м ранговом месте.

Цель исследования – сравнение общих показателей заболеваемости РШМ в Республике Таджикистан за период с 2000 по 2020 г.

Материалы и методы. Для прослеживания динамики РШМ в структуре онкозаболеваемости нами были изучены данные отчетов о заболеваниях злокачественными новообразованиями по формам № 7 и № 35 Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан за период 2000–2020 гг.

Результаты. Показатели заболеваемости РШМ по республике варьировали в пределах 4,7–8,7 на 100 тыс. женского населения. Схожий характер заболеваемости РШМ отмечался в самых густонаселенных областях: Хатлонской (3,5–9,9 на 100 тыс. женского населения) и Согдийской (5,9–10,8 на 100 тыс. женского населения), более низкие показатели отмечены в районах республиканского подчинения (3,3–7,9 на 100 тыс. женского населения), а в Горно-Бадахшанской автономной области показатели были самыми высокими, варьируя от 4,6 до 14,7 на 100 тыс. женского населения. РШМ наиболее часто встречался в возрасте 35–64 лет. РШМ удается выявить на I–II стадиях в 65–83 % случаев. В 10–19 % случаев диагностируется местно-распространенный процесс, характеризующий III стадию заболевания, а в среднем каждая 10-я пациентка с РШМ обращается с запущенным процессом (IV стадия). Ежегодно умирают 50–93 % пациенток от числа впервые выявленных случаев. Наиболее высокое число впервые выявленных случаев злокачественных новообразований отмечено в районе Б. Гафурова – от 154 до 198 больных. В г. Пенджикенте и районе Кушониён данные показатели ниже в 7–10 раз: 27–74 и 23–44 случая соответственно. РШМ являлся ведущей нозологией в структуре онкозаболеваемости района Кушониён, в то время как в районе Б. Гафурова и г. Пенджикенте за все исследуемые года лидировал рак молочной железы.

Выводы. Региональные особенности могут оказать непосредственное влияние на систему практического здравоохранения и ее возможности по оказанию качественной помощи населению, т. е. от отдаленности и труднодоступности регионов проживания зависит возможность оказания полноценной медицинской помощи населению; как следствие, в отдаленных регионах выше показатели смертности от злокачественных новообразований, в частности, РШМ. Следовательно, наша республика нуждается в новых подходах и взглядах на сокращение смертности женщин от РШМ в условиях ограниченных ресурсов.

Ключевые слова: рак шейки матки, злокачественные новообразования, рак молочной железы, цитологический скрининг, онкозаболеваемость

Для цитирования: Абдугаффарова Н.А. Состояние заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):93–101. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-93-101

Status of incidence of cervical cancer in the Republic of Tajikistan

N.A. Abdugaffarova*Republican Scientific Center for Oncology; 59a Ismoil Somoni Prospekt, Dushanbe 734026, Republic of Tajikistan***Contacts:** Nilufar Abdugaffarova Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

Background. Cervical cancer (CC) still occupies a leading position in the structure of oncological diseases in the world. In the Republic of Tajikistan, there is a tendency for the growth of oncological diseases, and CC is consistently ranked second.

Objective: comparison of overall incidence rates of CC in the Republic of Tajikistan for the period from 2000 to 2020. **Materials and methods.** To track the dynamics of CC in the structure of cancer incidence, we studied the data of reports on diseases of malignant neoplasms according to forms No. 7 and No. 35 of the Agency on Statistics under the President of the Republic of Tajikistan for the period 2000–2020.

Results. The incidence rates of cervical cancer in the republic ranged from 4.7–8.7 per 100,000 of the female population. A similar incidence of cervical cancer is noted in the most densely populated regions – Khatlon (3.5–9.9 per 100,000 female population) and Sughd (5.9–10.8 per 100,000 female population), lower rates in districts of republican subordination (3.3–7.9 per 100,000 women), and in the Gorno-Badakhshan Autonomous Region, the rates varied from 4.6 to 14.7 per 100,000 women, being the highest. CC most often occurred at the age of 35–64 years. CC can be detected at stages I–II in 65–83 % of cases. In 10–19 %, this is a locally advanced process that characterizes the III stage of the disease, and on average, every tenth patient with CC treats with an advanced process (stage IV). Every year, 50–93 % of patients die from the number of newly diagnosed cases. The highest rates of newly diagnosed cases of malignant neoplasms were noted in the B. Gafurov district – from 154 to 198 patients. In Panjakent and Kushoniyon district, these figures are 7–10 times lower: 27–74 and 23–44 cases, respectively. CC was the leading nosology in the structure of oncological morbidity in the Kushoniyon district, while in the district of B. Gafurov and the city of Penjikent, breast cancer was the leader for all the years under study.

Conclusion. Regional features can have a direct impact on the system of practical health care and their ability to provide quality care to the population, i. e. the remoteness and inaccessibility of the regions of residence determine the possibility of providing full-fledged medical care to the population, and, as a result, higher mortality rates from malignant neoplasms, in particular, CC. Consequently, our republic needs new approaches and views to reduce the mortality of women from CC in conditions of limited resources.

Key words: cervical cancer, malignant neoplasms, breast cancer, cytological screening, cancer incidence

For citation: Abdugaffarova N.A. Status of incidence of cervical cancer in the Republic of Tajikistan. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18 (2):93–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-93-101

Введение

По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, Глобального ресурса эпидемиологии рака (GLOBOCAN) и Международного агентства по изучению рака, рак шейки матки (РШМ) по-прежнему занимает лидирующее место в структуре онкологических заболеваний. Только в 2018 г. кумулятивное число заболевших РШМ в мире составило 570 тыс. женщин, из них около 55,0 % – со смертельным исходом. При этом, по данным разных авторов, от 3,2 до 5,3 % составляют злокачественные новообразования (ЗНО) [1–4].

В Республике Таджикистан (РТ) отмечается тенденция роста числа онкозаболеваний, в 2019 г. было выявлено 16 300 случаев, что на 6,4 % больше по сравнению с аналогичными данными в 2018 г. [5, 6]. Ведущую позицию в структуре онкозаболеваемости среди всего населения РТ в 2020 г. занимал рак молочной железы (РМЖ), а РШМ – стабильно 2-е ранговое место (рис. 1).

Целью нашего исследования явилось сравнение общих показателей заболеваемости РШМ в РТ за период с 2000 по 2020 г.

Материалы и методы

Для прослеживания динамики РШМ в структуре онкозаболеваемости за последние 20 лет нами были изучены данные отчетов о заболеваемости ЗНО № 7 и № 35 за 2002–2020 гг. Агентства по статистике при Президенте РТ.

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе Excel на основе анализа количественных показателей: сбора, выборки и сравнения номинальных значений, а также экстенсивных показателей (%).

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей заболеваемости РШМ на 100 тыс. женского населения в РТ были изучены данные по каждой области отдельно и в целом по республике за 2010–2020 гг. (рис. 2).

Показатели заболеваемости РШМ по республике колебались в пределах 4,7–8,7 на 100 тыс. женского населения. Схожий характер заболеваемости РШМ отмечался в самых густонаселенных областях: Хатлонской (3,5–9,9 на 100 тыс. женского населения) и Согдийской (5,9–10,8 на 100 тыс. женского населения), более низкие показатели – в РРП (3,3–7,9 на 100 тыс. женского населения), а в Горно-Бадахшанской автономной области (ГБАО) показатели были самыми высокими, варьируя от 4,6 до 14,7 на 100 тыс. женского населения.

Рак шейки матки наиболее часто встречался в возрасте 35–64 лет, а пик заболеваемости приходился на возрастную группу 45–54 года и далее по убывающей в возрасте 65 и старше. Однако нами также обнаружены случаи заболеваемости РШМ в возрасте 15–19 лет по 1–2 случая в год (а в 2015 г. таких случаев было зарегистрировано 5) и в возрастной группе 20–24 года в среднем по 3 случая в год (рис. 3).

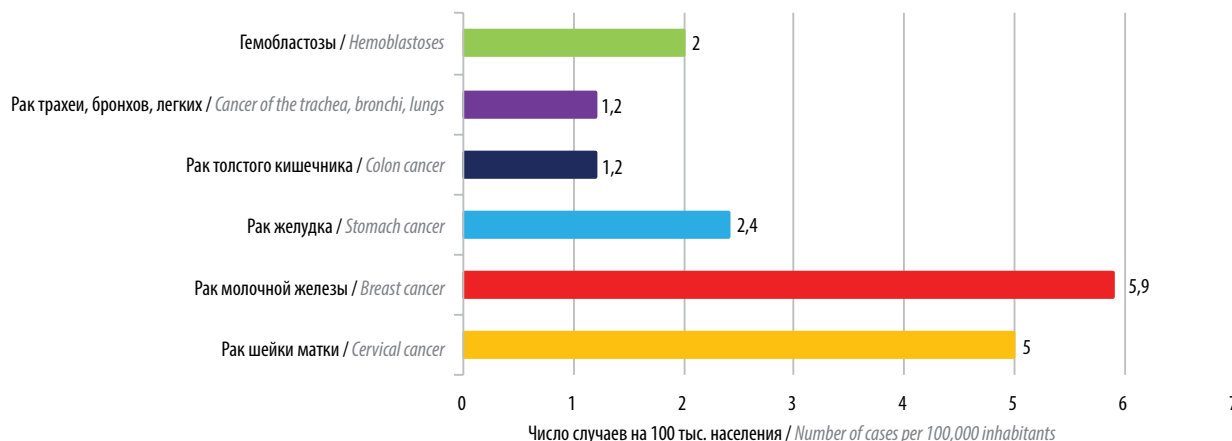


Рис. 1. Ведущие нозологии в структуре онкозаболеваемости в Республике Таджикистан в 2020 г. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Leading nosologies in the structure of cancer incidence in the Republic of Tajikistan in 2020 (per 100,000 inhabitants)

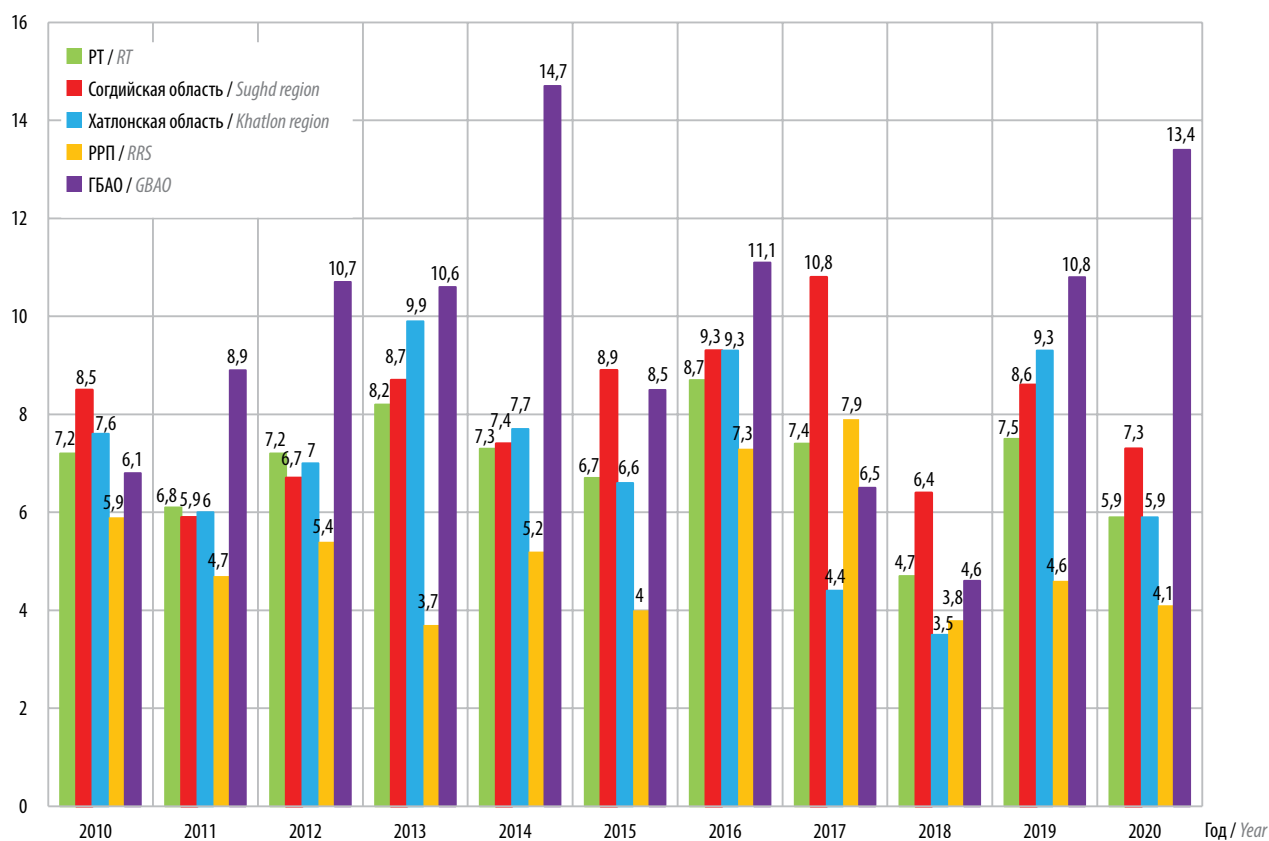


Рис. 2. Динамика показателей заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан (РТ) и ее областях на 100 тыс. женского населения за 2002–2020 гг. РРП – районы республиканского подчинения; ГБАО – Горно-Бадахшанская автономная область

Fig. 2. Dynamics of cervical cancer incidence rates in the Republic of Tajikistan (RT) and its regions per 100,000 female population for 2002–2020. RRS – districts of republican subordination; GBAO – Gorno-Badakhshan Autonomous Region

Как видно из рис. 4, РШМ удается выявить на I–II стадиях в 65–83 % случаев. В 10–19 % случаев это местно-распространенный процесс, характеризующий III стадию заболевания, а в среднем каждая 10-я пациентка с РШМ обращается с запущенным процессом (IV стадия).

Однако, несмотря на то, что 65–83 % случаев РШМ выявляются на ранних стадиях, число умерших женщин в год имеет тенденцию к росту, как и число впервые выявленных случаев (рис. 5). Таким образом, согласно отчетным данным за 2010–2020 гг., ежегодно в связи с поздней диагностикой и высоким удельным

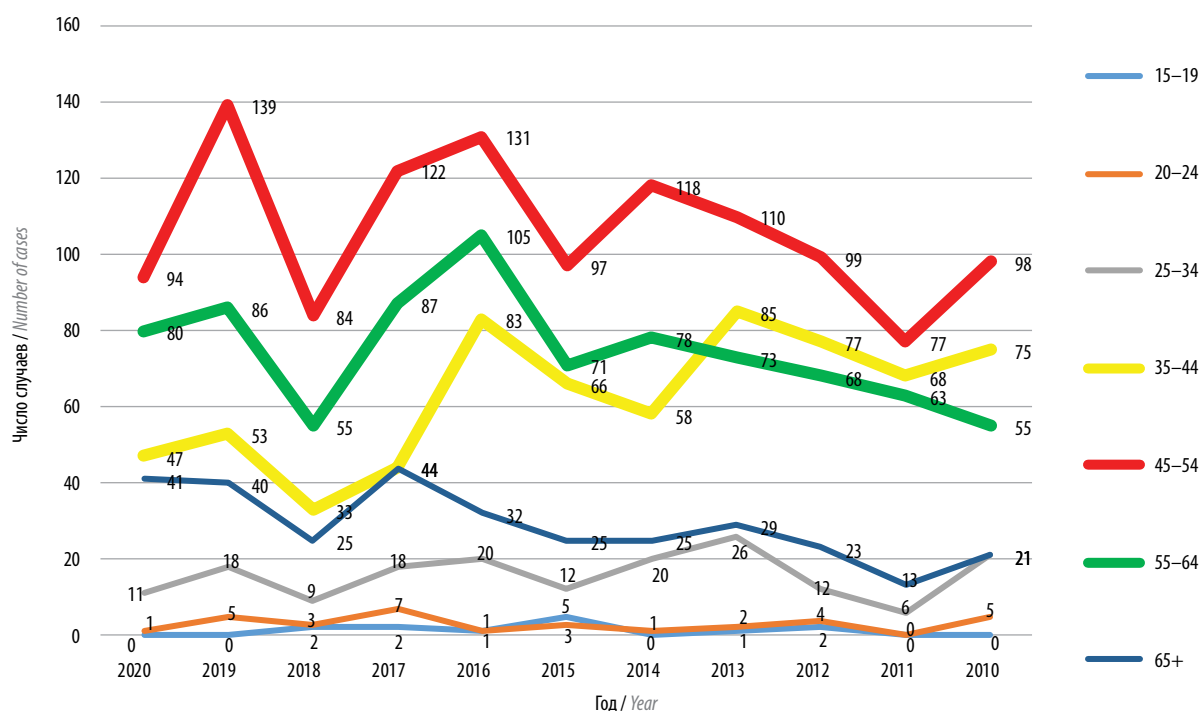


Рис. 3. Показатели впервые выявленных случаев рака шейки матки по возрастным трендам за 2010–2020 гг. в Республике Таджикистан (абсолютное число)

Fig. 3. Indicators of newly diagnosed cases of cervical cancer by age trends for 2010–2020 in the Republic of Tajikistan (absolute numbers)

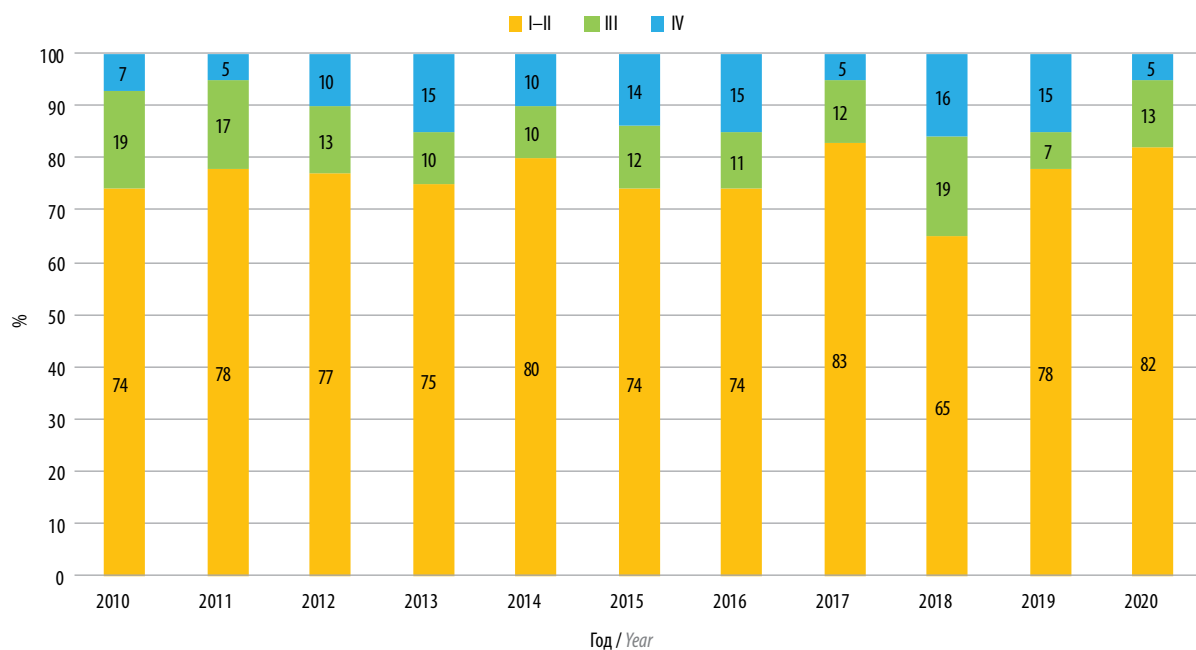


Рис. 4. Распределение женщин с раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания в Республике Таджикистан за период 2010–2020 гг., %

Fig. 4. Distribution of women with cervical cancer depending on the stage of the disease in the Republic of Tajikistan for the period 2010–2020, %

весом (46 %) запущенных форм заболевания умирают 50–93 % пациенток от числа впервые выявленных случаев, что также подтверждается данными Всемирной организации здравоохранения и ряда научных исследований [7–10].

Данный факт указывает на то, что выявление значительного числа пациенток на ранних стадиях заболевания не является залогом снижения ежегодной смертности от РШМ, так как комплексная терапия данной онкопатологии требует значительных экономических

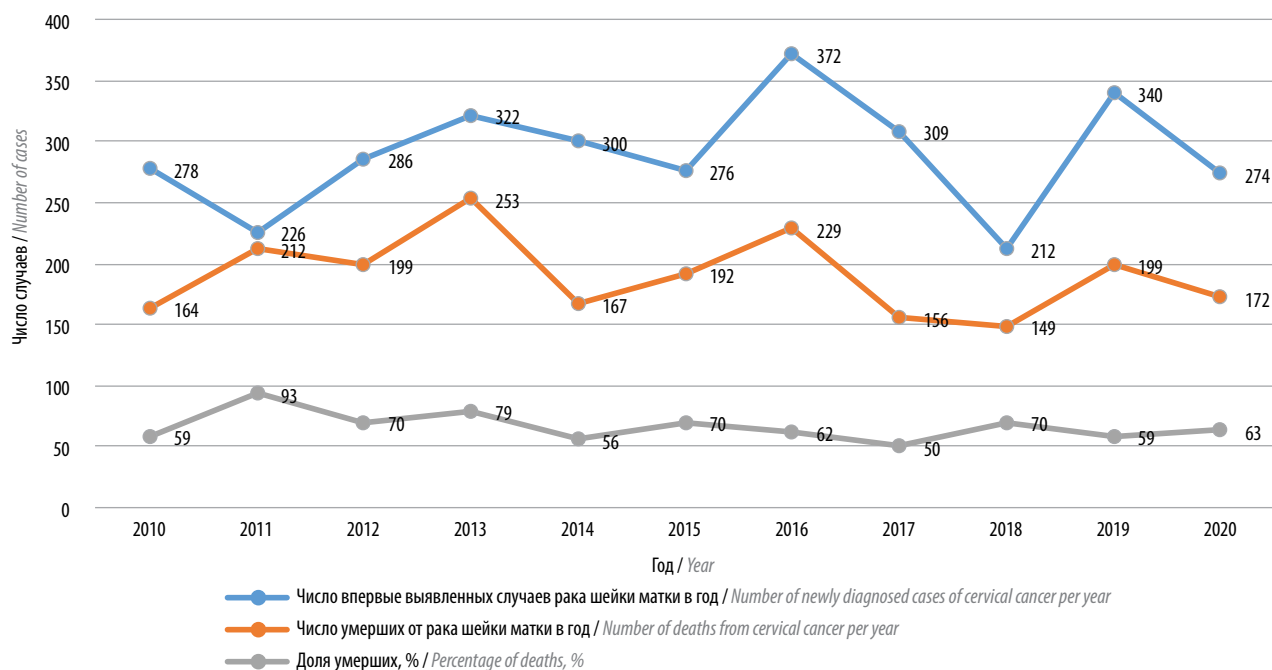


Рис. 5. Динамические показатели соотношения числа впервые выявленных случаев рака шейки матки с числом умерших от рака шейки матки в год в Республике Таджикистан за 2010–2020 гг.

Fig. 5. Dynamic indicators of the ratio of the number of newly diagnosed cases of cervical cancer to the number of deaths from cervical cancer per year in the Republic of Tajikistan for 2010–2020

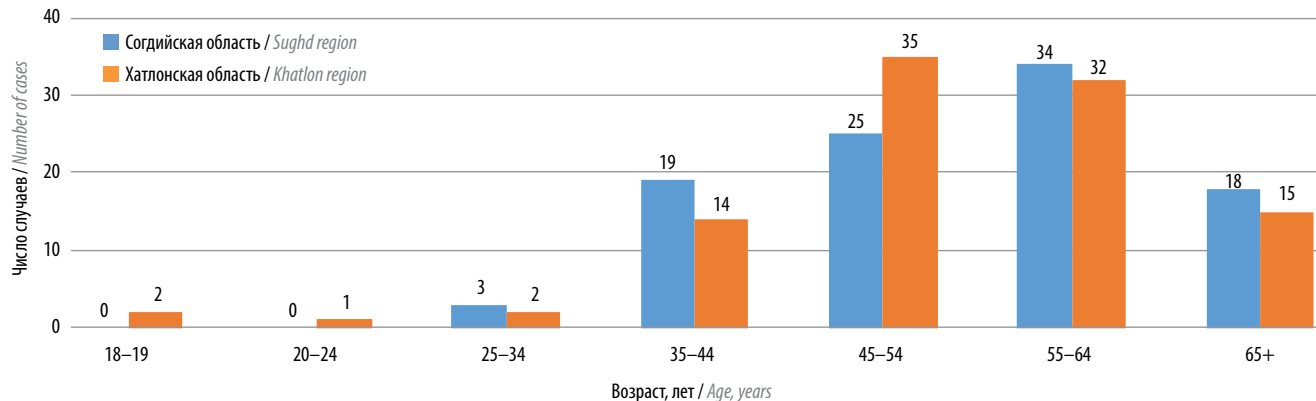


Рис. 6. Распределение впервые выявленных случаев рака шейки матки в Согдийской и Хатлонской областях по возрасту за 2020 г. (абсолютное число)

Fig. 6. Distribution of newly diagnosed cases of cervical cancer in Sughd and Khatlon regions by age for 2020 (absolute numbers)

затрат, что зачастую невыполнимо в условиях ограниченных ресурсов населения и государства.

Более детально нами рассмотрены вопросы заболеваемости РШМ в Согдийской и Хатлонской областях. В Хатлонской области пик заболеваемости РШМ приходится на возрастную группу 45–54 года, однако только за 2020 г. отмечено 3 случая РШМ у пациенток в возрасте 18–24 лет, в то время как в Согдийской области в данном возрастном контингенте случаев РШМ не встречалось. Пик заболеваемости РШМ в Согдийской области пришелся на более старшую возрастную группу – 55–64 года (рис. 6).

Интересным является распределение больных по степени распространенности опухолевого процесса при первичном выявлении в данных областях за 2019–2020 гг. Так, в Согдийской области за указанные 3 года 95–100 % случаев РШМ выявлены на I–II стадии заболевания, в то время как в Хатлонской области в 2018 г. I–II стадии встречались лишь у 40 % пациенток, III стадия – у 20 %, и запущенный процесс (IV стадия) имел место в 40 % случаев. Однако в 2019 и 2020 г. в Хатлонской области мы можем наблюдать увеличение доли выявленных больных РШМ на ранних стадиях до 75 % в 2019 г. и 88 % в 2020 г., а доля

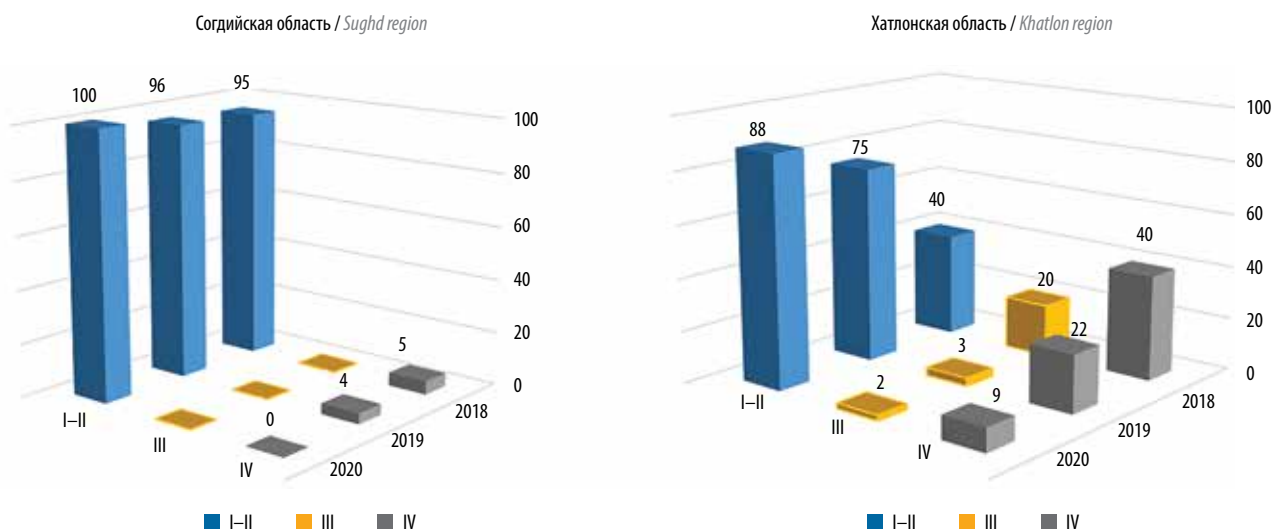


Рис. 7. Распределение впервые выявленных случаев рака шейки матки в Согдийской и Хатлонской областях по возрасту за 2020 г., %
Fig. 7. Distribution of newly diagnosed cases of cervical cancer in Sughd and Khatlon regions by age for 2020, %

пациенток с запущенными стадиями заболевания сократилась с 20 до 2 % при III стадии и с 40 до 9 % при IV стадии (рис. 7).

Более детальному анализу подвергнуты данные по заболеваемости ЗНО и РШМ, в частности, в районах Б. Гафурова и Кушониён в связи с проведением в данных районах пилотного проекта по организованному скринингу РШМ в 2017 г. и в г. Пенджикенте, взятом для сравнения результатов пилотного проекта по визуальному скринингу.

Для начала мы изучили показатели впервые выявленных случаев ЗНО среди населения и женского контингента 3 упомянутых выше населенных пунктов за 2015–2020 гг. для выявления особенностей в зависимости от региона проживания.

Наиболее высокие показатели впервые выявленных случаев ЗНО отмечены в районе Б. Гафурова – от 154 до 198 больных. В г. Пенджикенте и районе Кушониён данные показатели ниже в 7–10 раз: 27–74 и 23–44 случая соответственно. При изучении аналогичного вопроса только среди женского населения мы можем отметить, что показатели среди женщин в несколько раз превышали таковые среди мужчин. Так, доля женщин со ЗНО в указанных населенных пунктах за 2020 г. составила 69, 70 и 78 % соответственно. Среднее значение общего числа впервые выявленных случаев ЗНО среди женщин за 6 лет в районе Б. Гафурова составило 174,3 случая, в районе Кушониён – 34,5, в г. Пенджикенте – 64,2.

Необходимо отметить, что РШМ являлся ведущей нозологией в структуре онкозаболеваемости района Кушониён за 2018–2020 гг., хоть в предыдущие годы и лидировал РМЖ, в то время как в районе Б. Гафурова и г. Пенджикенте за все исследуемые года лидировал РМЖ.

Пик заболеваемости РШМ в районе Кушониён и г. Пенджикенте приходился на возраст 45–54 года (9 и 5 случаев) в 2018 и 2017 г. соответственно, а в районе Б. Гафурова – на 55–64 года (18 случаев) также в 2017 г. (рис. 8).

Анализ распределения случаев заболевания РШМ в районе Кушониён показал, что за все 6 исследуемых лет (2015–2020) встречалось 7 пациенток с запущенной (IV) стадией; в районе Б. Гафурова и Пенджикенте – по 3 и 2 случая.

Такая неоднозначная ситуация в населенных пунктах может отражать эффективность и уровень организации системы здравоохранения на месте либо иметь погрешности в учете, так как именно в Согдийской области отмечается большое число случаев обращения пациентов за специализированной онкологической помощью в соседние страны (Республика Узбекистан), и в связи с этим имеется подобное расхождение данных при сравнении с населенным пунктом из Хатлонской области, откуда пациенты направляются на лечение в столицу республики и не имеют возможности выезда в соседнюю страну по территориально-географическим причинам. Однако данная ситуация требует более детального исследования.

Показатели заболеваемости РШМ в г. Пенджикенте колебались в пределах 1,3–7,7 на 100 тыс. женского населения (рис. 9). При изучении данных по районам Кушониён и Б. Гафурова выявлено, что в 2016–2017 гг. имели место пики данных показателей, достигающие 17,1 на 100 тыс. женского населения в районе Б. Гафурова и 19,6 на 100 тыс. женского населения в районе Кушониён.

При изучении частоты случаев смертей от РШМ в 3 указанных населенных пунктах можно увидеть, что в районе Б. Гафурова, несмотря на практически

отсутствие запущенных стадий при первичном выявлении больных, за 2015–2016 гг. отмечаются высокие показатели смерти женщин от РШМ, которые в последующем снижаются в 2–3 раза и сравниваются с аналогичными показателями 2 других населенных пунктов (рис. 10).

Увеличение показателей заболеваемости РШМ в 2016–2017 гг. в районах Б. Гафурова и Кушониён и снижение числа смертей после 2017 г. в районе Б. Гафурова может говорить о лучшей и своевременной выявляемости данной патологии благодаря подготовке и непосредственному проведению организо-

го скрининга РШМ, повышению квалификации медицинских сотрудников высшего и среднего звена и повышению осведомленности и заинтересованности женского населения в упомянутых районах за счет разъяснительной работы медицинских сотрудников и освещения проблемы средствами массовой информации.

Заключение

Региональные особенности могут оказать непосредственное влияние на систему практического здравоохранения и ее возможности по оказанию качественной

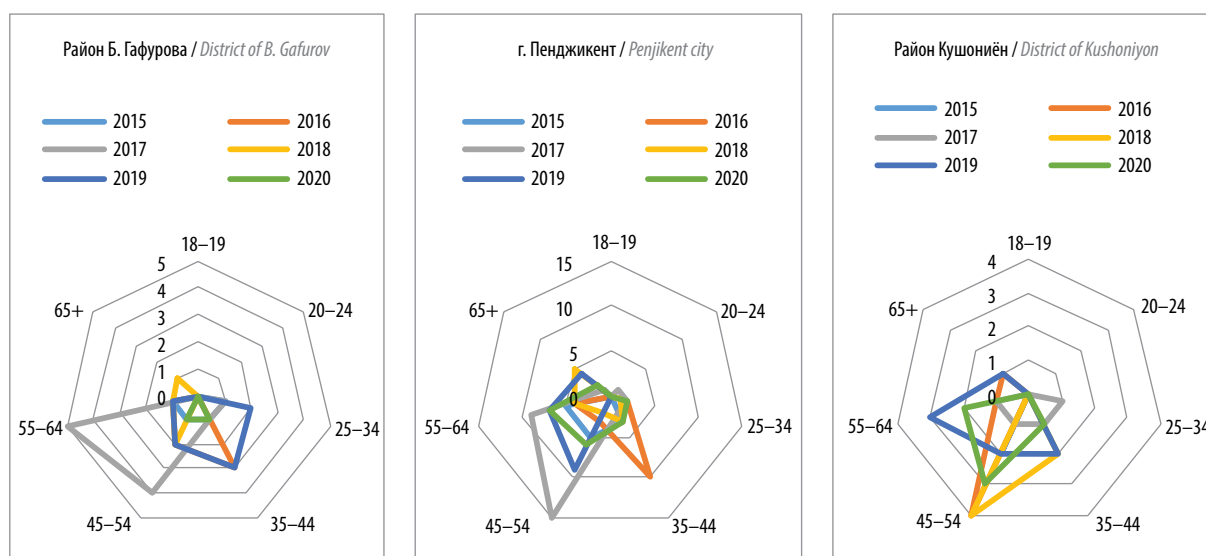


Рис. 8. Возрастной разброс рака шейки матки в районах Кушониён, Б. Гафурова и г. Пенджикенте за 2015–2020 гг.

Fig. 8. Age spread of cervical cancer in the districts of Kushoniyon, B. Gafurov and the city of Penjikent for 2015–2020

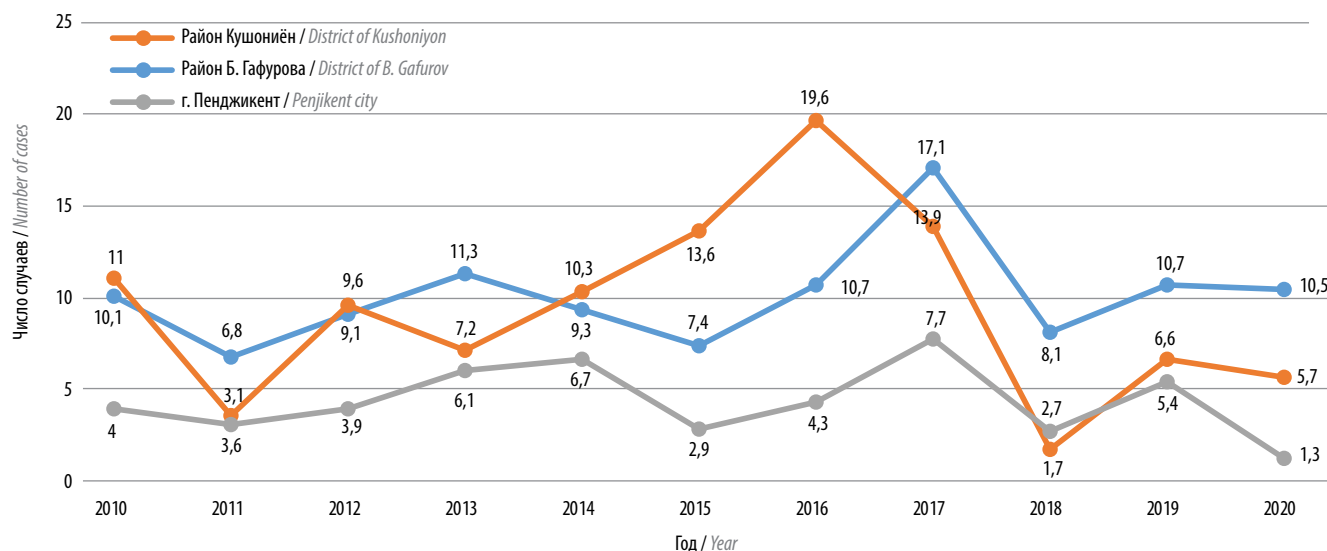


Рис. 9. Динамика показателей заболеваемости раком шейки матки в районах Б. Гафурова, Кушониён и г. Пенджикенте на 100 тыс. женского населения за 2010–2020 гг.

Fig. 9. Dynamics of cervical cancer incidence rates in the districts of B. Gafurov, Kushoniyon, and the city of Penjikent per 100 thousand female population for 2010–2020

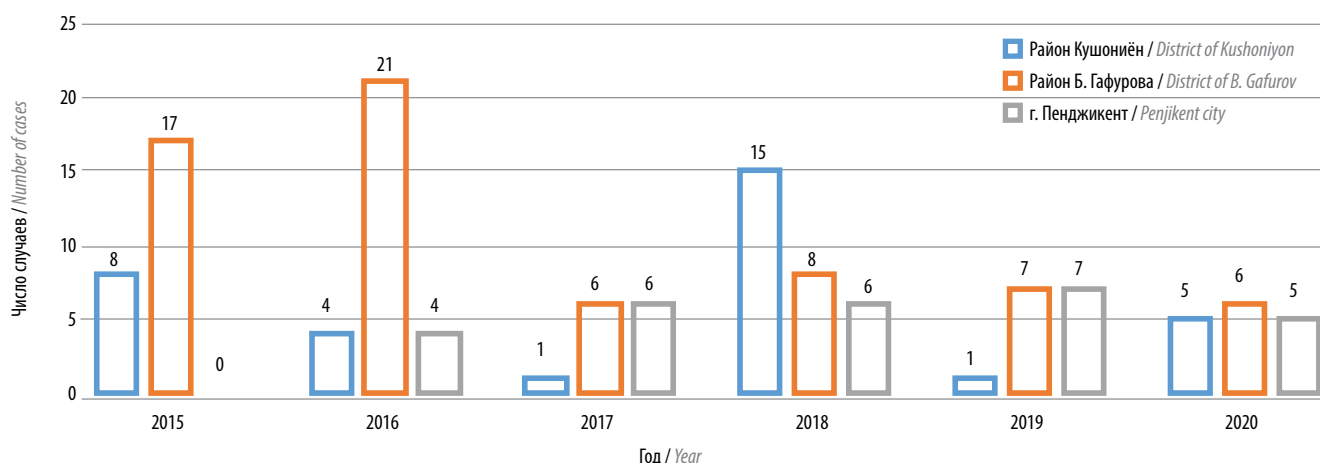


Рис. 10. Число женщин, умерших от рака шейки матки, в районах Кушониён, Б. Гафурова и г. Пенджикенте за 2015–2020 гг.

Fig. 10. The number of women who died from cervical cancer in the districts of Kushoniyon, B. Gafurov and the city of Penjikent for 2015–2020

помощи населению, т. е. от отдаленности и труднодоступности регионов проживания зависит возможность оказания полноценной медицинской помощи населению; как следствие, в отдаленных регионах выше по-

казатели смертности от ЗНО, в частности, РШМ. Следовательно, наша республика нуждается в новых подходах и взглядах на сокращение смертности женщин от РШМ в условиях ограниченных ресурсов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ-ассоциированные опухоли в России. Вопросы онкологии 2020;66(4):325. [Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Stilidi I.S. Cervical cancer and other HPV associated tumors in Russia. *Voprosy onkologii* = *Oncology Issues* 2020;66(4):325. (In Russ.)].
- Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки. Российский вестник акушера-гинеколога 2018;18(2):22–6. [Klinyschkova T.V., Turchaninov D.V., Buyan M.S. Epidemiological aspects of cervical cancer. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* = *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist* 2018;18(2):22–6. (In Russ.)].
- Гатагажева З.М., Узденова З.Х., Ферзали Х.М. и др. Результаты региональной скрининговой программы по выявлению патологии шейки матки. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России 2019;19(1):32–44. [Gatagazheva Z.M., Uzdenova Z.Kh., Ferzauli Kh.M. et al. The results of the regional screening program for the detection of pathology of the cervix. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* = *Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia* 2019;19(1):32–44. (In Russ.)].
- Статистический ежегодник Республики Таджикистан. Госкомстат РТ. Душанбе, 2020. С. 198. [Statistical Yearbook of the Republic of Tajikistan. Goskomstat RT = State Statistics Committee of the Republic of Tajikistan. Dushanbe, 2020. P. 198. (In Russ.)].
- Умарова С.Г., Зикирходжаев А.Д., Каримова Ф.Н., Мирзоева Д.С. Эпидемиология злокачественных новообразований органов репродуктивной системы в Республике Таджикистан. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(1):24–7. [Umarova S.G., Zikiryakhodzaev A.D., Karimova F.N., Mirzoeva D.S. Epidemiology of malignant neoplasms of the reproductive system in the Republic of Tajikistan. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = *Tumors of the female reproductive system* 2012;(1):24–7. (In Russ.)].
- Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
- Мкртчян Л.С. Химиолучевое лечение местно-распространенного рака шейки матки и факторы прогноза. Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. 2020. С. 43. [Mkrtychyan L.S. Chemoradiation treatment of locally advanced cervical cancer and prognostic factors. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. 2020. P. 43. (In Russ.)].
- Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования у населения Сибири и Дальнего Востока. Сибирский онкологический журнал 2013;(6):40–3. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Boyarkina A.P. Malignant neoplasms in the population of Siberia and the Far East. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2013;(6):40–3. (In Russ.)].
- Sreedevi A., Javed R., Dinesh A. Epidemiology of cervical cancer with special focus on India. *Int J Women's Health* 2015;7:405–14.

ORCID автора / ORCID of author

Н.А. Абдугаффарова / N.A. Abdugaffarova: <https://orcid.org/0000-0002-8285-9091>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.03.2022. **Принята к публикации:** 13.05.2022.

Article submitted: 25.03.2022. **Accepted for publication:** 13.05.2022.

Возможности оппортунистического цервикального скрининга в клинике вспомогательных репродуктивных технологий

С.В. Хабаров

*Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»;
Россия, 300012 Тула, ул. Болдина, 128;*

*кафедра клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91*

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

Проведение вторичной профилактики рака шейки матки в условиях оппортунистического цервикального скрининга методом ко-тестирования у 5618 женщин старше 30 лет позволило выявить группу высокого риска развития рака шейки матки для ее дальнейшего обследования с использованием оценки вирусной нагрузки, иммуноцитохимического определения уровня онкобелков p16INK4a и Ki-67, расширенной видеокольпоскопии и биопсии шейки матки с гистологическим исследованием операционного материала.

Полученные данные продемонстрировали целесообразность изменения стратегии тестирования путем интегрирования методик, апробированных в рамках оппортунистического скрининга, в общенациональную программу популяционного скрининга рака шейки матки.

Ключевые слова: оппортунистический скрининг, рак шейки матки, вирус папилломы человека, тест на генотипирование вируса папилломы человека высокого риска, Папаниколау, жидкостная цитология, p16INK4a, p16/Ki-67, сортировка

Для цитирования: Хабаров С.В. Возможности оппортунистического цервикального скрининга в клинике вспомогательных репродуктивных технологий. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):102–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-102-108

The possibilities of opportunistic cervical screening in the assisted reproductive technology clinic

S.V. Khabarov

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Tula State University; 128 Boldina St., Tula 300012, Russia;

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

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Khabarov s.v.habarov@mail.ru

Secondary prevention of cervical cancer in the conditions of opportunistic cervical screening by co-testing in 5618 women over 30 years of age allowed to identify a high-risk group of cervical cancer for further examination using viral load assessment, immunocytochemical determination of the level of cancer proteins p16INK4a and Ki-67, extended video colposcopy and cervical biopsy with histological examination of surgical material.

The obtained data demonstrated the expediency of changing the testing strategy by integrating the methods tested in the framework of opportunistic screening into the nationwide population screening program for cervical cancer.

Key words: opportunistic screening, cervical cancer, human papillomavirus, high-risk human papillomavirus genotyping test, Papanicolaou, liquid-based cytology, p16INK4a, p16/Ki-67, triage

For citation: Khabarov S.V. The possibilities of opportunistic cervical screening in the assisted reproductive technology clinic. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):102–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-102-108

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в развивающихся странах и является одной из важнейших медицинских и социальных проблем в большинстве экономически развитых государств. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. более 500 тыс. женщин заболели РШМ и 342 тыс. женщин погибли от этого новообразования. В том же году РШМ занимал 4-е место по числу смертей от онкозаболеваний у женщин во всем мире. В государствах с низким и средним уровнем достатка населения заболеваемость данным новообразованием почти в 2 раза, а смертность в 3 раза превосходит соответствующие показатели стран с высоким уровнем достатка. По прогнозам, в отсутствие дополнительных мероприятий по борьбе с РШМ число новых случаев заболевания за год в период с 2018 по 2030 г. увеличится с 570 до 700 тыс., а ежегодное число случаев смерти — с 311 до 400 тыс. [1].

Согласно данным, опубликованным Российским центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, в 2019 г. в нашей стране было выявлено 17 503 случая злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки (из них выявлены активно только 41,1 %) и 6389 женщин умерли от РШМ. В РФ, по данным 2019 г., РШМ находился на 5-м месте (5,0 %) в структуре заболеваемости женщин ЗНО и на 10-м месте (4,7 %) в структуре онкологической смертности [2, 3]. В последние годы наблюдается не только рост заболеваемости, но и тенденция к увеличению доли женщин репродуктивного возраста, страдающих ЗНО шейки матки.

За последнее десятилетие (2009–2019 гг.) у россиянок при выраженном понижении стандартизованного показателя смертности от всех ЗНО (–13,68 %) выявлено лишь статистически незначимое снижение уровня смертности от РШМ (–1,68 %). Также наблюдается «омоложение» смертности: средний возраст умерших в 2009 г. составлял 58 лет, в 2019 г. — 57,9 года. Среди всех причин летальности от ЗНО среди женщин РШМ занимает 1-е место в 30–39 лет и 2-е место в 40–49 лет [2, 3].

Оценка статистических показателей заболеваемости и смертности от РШМ подтверждает недостаточную эффективность методов вторичной профилактики, направленных на раннюю диагностику предраковых заболеваний. Несмотря на визуальную форму опухоли и наличие современных возможностей для ее своевременного выявления и скрининга, треть ЗНО шейки матки обнаруживаются на III–IV стадиях (в 2019 г. — 32,1 %), что неблагоприятно отражается на исходах лечения, качестве жизни и выживаемости больных: летальность в течение года после установления диагноза РШМ в 2019 г. составила 13,5 % [2].

Одобренная в 2020 г. глобальная стратегия ВОЗ по форсированию процесса ликвидации РШМ как проблемы общественного здравоохранения призывает добиться регулярного прохождения цервикального скрининга при помощи высокоэффективных маркеров 70 % женщин во всем мире и получения адекватного лечения 90 % заболевших. Реализация этой глобальной стратегии вместе с вакцинацией 90 % девочек к 15-летнему возрасту от вируса папилломы человека (ВПЧ) (комплекс целевых величин «90–70–90») позволит на 40 % снизить заболеваемость и может предотвратить 5 млн случаев смерти от РШМ к середине XXI века и более 62 млн смертей от ЗНО шейки матки в ближайшие 100 лет. Конечная цель стратегии — достижение порога в 4 случая впервые заболевших РШМ в год на 100 тыс. женского населения [1]. В рамках принятого документа впервые 194 страны обязались добиться элиминации конкретного онкологического заболевания.

Согласно определению ВОЗ, скрининг — выявление заболевания с помощью быстрых и массовых тестовых исследований. По количеству применяемых тестов/методов цервикальный скрининг относится к множественному (мультифазовому) обследованию, когда для выявления 1 заболевания применяются 2 или более скрининг-теста.

В июле 2021 г. ВОЗ выпустила новые рекомендации по скринингу и лечению РШМ. Новый гайдлайн включает несколько вариантов стратегии цервикального отбора с использованием ко-тестирования и триажа на основе цитологического исследования цервикального эпителия, обнаружения ДНК ВПЧ молекулярными методами (полимеразная цепная реакция, ПЦР), использования окрашивания эпителия шейки матки уксусной кислотой и/или теста Люголя на йод, двойного окрашивания (dual stain) онкобелков p16/Ki-67 и кольпоскопического исследования [4].

В мире используются 2 системы отбора исследуемых для скрининга: организационная и оппортунистическая.

Организованный скрининг является централизованным (государственным) и осуществляется по утвержденной программе.

Оппортунистический (выборочный, конъюнктурный, спорадический) скрининг существует в пассивном режиме и предполагает проведение определенных тестов на обнаружение заболевания, а также факторов риска его возникновения по желанию пациента или при его обращении за любой медицинской помощью.

Платный мультифазовый оппортунистический скрининг (в том числе и скрининг РШМ) предлагают для всех желающих многие частные клиники в России и других странах мира.

Обе системы имеют как свои преимущества, так и недостатки. В организованных программах охват

выше (до 80 %), хотя подобный уровень также достигается выборочными программами в течение 3-летнего цикла, даже если они не могут быть точно документированы.

Цервикальный оппортунистический скрининг в виде спорадических обследований женщин из более высоких социоэкономических групп характеризуется слишком частым тестированием, выполняемым врачами-акушерами-гинекологами, хотя эти пациентки входят в группу низкого риска развития РШМ, в то же время скрининг женщин с низким социально-экономическим статусом, миноритарных групп и т. п. с высоким риском развития РШМ недостаточен. По данным ряда исследований, женщины с меньшей вероятностью примут участие в программе скрининга в основном из-за ограниченного доступа к медицинским услугам, религиозных и культурных убеждений и нехватки времени из-за ряда сложных задач в повседневной жизни. Кроме того, с меньшей вероятностью подвергаются спорадическому скринингу женщины более старшего возраста, с низким уровнем образовательного ценза, одинокие женщины или женщины, живущие в одиночку (вне семьи), что, по мнению ряда экспертов, приводит к низкой рентабельности данного вида скрининга [5–7]. Знания об этих особенностях женщин с более низкой посещаемостью скрининга РШМ могут быть использованы для повышения эффективности текущей (оппортунистической) программы.

Хотя предпочтительным вариантом была бы организованная программа отбора с письменным приглашением всех имеющих на это право женщин, рутинное оппортунистическое тестирование может служить важным дополнением к программе систематического скрининга, охватывая женщин с низкой или умеренной приверженностью к обследованию, которое у них в противном случае может быть проведено с задержкой или не проведено вообще [7, 8].

В список стран с успешными общенациональными программами борьбы с РШМ и близкими результатами входят Австралия, скандинавские страны, Шотландия и ряд других западно-европейских стран, США, Канада, где внедрение четко регламентированного скрининга позволило снизить показатели летальности от этого заболевания за счет увеличения частоты выявления РШМ на преинвазивных и ранних стадиях, снижения числа случаев инвазивного рака и повышения коэффициента выживаемости [9–11].

В ряде европейских стран (Австрия, Бельгия, Люксембург, Швейцария и др.), государствах третьего мира в основном применяется оппортунистический скрининг за исключением нескольких изолированных, локально организованных скрининговых программ [12, 13].

В основу цервикального скрининга в большинстве стран мира сегодня положено цитологическое исследование,

которое при помощи ПАП-теста впервые стало проводиться в 1949 г. в канадской провинции Британская Колумбия [14].

В последние годы во многих странах в программы цервикального скрининга включают тест на выявление ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (НР-ВПЧ), который демонстрирует лучшие результаты в выявлении поражения шеечного эпителия по сравнению с цитологическим исследованием. Основанием для проведения ДНК-тестирования на ВПЧ при скрининге РШМ явилась общепризнанная выраженная причинно-следственная связь между НР-ВПЧ и РШМ, а также предраковыми поражениями шейки матки.

В СССР в 60-х годах прошлого века впервые была предложена национальная программа профилактических осмотров с цитологическим исследованием цервикальных мазков, апробированная при массовых скрининговых гинекологических обследованиях жителей Ленинградской области. В это же время в г. Калинин была создана первая цитологическая лаборатория, опыт работы которой обеспечил к концу 80-х годов создание по всей стране сети из более чем 300 подобных учреждений. В 1976 г. цитологический скрининг был впервые включен в систему ежегодных профилактических осмотров женского населения и охватывал значительную часть работниц (приказ Минздрава СССР от 30.12.1976 № 1253 «О мерах по улучшению цитологической диагностики злокачественных новообразований»), что позволило в результате успешной разработки и внедрения программы профилактической медицины снизить заболеваемость РШМ на 53,1 % в течение 25 лет (1965–1989 гг.) [15]. Однако в конце 1980-х после распада СССР эта программа прекратила свое существование, а система организованной профилактики опухолей оказалась утраченной.

На смену организованному скринингу пришла оппортунистическая его форма, работа по которой в РФ преимущественно выполняется в государственных и частных учреждениях здравоохранения, оказывающих поликлиническую помощь [16]. При этом сохраняется низкой доля вовлечения женского населения в скрининг (не более 30–35 %) [15, 17]. Такая недостаточная эффективность цервикального обследования обусловлена отсутствием национальной программы профилактики и контроля РШМ: в настоящий момент скрининг никем целенаправленно не планируется и не координируется.

На сегодняшний день в нашей стране существуют одновременно 3 документа, регламентирующие лишь общие положения оппортунистического цитологического скрининга. Это приказы Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», от 31.12.2020 № 1420н «Об утверждении перечня вредных и/или опасных производственных

факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры» и от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», определяющие возрастную цензу, а также объем и кратность обследования.

Элементы отечественной программы профилактики РШМ изложены в клинических рекомендациях «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (2020 г.).

Для снижения уровня заболеваемости РШМ и смертности от этого заболевания в России весьма актуальны разработка и внедрение в практику отечественного здравоохранения программы популяционного скрининга РШМ с интеграцией в нее опыта проведения оппортунистического скрининга.

Цель исследования — оценить возможности проведения вторичной профилактики РШМ в условиях оппортунистического цервикального скрининга на ранней стадии диагностики ЗНО шейки матки.

Материалы и методы

В наше исследование вошло 5618 женщин, обратившихся в клинику «ВитроКлиник» ООО «ВИТРОМЕД» (Москва) за период с 2015 по 2021 г. Средний возраст обследованных пациенток составлял $34,1 \pm 3,6$ года.

Оппортунистический скрининг проводился в объеме ко-тестирования (сочетания качественного определения ДНК HR-ВПЧ в соскобе эпителиальных клеток шейки матки методом ПЦР с помощью мультиплекс-ПЦР-теста Abbot Real-Time High Risk HPV и цитологического исследования цервикальных мазков методами традиционного ПАП-мазка или жидкостной цитологии). Выявляемый при скрининге HR-ВПЧ был представлен линейкой для детекции 14 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

Вирусная нагрузка ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68-го типов определялась методом двойного гибридного захвата (Hybrid Capture 2) — ВПЧ Digene-тест.

Иммуноцитохимическим (ИЦХ) методом в скарификатах выявлялась экспрессия онкомаркера p16INK4a (p16) или двойная экспрессия онкомаркеров p16/Ki-67.

Расширенную видеокольпоскопию проводили на аппарате SLV 101 Biomedicos Technos.

Для окончательной верификации диагноза и определения оптимальной тактики дальнейшего ведения пациенток им осуществлялась эксцизионная петлевая широкополосная радиоволновая биопсия шейки матки на аппарате «ФОТЕК EA141 М» с последующим морфологическим изучением операционного биоптата.

Обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS Statistics (Predictive Solutions), а также пакета статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2019.

Результаты и обсуждение

Проблема привлечения женского населения РФ к профилактическим медицинским осмотрам на данный момент является наиболее острой. Столь же актуальным остается выбор методов цервикального обследования на основе оппортунистического скрининга, предлагаемых пациенткам в различных лечебных учреждениях.

Для ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическими исследованиями характерны более низкая специфичность, поскольку оно не позволяет разграничивать персистирующую и транзиторную инфекции, и более высокая чувствительность. Именно ограниченная чувствительность скрининга на основе только цитологического исследования обусловила использование нами комплексного анализа (ко-тестирования) при проведении оппортунистического цервикального скрининга, основанного на HR-ВПЧ-детекции и цитологическом исследовании.

Частота инфицирования пациенток по результатам качественного тестирования (14 типов HR-ВПЧ) в нашей работе составила 6,3 %, что было несколько ниже среднемировых показателей (9–12 %) и связано с особенностями обследуемой когорты: часть женщин, посетивших клинику, ранее проводили обследование и лечение по месту жительства.

Тест Abbot Real-Time High Risk HPV, клинические характеристики которого при валидации (высокие чувствительность, специфичность и воспроизводимость, а также отсутствие кросс-реактивности с ВПЧ низкого онкогенного риска) удовлетворяют критериям С.С. Meijer (2009), предъявляемым к ВПЧ-тестам для первичного цервикального скрининга [18, 19], позволял нам одновременно выявлять ВПЧ 16-го и 18-го типов, а также группу из 12 других генотипов HR-ВПЧ.

Цитологическое исследование в 65,5 % случаев выполнялось методом традиционного ПАП-мазка, в 34,5 % — методом жидкостной цитологии, использование которого уменьшает долю неадекватных мазков и ощутимо повышает достоверность диагностики. Кроме того, материал жидкостной цитологии, полученный при заборе, мы могли использовать в целях дальнейшей диагностики без повторного вызова пациентки.

Результаты изучения клеточного материала шейки матки, полученного от 5618 пациенток, продемонстрировали следующее: нормальная цитологическая картина (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) выявлена у 5125 женщин (91,2 %), мазки с атипичными клетками плоского эпителия неясного

значения (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) — у 191 (3,4 %), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) — у 242 (4,3 %), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) — у 59 (1,1 %) обследованных женщин, также включая 1 случай впервые выявленного плоскоклеточного РШМ.

В группе пациенток, участвовавших в скрининге, с положительным HR-ВПЧ ($n = 355$; 6,3 %) цитологический триаж (сортировка) дал несколько иную структуру результатов: NILM — у 228 женщин (64,4 %), ASC-US — у 21 (5,9 %), LSIL — у 47 (13,3 %), HSIL — у 58 (16,4 %), РШМ — у 1 (0,3 %) пациентки, уменьшив, таким образом, число женщин, которым по результатам ко-тестирования потребовался дальнейший более широкий диагностический поиск.

У 76 пациенток с сочетанием HR-ВПЧ и патологической цитологической картины изучена вирусная нагрузка методом Digene-теста, базирующегося на гибридизации участков ДНК HR-ВПЧ с мечеными РНК-зондами, что дало нам возможность в 36,4 % случаев определить присутствие 13 типов HR-ВПЧ в концентрации, имеющей клиническое значение. Это позволило выявить у части пациенток возможную значительную опасность прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) до инвазивной формы заболевания, а также выбрать тактику ведения и дальнейшего контроля эффективности лечения. Отрицательный результат теста также имел для скрининга высокое прогностическое значение и позволял нам практически исключить наличие HSIL.

Еще одним из методов, который повышает точность диагнозов цервикального скрининга, является ИЦХ-исследование, отражающее данные о пролиферативном потенциале эпителия шейки матки и представляющее собой комбинацию морфологической и иммуноферментной методик. Основным биомаркером, применяемым в скрининге цервикальных опухолей, является p16INK4a (p16) [20, 21]. 69 пациенткам со значимой (positive) вирусной нагрузкой нами осуществлено определение уровня онкобелка p16. В 11 (15,9 %) случаях обнаружена его гиперэкспрессия, говорившая об инициации канцерогенеза в шейке матки и большой вероятности наличия HSIL, что потребовало направить этих пациенток на кольпоскопическое исследование с последующей биопсией шейки матки. Соответственно, p16-отрицательным женщинам было необходимо лишь продолжить мониторинг. Однако применение только p16 ограничивает обследование шейки матки, так как повышенная иммунореактивность маркера p16 может также выявляться в клетках цервикального эпителия, не измененных ВПЧ.

В последнее время большое диагностическое значение приобрело не только изолированное определение p16, но и одновременное обнаружение белков p16 и Ki-67. Поскольку в физиологических условиях суперэкспрессия гена опухолевого супрессора p16 и иммунореактивность маркера пролиферации Ki-67 — взаимоисключающие события, их одновременное определение в одних и тех же клетках цервикального эпителия позволяет выявить отклонение в регуляции клеточного цикла, опосредованное инфекцией HR-ВПЧ, и достоверно оценивать потенциал высокодифференцированных поражений цервикального эпителия независимо от полученных результатов морфологического исследования.

Совместное выполнение цитологического и ИЦХ исследований методом двойного окрашивания p16/Ki-67 (коричневой цитоплазмой (p16) и красным ядром (Ki-67)) улучшает чувствительность и специфичность тестирования, позволяет уточнить результаты скрининга, выявляя персистирующую ВПЧ-инфекцию до возникновения морфологических изменений, уменьшить число обращений за кольпоскопией и избежать чрезмерной диагностики и избыточного лечения [20–24].

Изучение двойной экспрессии p16/Ki-67 позволило Управлению США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) включить данный метод исследования в качестве теста сортировки в программу национального скрининга РШМ в США. С 2020 г. с целью триажа и оценки степени тяжести поражения клеток цервикального эпителия нами дополнительно к ВПЧ-тестированию также проводится ИЦХ-анализ для определения активности пролиферативной экспрессии онкобелков p16/Ki-67. Однако широкое его применение в клинике пока ограничено высокой стоимостью самого исследования.

При макроскопических изменениях шейки матки, положительных результатах ко-тестирования с порогом ASC-US и положительном тесте на HR-ВПЧ, а также для выбора места и метода биопсии шейки матки с целью уточнения диагноза пациенткам осуществлялось расширенное кольпоскопическое обследование, применение которого ограничено в связи с возможной субъективностью интерпретации полученных данных, а также с нецелесообразностью его использования у женщин старшей возрастной группы, что связано с перемещением зоны трансформации в цервикальный канал.

Исследование было произведено 106 женщинам. Аномальная кольпоскопическая картина, выявленная у 52 (49,1 %) пациенток в изучаемой группе с положительным тестом на HR-ВПЧ, служила причиной проведения процедуры петлевой эксцизионной биопсии шейки матки полукруглой петлей с захватом небольшой

части цервикального канала (large loop excision of the transformation zone, LLETZ) в 51 случае. При патоморфологическом изучении операционного материала у 13 (25,5 %) женщин обнаружен койлоцитоз, у 16 (31,4 %) – CIN различной степени (в т.ч. у 12 (23,9 %) – CIN I, у 2 (3,9 %) – CIN II, у 2 (3,9 %) – CIN III), у 1 (2,0 %) – карцинома *in situ* и у 1 (2,0 %) – плоскоклеточная карцинома. Кроме того, в 4 (7,8 %) биоптатах шейки матки выявлена лейкоплакия без клеточной атипии и в 3 (5,6 %) – цервикальная эктопия. Также следует отметить, что в 15 образцах цервикальной ткани найдены признаки хронического воспаления в виде монопоражения и в 8 образцах – признаки хронического воспаления в сочетании с одним из вышеперечисленных изменений.

Заключение

Анализ результатов проведенного оппортунистического скрининга в рамках ко-тестирования с использованием в качестве первичной сортировки ци-

тологического метода и исследования на HR-ВПЧ, определяющего необходимость направления женщины на дальнейшее дополнительное обследование с использованием появившихся в последние десятилетия молекулярно-генетических предикторов, улучшает возможности триажа и способствует совершенствованию уровня диагностических и лечебных мероприятий. Включение методов такого количественного анализа в качестве дополнения к имеющейся морфологической оценке позволяет более результативно решать задачу выявления предраковых поражений шейки матки.

Полученные нами данные продемонстрировали целесообразность изменения стратегии тестирования путем интегрирования методик, разработанных в последние десятилетия на основе современных представлений о канцерогенезе, факторах риска, способах диагностики и лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с HR-ВПЧ, и апробированных в рамках оппортунистического скрининга, в общенациональную программу популяционного скрининга РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer As A Public Health Problem. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Eds.: Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Eds.: Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 252 p. (In Russ.)].
4. WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention. 2nd edn. 6 July 2021.
5. Hariprasad R., Sodhani P., Gupta S. et al. Opportunistic cervical cancer screening of women visitors at a trade fair in India. *Indian J Med Res* 2017;145(1):144–6. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1570_15.
6. Dsouza J.P., Van Den Broucke S., Pattanshetty S., Dhoore W. Exploring the barriers to cervical cancer screening through the lens of implementers and beneficiaries of the national screening program: a multi-contextual study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(8):2209–15. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.8.2209.
7. Caleia A.I., Pires C., Pereira J.F. et al. Self-sampling as a plausible alternative to screen cervical cancer precursor lesions in a population with low adherence to screening: a systematic review. *Acta Cytol* 2020;64(4):332–43. DOI: 10.1159/000505121.
8. Tranberg M., Larsen M.B., Mikkelsen E.M. et al. Impact of opportunistic testing in a systematic cervical cancer screening program: a nationwide registry study. *BMC Public Health* 2015;15:681. DOI: 10.1186/s12889-015-2039-0. Erratum in: *BMC Public Health* 2015;15:893.
9. Landy R., Mathews C., Robertson M. et al. A state-wide population-based evaluation of cervical cancers arising during opportunistic screening in the United States. *Gynecol Oncol* 2020;159(2):344–53. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.033. Erratum in: *Gynecol Oncol* 2021;161(3):913.
10. Chow S., Bale S., Sky F. et al. the Wequedong Lodge Cancer Screening Program: implementation of an opportunistic cancer screening pilot program for residents of rural and remote Indigenous communities in Northwestern Ontario, Canada. *Rural Remote Health* 2020;20(1):5576. DOI: 10.22605/RRH5576.
11. Parajuli J., Horey D., Avgoulas M.I. Best practice models recommended by Bhutanese refugee women for cervical and breast cancer screening in Australia: a qualitative study. *Health Promot J Austr* 2020;31(3):381–90. DOI: 10.1002/hpja.315.
12. Sroczynski G., Esteban E., Widschwendter A. et al. Reducing overtreatment associated with overdiagnosis in cervical cancer screening – a model-based benefit-harm analysis for Austria. *Int J Cancer* 2020;147(4):1131–42. DOI: 10.1002/ijc.32849.
13. De Prez V., Jolidon V., Willems B. et al. Cervical cancer (over)screening in Belgium and Switzerland: trends and social inequalities. *Eur J Public Health* 2020;30(3):410–5. DOI: 10.1093/eurpub/ckaa041.
14. Рак шейки матки. Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эко-Вектор, 2018. 437 с. [Cervical cancer. Ed. by I.V. Berleva, A.F. Urmancheeva. Saint Petersburg: Eco-Vektor, 2018. 437 p. (In Russ.)].
15. Новик В.И. Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(2):63–71. [Novik V.I.

- Debatable issues of cytological screening of cervical cancer (literature review). Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of the female reproductive system 2020;16(2):63–71. (In Russ.)). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71.
16. Хабаров С.В. Оппортунистический скрининг заболеваний шейки матки в условиях амбулаторного акушерско-гинекологического приема. Акушерство и гинекология 2019;4(приложение):91, 92. [Khabarov S.V. Opportunistic screening of cervical diseases in the conditions of outpatient obstetric and gynecological admission. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2019;4(Suppl):91, 92. (In Russ.)].
 17. Шабалова И.П., Ледина А.В., Созаева Л.Г. и др. Рак шейки матки в XXI веке: гинеколог, клинический цитолог, специалист по молекулярным исследованиям. Новости клинической цитологии России 2018;22(3–4):31–6. [Shabalova I.P., Ledina A.V., Sozaeva L.G. et al. Cervical cancer in the XXI century: gynecologist, clinical cytologist, specialist in molecular research. Novosti klinicheskoy citologii Rossii = News of Clinical Cytology in Russia 2018;22(3–4):31–6. (In Russ.)].
 18. Arbyn M., Simon M., Peeters E. et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. Clin Microbiol Infect 2021;27(8):1083–95. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.031.
 19. Meijer C.J., Berkhof J., Castle Ph.E. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer 2009;124(3):516–20. DOI: 10.1002/ijc.24010.
 20. Wentzensen N., Clarke M.A., Bremer R. et al. Clinical evaluation of human papillomavirus screening with p16/Ki-67 dual stain triage in a large organized cervical cancer screening program. JAMA Intern Med 2019;179(7):881–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0306.
 - Erratum in: JAMA Intern Med 2019;179(7):1007.
 21. Giorgi Rossi P., Carozzi F., Ronco G. et al. p16/Ki-67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women. J Natl Cancer Inst 2021;113(3):292–300. DOI: 10.1093/jnci/djaa105. Erratum in: J Natl Cancer Inst 2022;114(2):324. PMID: 32745170; PMCID: PMC7936054.
 22. Han Q., Guo H., Geng L., Wang Y. p16/Ki-67 dual-stained cytology used for triage in cervical cancer opportunistic screening. Chin J Cancer Res 2020;32(2):208–17. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.08.
 23. Zhang R., Ge X., You K. et al. p16/Ki-67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions. J Obstet Gynaecol Res 2018;44(11):2077–84. DOI: 10.1111/jog.13760.
 24. Yu L., Fei L., Liu X. et al. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. J Cancer 2019;10(12):2654–60. DOI: 10.7150/jca.32743.

ORCID автора / ORCID of author

С.В. Хабаров / S.V. Khabarov: <https://orcid.org/0000-0003-1337-0150>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет». Пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Tula State University. The patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118



Эндоцервикальные аденокарциномы. Цитологическая, гистологическая и молекулярно-генетическая диагностика

О.Г. Григорук, Т.А. Москвина, Д.А. Цой, А.С. Степанова, Л.М. Базулина, Е.С. Сигитова, Т.В. Пономарева, В.К. Илинский, Ю.А. Брылева, О.В. Самуйленкова, С.Ю. Бахарев, Е.Э. Пупкова, А.В. Барон, А.В. Федоскина

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 656038 Барнаул, проспект
Ленина, 40

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук cytolakod@rambler.ru

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности цитологического метода диагностики эндоцервикальных аденокарцином. В работе использованы методы традиционной и жидкостной цитологии, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. Группа эндоцервикальных аденокарцином, диагностированных цитологическим методом с последующим гистологическим подтверждением, составила 25 наблюдений в течение года, в числе которых 2 наблюдения соответствуют эндоцервикальной аденокарциноме *in situ*. Признаки железистой дифференцировки при использовании метода жидкостной цитологии определялись лучше, чем при традиционном цитологическом исследовании. После типирования на вирус папилломы человека (ВПЧ) ретроспективно проанализированы цитологические особенности всех эндоцервикальных аденокарцином ($n = 15$).

Определены клеточные характеристики ВПЧ-ассоциированных типичной и муцинозной аденокарцином. В числе ВПЧ-независимых отмечены по 1 наблюдению светлоклеточная и мезонефральная аденокарциномы.

Результаты исследования указывают на то, что эндоцервикальные аденокарциномы представляют собой гетерогенную группу новообразований. Количество эндоцервикальных аденокарцином составляет 10,7 % всех первичных карцином шейки матки ($n = 214$). В соответствии с гистологическим типом ВПЧ-ассоциированные эндоцервикальные аденокарциномы составили 80 %. ВПЧ-независимые эндоцервикальные аденокарциномы отмечены в 20 % наблюдений. Клеточных различий между инвазивными эндоцервикальными аденокарциномами и аденокарциномами *in situ* цитологически не отмечено.

Обнаружение мутаций в некоторых наблюдениях является важным диагностическим критерием, уточняющим принадлежность эндоцервикальной аденокарциномы к редко определяемому типу.

Ключевые слова: эндоцервикальная аденокарцинома, цитологическая и гистологическая диагностика, жидкостная цитология, иммуногистохимическое ВПЧ-типирование аденокарцином, мутации в гене *KRAS* при мезонефрическом типе

Для цитирования: Григорук О.Г., Москвина Т.А., Цой Д.А. и др. Эндоцервикальные аденокарциномы. Цитологическая, гистологическая и молекулярно-генетическая диагностика. Опухоли женской репродуктивной системы 2022; 18(2):109–118. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118

Endocervical adenocarcinomas. Cytological, histological, and molecular diagnostics

O.G. Grigoruk, T.A. Moskvina, D.A. Tsoy, A.S. Stepanova, L.M. Bazulina, E.S. Sigitova, T.V. Ponomareva, V.K. Ilinskiy, Yu.A. Bryleva, O.V. Samuilenkova, S. Yu. Bakharev, E.E. Pupkova, A.V. Baron, A.V. Fedoskina

Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy Tract, Barnaul 656045, Russia;
Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina Prospekt, Barnaul 656038, Russia

Contacts: Olga Grigoryevna Grigoruk cytolakod@rambler.ru

This study was undertaken to analyze the effectiveness of cytological diagnostics of endocervical adenocarcinomas. We compared conventional liquid-based cytology, histology, immunohistochemistry, and molecular testing. A total of 25 endocervical adenocarcinomas, including endocervical adenocarcinomas *in situ*, were diagnosed using cytological

methods over a year. Liquid-based cytology ensured better detection of glandular differentiation signs than conventional cytology. After molecular testing for human papillomavirus (HPV), we performed retrospective analysis of cytological characteristics of all endocervical adenocarcinomas ($n = 15$).

We identified specific cellular characteristics of HPV-associated typical and mucinous adenocarcinomas. We also observed 1 case of non-HPV-related clear-cell and 1 case of non-HPV-related mesonephral adenocarcinoma.

Our findings suggest that endocervical adenocarcinomas are a heterogeneous group of tumors. Endocervical adenocarcinomas accounted for 10.7 % of all primary cervical carcinomas ($n = 214$). Eighty percent of all endocervical adenocarcinomas were HPV-related, whereas the remaining 20 % were HPV-negative. We found no cytological differences between invasive endocervical adenocarcinomas and adenocarcinomas *in situ*.

Mutations detected in some of the patients are an important diagnostic criterion that specifies whether the tumor is rare.

Key words: endocervical adenocarcinoma, cytological and histological diagnostics, liquid-based cytology, immunohistochemical HPV typing of adenocarcinomas, mutations in the *KRAS* gene in mesonephric tumors

For citation: Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Tsoy D.A. et al. Endocervical adenocarcinomas. Cytological, histological, and molecular diagnostics. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2): 109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118

Введение

На протяжении длительного времени, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, рак шейки матки (РШМ) в России стабильно занимает 5-е ранговое место (5,0 %) в структуре онкологической заболеваемости женщин и 10-е место в структуре смертности [1, 2]. Большинство гистотипов РШМ представлены плоскоклеточными карциномами. Число пациенток с эндоцервикальными аденокарциномами в последние десятилетия увеличилось с 5 до 10–25 % [3]. Проведенные в США и Европе исследования отмечают возрастание числа пациенток с этой формой рака в возрасте 30 лет и старше [3–5]. По данным литературы, за 25-летний период снижение заболеваемости и смертности от РШМ не было одинаковым для всех гистологических подтипов в зависимости от возраста, стадии заболевания и расовой принадлежности [4]. Доля аденокарциномы по отношению к плоскоклеточной карциноме и ко всем видам РШМ удвоилась [6]. Эффективные стратегии скрининга, разработанные для выявления предшественников плоскоклеточного рака, менее эффективны для выявления предшественников эндоцервикальной аденокарциномы [7].

Связь между развитием РШМ и вирусом папилломы человека (ВПЧ) хорошо изучена. Научными исследованиями установлено, что ВПЧ идентифицируется почти во всех плоскоклеточных карциномах шейки матки и в большинстве аденокарцином [3, 8, 9].

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г. для выявления подтипов эндоцервикальных аденокарцином используется ВПЧ-статус опухоли, а гистотип указывается дополнительно. В эндоцервикальных аденокарциномах чаще всего отмечается связь с онкогенным ВПЧ 16, 18 и 45-го типа [3, 10]. В отличие от плоскоклеточного РШМ, около 15 % всех эндоцервикальных аденокарцином не связаны с ВПЧ, они составляют группу ВПЧ-независимых аденокарцином [3]. Разделение на 2 группы эндоцервикальных аденокарцином определено клиническими

особенностями, различным биологическим поведением, разным прогнозом и ответом на лечение [3, 11]. Кроме того, существуют очень редкие эндоцервикальные аденокарциномы, которые не могут быть классифицированы морфологически (без дополнительного уточнения, БДУ), они могут быть как ассоциированными с ВПЧ, так и независимыми от ВПЧ.

ВПЧ-ассоциированные эндоцервикальные аденокарциномы (1-я группа) включают типичный, муцинозный типы и ВПЧ-ассоциированную аденокарциному БДУ. Они могут возникать из компонентов *in situ*, подобных типичному типу эндоцервикальной карциномы. Типичным типом является наиболее распространенная ВПЧ-ассоциированная эндоцервикальная аденокарцинома, составляющая ~75 % всех эндоцервикальных аденокарцином [3, 7, 12]. Этот тип ранее назывался эндоцервикальным типом с присутствием более 50 % клеток с муцином в цитоплазме и эндометриоидным типом с отсутствием муцина. При отсутствии внутрицитоплазматического муцина «псевдоэндометриоидная» морфология может создавать проблемы в дифференциальной диагностике с эндометриоидной аденокарциномой шейки или тела матки [7].

Эндоцервикальные аденокарциномы типичного типа включают виллогландулярные и микропапиллярные варианты. Виллогландулярные и микропапиллярные структурные паттерны являются вариантами опухолей типичного типа и могут иметь «серозную» морфологию и, следовательно, могут дифференцироваться с метастатическими серозными карциномами из других органов [3]. Виллогландулярная аденокарцинома ранее считалась самостоятельным типом эндоцервикальной аденокарциномы с хорошим прогнозом. Она характеризуется экзофитным папиллярным ростом в поверхностной части опухоли, состоящим из сосочков различной толщины и длины, содержащих центральные фиброзные ядра и высланных столбчатыми эпителиальными клетками со слабовыраженной ядерной атипией [3, 7]. Микропапиллярный тип микроскопически

представлен небольшими папиллярными группами опухолевых клеток с эозинофильной цитоплазмой и атипичными ядрами [3, 7].

Опухоли типичного типа демонстрируют диффузную положительность p16 (с ядерным и/или цитоплазматическим окрашиванием практически каждой опухолевой клетки). Обычный иммунопрофиль аденокарциномы, ассоциированной с ВПЧ типичного типа, представляет собой отрицательное окрашивание на рецепторы эстрогена (ER), рецепторы прогестерона (PR), виментин, MUC6, HNF1beta, напсин А, GATA3, рецепторы андрогена (AR) и рецепторы эпидермального фактора роста человека (HER2); p53 обычно является «диким типом» [13]. Однако эти маркеры иногда могут быть положительными/аберрантными; например, маркер ER нередко бывает фокальным и слабоположительным [13]. Данные результаты особенно важны при дифференциации ВПЧ-ассоциированных опухолей типичного типа от других типов эндоцервикальной аденокарциномы или экстрацервикальных опухолей, инфильтрирующих шейку матки.

Преобладающие молекулярные изменения в ассоциированных с ВПЧ эндоцервикальных аденокарциномах типичного типа включают мутации в *PIK3CA*, *KRAS* и *PTEN*, а также аномалии в сегментах сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR, некоторые из которых имеют прогностическое значение [14, 15]. Мутации в гене *TP53* (36 %) и в гене *PIK3CA* (11 %) отмечаются чаще при аденокарциноме шейки матки в отличие от плоскоклеточного рака (16 и 5 % соответственно) [16].

Эндоцервикальные аденокарциномы муцинозного типа составляют ~10 % всех эндоцервикальных аденокарцином, ассоциированных с ВПЧ [3]. Они включают несколько подтипов: муцинозная с внутрицитоплазматическим муцином (≥ 50 % опухолевых клеток); кишечная с наличием бокаловидных клеток, составляющих ≥ 50 % клеток; перстневидноклеточная с числом перстневидных клеток ≥ 50 %; столбчатоклеточная аденокарцинома с палисадообразным расположением клеток [3]. В рутинной практике данные опухоли встречаются нечасто. Муцинозные эндоцервикальные аденокарциномы, ассоциированные с ВПЧ, имеют худший прогноз, чем другие типы ВПЧ-ассоциированных карцином [17, 18]. Эти новообразования обычно отрицательны в отношении ER, PR, виментина, MUC6, GATA3 и CK20, но могут быть положительны в отношении CAIX, HNF1beta и напсина А [18]. Кишечный подтип муцинозной эндоцервикальной аденокарциномы может быть положительным в отношении CDX2 и CK20 [18]. В таких наблюдениях следует исключить метастазирование из другого органа, используя клиническую информацию и инструментальные методы диагностики.

Аденокарцинома БДУ, ассоциированная с ВПЧ, отмечается крайне редко. Она морфологически не мо-

жет быть отнесена ни к одной из известных категорий. При микроскопии данной опухоли отмечаются солидно лежащие клетки с ядерной атипией, небольшим числом клеток с внутрицитоплазматическим муцином. Дифференциальный диагноз включает другие виды ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы, а также плоскоклеточные карциномы [7]. Последние обычно являются p63-положительными и p40-положительными, тогда как эти маркеры отрицательны при ВПЧ-ассоциированной аденокарциноме БДУ.

ВПЧ-независимые эндоцервикальные аденокарциномы (2-я группа) составляют ~15 % эндоцервикальных аденокарцином. Эти опухоли включают желудочный, светлоклеточный, мезонефральный и эндометриоидный тип карциномы, а также аденокарциному БДУ [3, 7]. Серозного РШМ не существует [3, 7].

Предвестником эндоцервикальной аденокарциномы желудочного типа является эндоцервикальная железистая гиперплазия, в том числе атипичная и аденокарцинома *in situ* [19]. Эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа, первоначально описанная А. Кojima и соавт., является 2-й наиболее распространенной аденокарциномой шейки матки в Японии, на которую приходится более 20 % всех цервикальных аденокарцином [20]. Эндоцервикальные аденокарциномы желудочного типа положительны на Trefol Factor 2 (TFF2), CK7, CEA, CAIX и до 50 % могут быть положительными на CK20 и CDX2 [13, 21]. Данные аденокарциномы морфологически напоминают аденокарциномы панкреатобилиарного тракта с аналогичным иммуногистохимическим профилем; отличие состоит только в том, что 68–80 % случаев аденокарциномы желудочного типа экспрессируют PAX8 [21].

Эндоцервикальная аденокарцинома светлоклеточного типа встречается редко, на ее долю приходится ~4 % всех аденокарцином шейки матки, возникает она спорадически как у молодых, так и пожилых женщин в постменопаузе [22]. Предвестники светлоклеточных опухолей не установлены. Подобно светлоклеточному раку тела матки или яичника светлоклеточный РШМ характеризуется солидной, папиллярной и/или тубуло-кистозной архитектурой с полигональными или шиповидными клетками с обильной прозрачной или эозинофильной цитоплазмой [22]. Отличительной особенностью данных опухолей является присутствие гиалинизированной стромы [3, 7].

Эндоцервикальная аденокарцинома мезонефрического типа составляет <1 % всех цервикальных аденокарцином [12]. Морфологически для этих опухолей характерна смесь различных типов роста (протоковый, тубулярный, гломерулоидный, папиллярный, ретиформный, солидный, полового тяжа и веретенообразный (саркоматоидный)). Характерен внутрипросветный эозинофильный коллоидоподобный материал [12].

Важным диагностическим подспорьем являются молекулярные исследования на наличие мутации *KRAS*, в меньшей степени — мутации *NRAS* [23]. Наличие мутаций *KRAS* или *NRAS* позволяет дифференцировать мезонефральную аденокарциному от мезонефральной гиперплазии, при которой мутации отсутствуют [23].

Эндоцервикальная аденокарцинома эндометриоидного типа также отмечается редко. При использовании строгих диагностических критериев она составляет <1 % всех аденокарцином шейки матки [12]. Возникает она на фоне эндометриоза [3, 7]. Диагноз аденокарциномы эндометриоидного типа следует ставить с осторожностью; ранее во многих учреждениях диагноз первичной эндометриоидной аденокарциномы шейки матки часто ставили по аденокарциномам типичного типа с минимальным внутрицитоплазматическим муцином [12]. Следует учитывать, что аденокарциномы шейки матки с эндометриоидным типом почти все ВПЧ-положительны и в большинстве случаев относятся к типичному типу. [7]. Иммуногистохимический профиль будет аналогичен таковому при эндометриоидной аденокарциноме шейки и тела матки [7]. В данных случаях необходимо исключить распространение карциномы тела или карциномы яичника на шейку матки. Корреляция с клиническими, рентгенологическими и макроскопическими признаками имеет большое значение, поскольку лечение данных опухолей во многом зависит от места возникновения.

Эндоцервикальная аденокарцинома БДУ ВПЧ-независимая не может быть отнесена ни к одному из других типов. Морфологически это низкодифференцированные опухоли с преимущественно солидной архитектурой и крайне атипичными ядрами, тогда как количество внутрицитоплазматического муцина обычно минимально [7].

Различие между ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномой имеет важное клиническое значение, поскольку ВПЧ-независимые опухоли показывают тенденцию развиваться у пожилых пациенток, проявляются на поздних стадиях заболевания, имеют худший прогноз, разные и необычные способы распространения и по-разному реагируют на лечение [3, 7].

До настоящего времени цитологический метод диагностики заболеваний шейки матки является актуальным и активно используется в практическом здравоохранении. В отечественных источниках литературы отмечаются единичные научные исследования, касающиеся цитологической диагностики эндоцервикальных аденокарцином [24, 25]. В мировой практике цитологический метод диагностики эндоцервикальных аденокарцином используется достаточно широко. Об этом свидетельствуют появившиеся работы, касающиеся не только диагностики, но и возможностей

дифференцирования типов эндоцервикальных аденокарцином по цитологическим препаратам, о чем свидетельствуют научные статьи [26–30].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности цитологического метода диагностики эндоцервикальных аденокарцином.

Материалы и методы

Ретроспективно исследован материал 140 пациенток с цитологическим диагнозом «аденокарцинома», полученный с шейки матки при гинекологическом обследовании в течение года. Помимо традиционного цитологического исследования использовали метод жидкостной цитологии с применением процессора ThinPrep™ (Hologic). Окрашивали препараты по методу Папаниколау, Паппенгейма, а также гематоксилином-эозином. Результаты цитологических исследований сопоставили с данными канцер-регистра Алтайского краевого онкологического диспансера и гистологического заключения биопсийного и операционного материала с использованием иммуногистохимического исследования. Гистологические образцы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике. Для верификации подтипов эндоцервикальных аденокарцином использовали ВПЧ-статус опухоли, гистотип указывали дополнительно. Иммуногистохимические исследования проводили на срезах опухоли до 4 мкм с поликлональным антителом P16 на аппарате VENTANA Benchmark XT.

ДНК для исследования ВПЧ выделяли из цитологического материала пациенток с эндоцервикальной аденокарциномой (4 наблюдения). Экстракцию ДНК исследуемых образцов проводили при помощи комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ» («АмплиСенс») в соответствии с инструкцией. Амплификацию с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени выполняли с использованием набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» на приборе CFX-96 (Bio-Rad). Анализ и интерпретацию полученных результатов осуществляли при помощи программы FRT Manager.

При исследовании соматических мутаций (4 наблюдения) для извлечения ДНК использовали набор DNA Sample Preparation Kit (COBAS) по протоколу производителя. Исследование мутаций *PIK3CA* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора *PIK3CA* Mutation Analysis Kit (EntroGen). Исследовали 5 мутаций (E542K, E545K, E545Q, H1047R, H1047L). Для выявления мутаций в гене *KRAS* использовали аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени при помощи набора Real-time-PCR-KRAS-7M («Биолинк»). Исследовали 6 мутаций в 12-м кодоне (G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A) и мутацию G13D в 13-м кодоне.

Результаты и обсуждение

Группа эндоцервикальных аденокарцином, диагностированных цитологическим методом с последующим гистологическим подтверждением, включала 25 наблюдений (табл. 1). Возраст пациенток составил от 38 до 79 лет, медиана возраста — $60,54 \pm 14,46$ года. В 5 наблюдениях использована методика жидкостной цитологии. У всех пациенток данной группы диагноз установлен впервые. Количество эндоцервикальных аденокарцином без учета карцином *in situ* составило 10,7 % от числа всех первичных карцином шейки матки ($n = 214$) за данный период.

Таблица 1. Топическая принадлежность диагностированных аденокарцином, полученных по материалу с шейки матки, согласно данным канцер-регистра

Table 1. Locations of adenocarcinomas diagnosed using cervical cytology (data of the cancer registry)

Аденокарцинома, установленная по цитологическому материалу с шейки матки Adenocarcinomas diagnosed using cervical cytology	Число наблюдений Number of cases
Аденокарцинома цервикального канала Cervical adenocarcinoma	25
Аденокарцинома яичника Ovarian adenocarcinoma	12
Аденокарцинома маточной трубы Fallopian tube adenocarcinoma	2
Аденокарцинома влагалища Vaginal adenocarcinoma	1
Аденокарцинома эндометрия Endometrial adenocarcinoma	98
Сочетание 2 аденокарцином (толстой кишки и яичника) Combination of 2 adenocarcinomas (colon and ovary)	2
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>140</i>

При гистологическом исследовании в 2 наблюдениях установлена эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*. У 40-летней пациентки с эндоцервикальной аденокарциномой *in situ* в проведенных иммуногистохимических исследованиях отмечена отрицательная реакция на цитokerатины 5 и 14, положительная реакция на p16 (рис. 1). Вторая пациентка с эндоцервикальной аденокарциномой *in situ* в возрасте 51 года — с отрицательным результатом p16.

При микроскопии препарата ВПЧ-ассоциированной аденокарциномы *in situ* цитологически при малом увеличении выявлены группы клеток с признаками железистой дифференцировки, расположенные группами и розетками. Края клеточных комплексов обра-

зовывали «частокол» (рис. 2). Ядра были гиперхромными, «наползали» друг на друга, цитоплазма скудная, ядрышки мелкие, плохо просматривались. Часть клеток была разрушена, отмечались апоптотические тела. На препарате, приготовленном с использованием процессора ThinPrep™, признаки железистой дифференцировки определялись лучше, чем при традиционном цитологическом исследовании (рис. 3). При проведении молекулярных исследований цитологического материала данной пациентки обнаружена ДНК ВПЧ 18-го типа.

Клеточный состав ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы *in situ* цитологически отличался от такового ВПЧ-ассоциированной аденокарциномы.

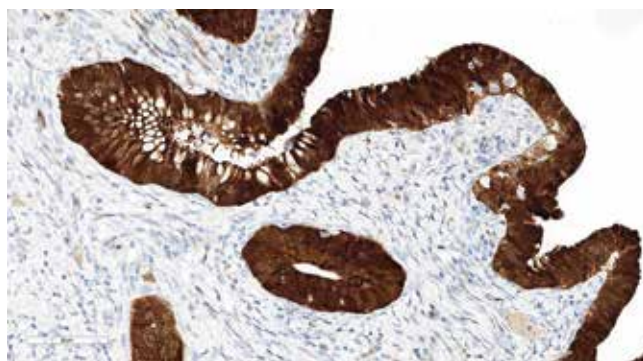


Рис. 1. Ассоциированная с вирусом папилломы человека эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*. Иммуногистохимическое исследование. Положительное окрашивание на p16, $\times 200$

Fig. 1. Human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma *in situ*. Immunohistochemical examination. Positive p16 staining, $\times 200$

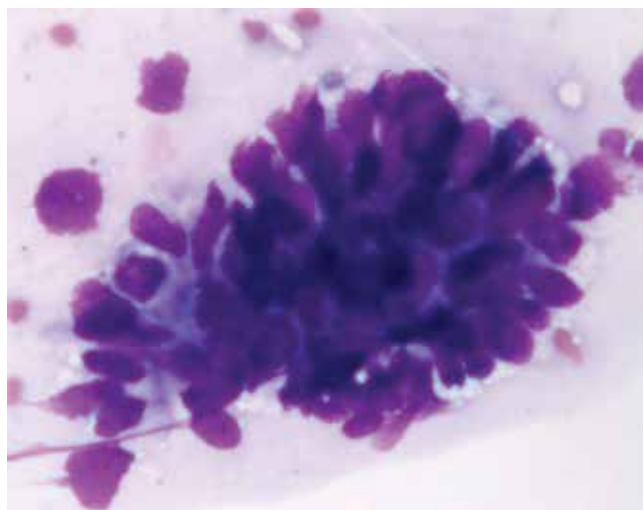


Рис. 2. Цитологический препарат ассоциированной с вирусом папилломы человека эндоцервикальной аденокарциномы *in situ*. Группа опухолевых клеток с признаками железистой дифференцировки, образующих «частокол» по краю. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

Fig. 2. Cytological smear of human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma *in situ*. A group of tumor cells with signs of glandular differentiation forming a "palisade" along the edge. Papanicolaou staining, $\times 400$

Клетки ВПЧ-независимой аденокарциномы не формировали клеточные структуры. Вместе с тем, обнаружено несколько скоплений, имеющих четкую железистоподобную структуру. Клетки крупнее, чем при ВПЧ-ассоциированной карциноме *in situ*, с обильной цитоплазмой и крупными, хорошо просматриваемыми ядрышками (рис. 4). Фон препарата составляют эритроциты, фрагменты опухолевого диатеза, нейтрофильные гранулоциты. Отмечается много слизи.

В обоих случаях эндоцервикальных аденокарцином *in situ* при цитологическом исследовании диагноз аденокарциномы был убедительным, не исключал

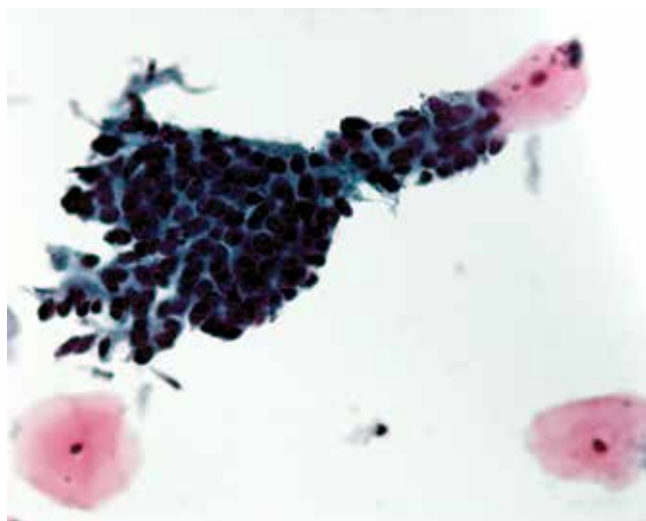


Рис. 3. Цитологический препарат ассоциированной с вирусом папилломы человека эндоцервикальной аденокарциномы *in situ*. Группа опухолевых клеток с признаками железистой дифференцировки. Препарат приготовлен методом жидкостной цитологии. Окрашивание по Папаниколау, $\times 200$

Fig. 3. Liquid based-cytology smear of human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma *in situ*. A group of tumor cells with signs of glandular differentiation. Papanicolaou staining, $\times 200$

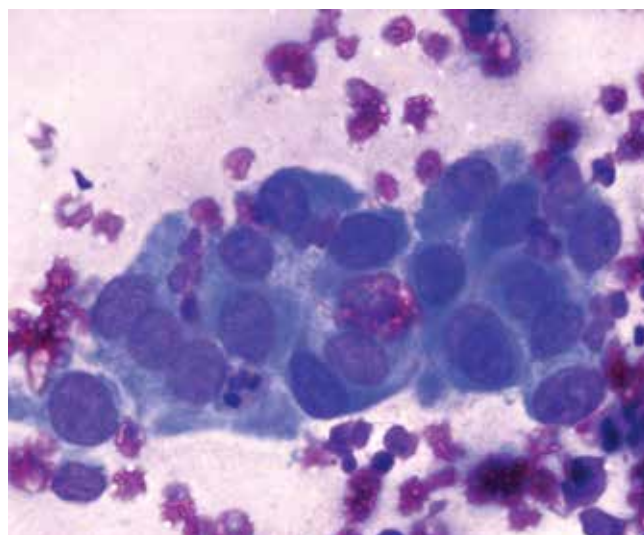


Рис. 4. Цитологический препарат независимой от вируса папилломы человека эндоцервикальной аденокарциномы *in situ*. Клетки опухоли с обильной цитоплазмой и крупными, хорошо просматриваемыми ядрышками. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 4. Cytological smear of non-human-papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma *in situ*. Tumor cells have abundant cytoplasm and large, well-distinguished nucleoli. Papanicolaou staining, $\times 1000$

инвазивную аденокарциному; только при гистологической оценке установлена принадлежность к аденокарциноме *in situ*. Интерпретация гистологических препаратов при дифференцировании аденокарциномы *in situ* и аденокарциномы инвазивной также бывает затруднительной, а заключение основано на оценке распространения опухоли за пределы эндоцервикальных желез.

Часть пациенток с установленной эндоцервикальной аденокарциномой отмечают клинические признаки: боли внизу живота, кровотечение из половых путей или вагинальные выделения, но у части пациенток симптомов нет. В данном исследовании установлено,

Таблица 2. Соотношение числа пациенток с цитологическим заключением «аденокарцинома» в зависимости от ВПЧ-статуса

Table 2. Patients with a cytologically confirmed adenocarcinomas depending on their HPV status

Эндоцервикальная аденокарцинома Endocervical adenocarcinoma	Число пациенток с ВПЧ-ассоциированной аденокарциномой Number of patients with HPV-related adenocarcinoma	Число пациенток с ВПЧ-независимой аденокарциномой Number of patients with non-HPV-related adenocarcinoma	Число пациенток, у которых ВПЧ-статус аденокарциномы не определяли Number of patients with adenocarcinoma and unknown HPV status
Аденокарцинома <i>in situ</i> Adenocarcinoma <i>in situ</i>	1	1	0
Инвазивная аденокарцинома Invasive adenocarcinoma	11	2	10
Всего Total	12	3	10

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека.

Note. HPV — human papillomavirus.

что среди инвазивных эндоцервикальных аденокарцином ($n = 23$) в удаленных новообразованиях у 4 (17,4 %) пациенток отмечается сопутствующая патология в плоском эпителии — цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (HSIL, CINIII). В цитологических препаратах данный факт усложнял установление гистотипа аденокарциномы — возникала необходимость дифференцировать ее с плоскоклеточной неороговевающей карциномой. Также следует отметить, что у 3 (13,0 %) пациенток аденокарцинома развилась через 14, 24 и 28 лет после надвлагалищной ампутации матки по поводу миомы.

Высокодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома отмечалась чаще — в 16 наблюдениях, в 3 случаях отмечалась умеренная и в 4 — низкая дифференцировка. После ВПЧ-типирования ретроспективно проанализированы цитологические особенности всех эндоцервикальных аденокарцином (табл. 2).

Цитологическая характеристика ВПЧ-ассоциированной эндоцервикальной аденокарциномы соответствовала 2 типам. Первый тип характеризовали многочисленные клеточные скопления, а также изолированные округлые опухолевые клетки. Данные цитограммы характерны для типичной эндоцервикальной аденокарциномы (9 наблюдений). Часть комплексов формировали железистоподобные структуры. В некоторых наблюдениях клеточные элементы в комплексах располагались хаотично и с межклеточным пространством (рис. 5). Ядра имели средние размеры (~10–12 мкм), более крупные ядра отмечались лишь при низкодифференцированных формах. Цитоплазма не во всех клетках определялась четко, чаще с одного края клет-

ки. Ядрышки просматривались плохо и не во всех клетках. В комплексах клеток эндоцервикальной аденокарциномы в меньшей степени, чем при аденокарциноме эндометрия, отмечались признаки эмбриополеза лейкоцитов. Опухолевый диатез отмечен в 50 % случаев.

Второй тип характеризует эндоцервикальную аденокарциному муцинозного типа (2 наблюдения). Клеточные скопления состояли из столбчатых клеток с образованием «частокола». Данные клетки трудно отличить от реактивных эндоцервикальных клеток. Ядра клеток опухоли бледные, реже гиперхромные. Ядрышки просматривались отчетливо (рис. 6). Цитоплазма отмечалась во всех клетках. Фон препарата — слизистые массы.

ВПЧ-независимые эндоцервикальные аденокарциномы были представлены светлоклеточной аденокарциномой и эндоцервикальной аденокарциномой мезонефрического типа.

Наблюдение светлоклеточной эндоцервикальной аденокарциномы было подобно светлоклеточному раку тела матки или яичника. При проведении молекулярных исследований материала, полученного с цитологического препарата данной пациентки, ДНК ВПЧ не обнаружена. Светлоклеточная аденокарцинома эндоцервикса состояла из круглых клеток с крупными выступающими ядрышками в полиморфных ядрах и обильной пенистой мелкозернистой цитоплазмой. Отмечены единичные скопления клеток с присутствием гиалинизированной стромы (рис. 7).

Цитологическая характеристика ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы мезонефрического типа была представлена крупными клетками

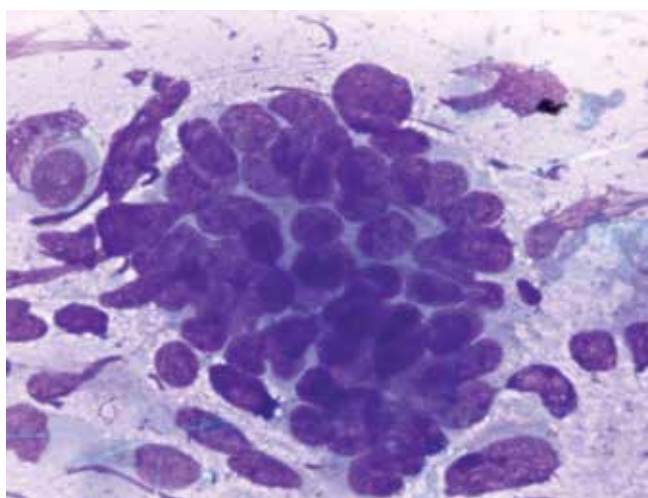


Рис. 5. Цитологический препарат ассоциированной с вирусом папилломы человека типичной эндоцервикальной аденокарциномы. Клеточные элементы в комплексах располагаются хаотично и с межклеточным пространством. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 5. Cytological smear of typical human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma. Cells are chaotically arranged in clusters with intercellular spaces. Papanicolaou staining, $\times 1000$

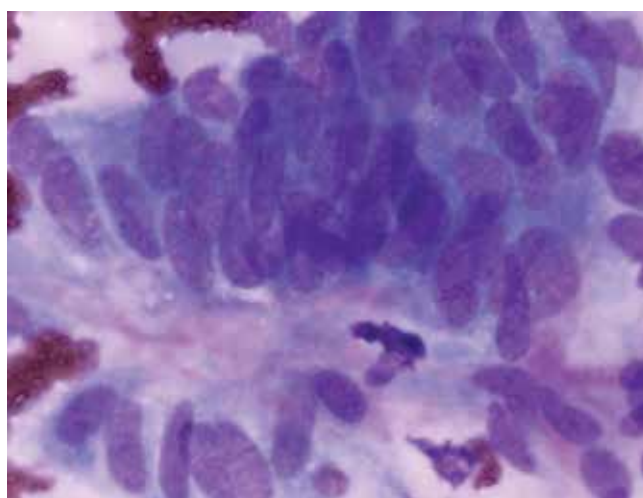


Рис. 6. Цитологический препарат ассоциированной с вирусом папилломы человека муцинозной эндоцервикальной аденокарциномы. Клеточные скопления из столбчатых клеток со слоеобразованием. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 6. Cytological smear of human papillomavirus-related endocervical mucinous adenocarcinoma. Cell clusters consisting of columnar cells are arranged in layers. Papanicolaou staining, $\times 1000$

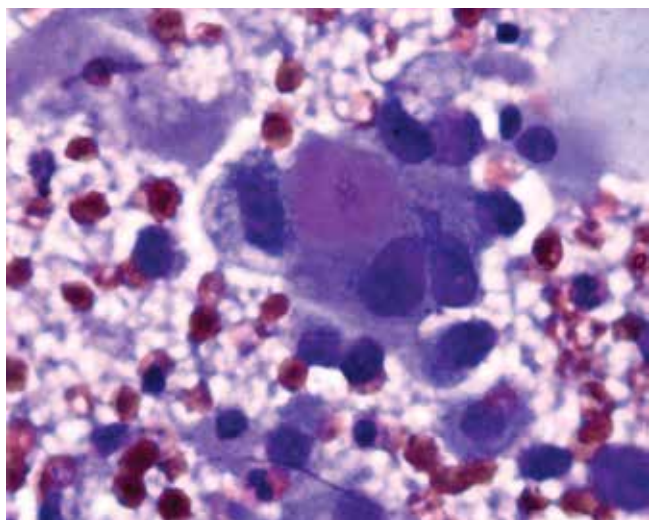


Рис. 7. Цитологический препарат независимой от вируса папилломы человека светлоклеточной эндоцервикальной аденокарциномы. Скопление клеток с присутствием гиалинизированной стромы. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 7. Cytological smear of non-human-papillomavirus-related endocervical clear-cell adenocarcinoma. Cluster of cells with hyalinized stroma. Papanheim staining, $\times 1000$

с эксцентрично расположенными ядрами. Ядра имели разреженный хроматин с одним или несколькими полиморфными ядрышками. Цитоплазма обильная, окрашена базофильно (рис. 8). Отмечались признаки эмбриополеза лейкоцитов.

При проведении молекулярно-генетических исследований цитологического материала мутаций гена *PIK3CA* обнаружено не было. Выявлена мутация G12A в 12-м кодоне гена *KRAS* у 1 пациентки, у которой выявить ДНК ВПЧ не удалось. По результатам сопоставления цитологической картины и данных молекулярных исследований данной пациентки обнаружение мутации в гене *KRAS* явилось важным диагностическим критерием для отнесения аденокарциномы к мезонефрическому типу.

При оценке препаратов пациенток, у которых ВПЧ-статус аденокарциномы не был определен (см. табл. 2), кроме мезонефрического типа аденокарциномы, клеточный состав соответствовал в 8 наблюдениях типичной эндоцервикальной аденокарциномы и в 1 случае — муцинозной.

Заключение

Эндоцервикальные аденокарциномы представляют собой гетерогенную группу новообразований. Ко-

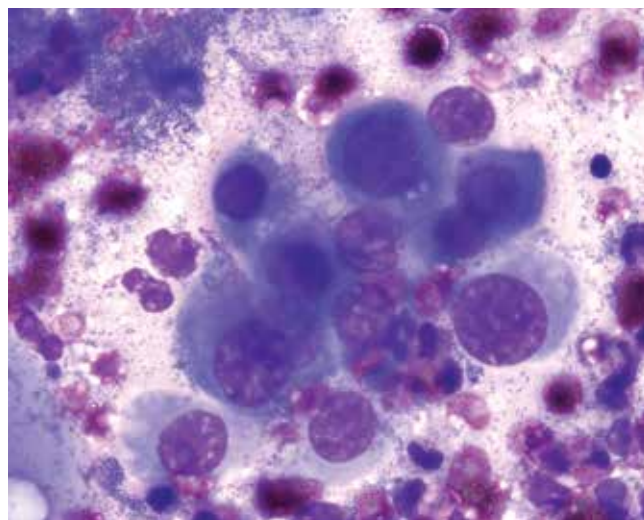


Рис. 8. Цитологический препарат независимой от вируса папилломы человека эндоцервикальной аденокарциномы мезонефрического типа. Крупные клетки с эксцентричными ядрами, обильной базофильной цитоплазмой. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 8. Cytological smear of non-human-papillomavirus-related endocervical mesonephric adenocarcinoma. Large cells with eccentric nuclei and abundant basophilic cytoplasm. Papanheim staining, $\times 1000$

личество эндоцервикальных аденокарцином составляет 10,7 % от числа всех первичных карцином шейки матки ($n = 214$). В нашем исследовании в соответствии с гистологическим типом ВПЧ-ассоциированные эндоцервикальные аденокарциномы составили 80 %. ВПЧ-независимые эндоцервикальные аденокарциномы отмечены в 20 % наблюдений. При эндоцервикальных аденокарциномах *in situ* цитологическое заключение «аденокарциномы» было убедительным. Клеточных различий между инвазивными эндоцервикальными аденокарциномами и карциномами *in situ* не отмечено. В препаратах, приготовленных с использованием метода жидкостной цитологии, признаки железистой дифференцировки определялись лучше, чем при традиционном цитологическом исследовании.

При цитологическом исследовании препаратов эндоцервикальных аденокарцином отмечаются клеточные признаки, характеризующие типичный и муцинозный типы, а также светлоклеточную аденокарциному.

Обнаружение мутаций в некоторых наблюдениях является важным диагностическим критерием, уточняющим принадлежность эндоцервикальной аденокарциномы к редко определяемому типу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.)].
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.Ру. 2019;11(166):50–4. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N. et al. Cervical cancer: problems of its prevention and screening in the Russian Federation. Doktor.ru = Doctor.ru. 2019;11(166):50–4. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Female Genital Tumours (Vol 4), 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. 631 p.
4. Wang S.S., Sherman M.E., Hildesheim A. et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in United States for 1976–2000. Cancer 2004;100:1035–44. DOI: 10.1002/cncr.20064.
5. Vn der Horst J., Siebers A.G., Bulten J. et al. Increasing incidence of invasive and *in situ* cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004–2013. Cancer Med 2017;6:416–23. DOI: 10.1002/cam4.971.
6. Smith H.O., Tiffany M.F., Qualls C.R., Key C.R. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24-year population based-study. Gynecol Oncol 2000;78:97–105. DOI: 10.1006/gyno.2000.5826.
7. Stolnicu S., Park Kay J., Kiyokawa T. et al. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: contemporary review and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol 2021;40(Suppl 1):S75–S91. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000751.
8. Houghton O., Jamison J., Wilson R. et al. 16 immunoreactivity in unusual types of cervical adenocarcinoma does not reflect human papillomavirus infection. Histopathology 2010;57:342–50. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03632.x.
9. McCluggage W.G. Recent developments in non-HPV-related adenocarcinomas of the lower female genital tract and their precursors. Adv Anat Pathol 2016;23:58–69. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000095.
10. Ren H., Almadani N., Pors J. et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). Int J Gynecol Pathol 2021;40(6):533–40. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000764.
11. Hodgson A., Park K.J., Djordjevic B. et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: validation and interobserver reproducibility. Am J Surg Pathol 2019;43(1):75–83. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001095.
12. Stolnicu S., Barsan I., Hoang L. et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. Am J Surg Pathol 2018;42(2):214–26. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000986.
13. Stolnicu S., Barsan I., Hoang L. et al. diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. Am J Surg Pathol 2018;42(8):989–1000. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001090.
14. Ojesina A.I., Lichtenstein L., Freeman S.S. et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. Nature 2014;506:371–5. DOI: 10.1038/nature12881.
15. Lou H., Villagran G., Boland J.F. et al. Genome analysis of Latin American cervical cancer: frequent activation of the PIK3CA pathway. Clin Cancer Res 2015;21:5360–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1837.
16. Tornesello M.L., Annunziata C., Buonaguro L. et al. TP53 and PIK3CA gene mutations in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia of the cervix. J Transl Med 2014;12:255. DOI: 10.1186/s12967-014-0255-5.
17. Horn L.C., Handzel R., Borte G. et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (i-SMILE) of the uterine cervix: report of a case series and review of the literature indicating poor prognostic subtype of cervical adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145:2573–82. DOI: 10.1007/s00432-019-02991-3.
18. Stolnicu S., Boros M., Segura S. et al. Invasive stratified mucinous carcinoma (iSMC) of the cervix often presents with high-risk features that are determinants of poor outcome: an international multicentric study. Am J Surg Pathol 2020;44:1374–80. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001485.
19. Stolnicu S., Talia K.L., McCluggage W.G. The evolving spectrum of precursor lesions of cervical adenocarcinomas. Adv Anat Pathol 2020;27:278–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000266.
20. Kojima A., Mikami Y., Sudo T. et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. Am J Surg Pathol 2007;31:664–72. DOI: 10.1097/01.pas.0000213434.91868.b0.
21. Carleton C., Hoang L., Sah S. et al. A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric type adenocarcinomas. Am J Surg Pathol 2016;40:636–44. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000578.
22. Hasegawa K., Nagao S., Yasuda M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S90–5. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000297.
23. Mirkovic J., Schoolmeester J.K., Campbell F. et al. Cervical mesonephric hyperplasia lacks KRAS/NRAS mutations. Histopathology 2017;71:1003–5. DOI: 10.1111/his.13307.
24. Сидорук А.А., Ульрих Е.А., Новик В.И., Урманчиева А.Ф. Трудности диагностики аденокарциномы *in situ* шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2009;(S1):177, 178. [Sidoruk A.A., Ulrikh E.A., Novik V.I., Urmanceeva A.F. Difficulties associated with the diagnosis of cervical adenocarcinoma *in situ*. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2009;(S1):177, 178. (In Russ.)].
25. Григорук О.Г., Черданцева Т.М., Москвина Т.А. и др. Оценка возможностей цитологического метода диагностики аденокарциномы по материалу с шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(2):52–9. [Grigoruk O.G., Cherdantseva T.M., Moskvina T.A. et al. Utility of cervical cytology for the diagnosis of adenocarcinoma. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2016;12(2):52–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-52-59.
26. Bruehl F.K., Dyhdalo K.S., Hou Y. et al. Cytology and curetting diagnosis of endocervical adenocarcinoma. J Am Soc Cytopathol 2020;9(6):556–62. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.05.007.
27. Greenland N.Y., Wolsky R.J., Darragh T.M., Vohra P. Gastric-type endocervical adenocarcinoma and cervical cytology: experience at a general hospital and review of the literature. Cytopathology 2021;32(1):75–83. DOI: 10.1111/cyt.12907.

28. Zou T., Dave S., Adler R.N. et al. Colposcopic endocervical brushing cytology appears to be more sensitive than histologic endocervical curettage for detecting endocervical adenocarcinoma. J Am Soc Cytopathol 2021;10 (2):135–40. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.08.008.
29. Schwock J., Starova B., Khan Z.F. et al. Cytomorphologic features of gastric-type endocervical adenocarcinoma in liquid-based preparations. Acta Cytol 2021;65(1): 56–66. DOI: 10.1159/000511003.
30. Pulkkinen J., Huhtala H., Kholová I. The role of Pap smear in the diagnostics of endocervical adenocarcinoma. APMIS 2021;129(4):195–203.DOI: 10.1111/apm.13115.

Вклад авторов

О.Г. Григорук: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление таблиц, съемка микрофотографий;

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

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

Л.М. Базулина, Е.С. Сигитова, В.К. Илинский: уточнение данных в канцер-регистре и медицинских картах, редактирование текста;

Ю.А. Брылева: окрашивание цитологических препаратов, проведение протокола жидкостной цитологии;

С.Ю. Бахарев, О.В. Самуйленкова: уточнение информации результатов гистологического и иммуногистохимического заключения, съемка микрофотографий;

Е.Э. Пупкова: проведение, оценка и интерпретация результатов молекулярных исследований;

А.В. Барон: пробоподготовка и выделение ДНК с цитологических препаратов для проведения молекулярных исследований;

А.В. Федоскина: статистические данные, редактирование текста.

Authors' contributions

O.G. Grigoruk: developing the research concept and study design, performing data analysis, writing the article, preparing tables and microphotographs;

T.A. Moskvina: reviewing relevant publications, preparing the list of references;

D.A. Tsoy, A.S. Stepanova, T.V. Ponomareva: work with the cancer registry and medical records;

L.M. Bazulina, E.S. Sigitova, V.K. Ilinskiy: work with the cancer registry and medical records, editing the article;

Yu.A. Bryleva: stained cytological smears, performing liquid-base cytology;

S.Yu. Bakharev, O.V. Samuylenkova: clarifying the results of histological and immunohistochemical examinations, obtaining microphotographs;

E.E. Pupkova: performing molecular testing and interpreting the results;

A.V. Baron: performing sample processing and DNA extraction for molecular testing;

A.V. Fedoskina: performing data analysis, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Г. Григорук / O.G. Grigoruk: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2348>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 18.04.2022. **Принята к публикации:** 15.05.2022.

Article submitted: 18.04.2022. **Accepted for publication:** 15.05.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126



Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия

А.А. Румянцев*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Алексей Александрович Румянцев alexeymma@gmail.com

Историческим стандартом терапии рака эндометрия в 1-й линии стала комбинация паклитаксела и карбоплатина. При лечении распространенного рака эндометрия более чем у половины пациенток, получающих такую комбинацию, через 2 года отмечается прогрессирование заболевания. Использование комбинации паклитаксел + карбоплатин в адъювантной терапии требует поиска эффективных режимов при прогрессировании после такой системной терапии. Эффективность химиотерапии при прогрессировании после системной терапии является низкой с небольшим исключением – возможно повторное применение режима паклитаксел + карбоплатин при длительном бесплатиновом интервале. У четверти всех пациенток при прогрессировании после системного лечения использование монотерапии пембролизумабом при наличии микросателлитной нестабильности (или нарушений в системе репарации ДНК) продемонстрировало значимую клиническую пользу. При этом большая часть опухолей не имеет нарушений в системе репарации ДНК, и патогенетически обоснованным считается использование комбинации мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ и ингибитора контрольных точек. Первым и единственным таким режимом, описанным российскими клиническими рекомендациями, является комбинация лenvатиниба и пембролизумаба, продемонстрировавшая клиническую пользу в виде увеличения общей выживаемости.

Ключевые слова: метастатический рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, иммунотаргетная терапия, лenvатиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Румянцев А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):119–26. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126

Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer

A.A. Rumyantsev*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Aleksey Aleksandrovich Rumyantsev alexeymma@gmail.com

Historical standard of the first line endometrial cancer therapy was combination of paclitaxel and carboplatin. In more than a half of patients with advanced endometrial cancer receiving this combination, disease progression is observed after 2 years. Use of paclitaxel + carboplatin combination in adjuvant therapy requires search for effective regimens for progression after this systemic therapy. Chemotherapy effectiveness in progression after systemic therapy is low with a small exception: repeat administration of paclitaxel + carboplatin can be used after long platinum-free period. In a quarter of all patients with progression after systemic treatment, use of pembrolizumab monotherapy in case of microsatellite instability (or abnormalities in DNA reparation system) showed significant clinical benefit. Additionally, most tumors do not have abnormal DNA reparation system, and multitarget tyrosine kinase inhibitor and checkpoint inhibitor combination is considered pathogenetically justified. The first and only such regimen described in Russian clinical guidelines is lenvatinib and pembrolizumab combination which showed clinical benefit in the form of increased overall survival.

Key words: metastatic endometrial cancer, microsatellite instability, immunotarget therapy, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Rumyantsev A.A. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126

Введение

В 2019 г. в России рак эндометрия (РЭ) был диагностирован у 24063 женщин, 6668 пациенток умерли от этого заболевания. В 14,4 % случаев РЭ был выявлен на III–IV стадиях опухолевого процесса. Показатели заболеваемости РЭ и смертности от него за последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне, исключение составляет 2020 г., когда было отмечено снижение абсолютного количества случаев выявленного РЭ на 3000 случаев по сравнению с предыдущим годом [1]. Не вызывает сомнений, что данная ситуация связана в первую очередь с последствиями пандемии COVID-19, влияние которой на онкологических пациентов еще только предстоит оценить: в целом по стране за 2020 г. было диагностировано на 84355 случаев злокачественных новообразований меньше, чем за предыдущий год [1]. Несомненно, в скором времени мы увидим рост числа пациенток с распространенным РЭ и другими онкологическими заболеваниями.

В настоящее время происходит значительная трансформация лечения пациенток с РЭ различных стадий главным образом вследствие появления молекулярной классификации данного заболевания, что уже нашло свое отражение в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и консенсусе по лечению РЭ ESGO/ESTRO/ESP (Европейские общества онкогинекологов, радиотерапевтов и онкологов, патологов) [2, 3]. Углубленное понимание механизмов канцерогенеза и разделение лечебных подходов в зависимости от биологического потенциала опухоли должны способствовать увеличению числа пациенток, которые излечиваются после проведения первоначальной терапии. Тем не менее многие пациентки сталкиваются с необходимостью выполнения системной терапии по поводу распространенного опухолевого процесса.

Настоящая статья посвящена описанию современных подходов к выбору рациональной последовательности терапии у пациенток с метастатическим РЭ.

Первоначальная терапия распространенного и метастатического рака эндометрия

Российские и зарубежные клинические рекомендации в качестве стандарта терапии 1-й линии для пациенток с метастатическим РЭ указывают на комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Ее эффективность была продемонстрирована в исследовании GOG-209, посвященном сравнению схемы ТАР (доксорубин 45 мг/м² в день 1 + цисплатин 50 мг/м² в день 1 + паклитаксел 160 мг/м² в день 2) и комбинации паклитаксела 175 мг/м² в день 1 с карбоплатином АUC6 в день 1

в качестве первоначального лечения распространенного РЭ [4, 5]. Статистический дизайн исследования был спланирован, чтобы доказать равную эффективность изучаемых комбинаций препаратов (non-inferiority). Суммарно в исследование была включена 1381 пациентка; сформированные группы сбалансированы по основным демографическим характеристикам [5].

По результатам исследования медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 13 и 14 мес в группах схемы ТАР и комбинации паклитаксел + карбоплатин (отношение рисков (ОР) 1,032; 90 % доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,15), медиана общей выживаемости (ОВ) – 41 и 37 мес соответственно (ОР 1,002; 90 % ДИ 0,895–1,121). Объективный ответ на терапию был зарегистрирован у 52 % пациенток в обеих группах. При этом режим химиотерапии ТАР характеризовался неблагоприятным профилем безопасности вследствие повышения частоты развития ряда нежелательных явлений III–IV степеней тяжести, включая астению, тошноту и рвоту, диарею, нефротоксичность и др.

В табл. 1 суммированы данные различных исследований 1-й линии терапии РЭ. По результатам исследования GOG-209 режим паклитаксел + карбоплатин окончательно закрепился в качестве «золотого стандарта» 1-й линии терапии РЭ, показав сравнительно высокую эффективность при благоприятном профиле безопасности [6, 7]. При этом даже на фоне современного лечения в течение 12 мес с момента начала терапии прогрессирование опухолевого процесса отмечается у половины больных с метастатическим РЭ, а в течение 24 мес – у 65 % пациенток [5].

Дальнейшее развитие лекарственной терапии данного заболевания привело к широкому использованию той же схемы лечения в адъювантном режиме. В исследовании III фазы PORTEC-3 ($n = 660$) продемонстрировано улучшение отдаленных результатов лечения пациенток с РЭ I–III стадий высокого риска на фоне проведения химиолучевой терапии с последующей химиотерапией паклитакселом и карбоплатином по сравнению с только лучевой терапией. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 75,5 % в группе химио- и химиолучевой терапии по сравнению с 68,6 % в группе только лучевой терапии (ОР 0,71; $p = 0,022$), показатель 5-летней ОВ – 81,4 и 76,5 % соответственно [8, 9].

В рандомизированном исследовании GOG-258 ($n = 736$) сравнивалась эффективность 6 курсов химиотерапии комбинацией паклитаксел 175 мг/м² в день 1 + карбоплатин АUC6 в день 1 и химиолучевой

Таблица 1. Результаты сравнительных исследований различных терапевтических опций в 1-й линии лечения рака эндометрия

Table 1. Results of comparative studies of different therapeutic options in the first line of treatment for endometrial cancer

Автор, год Author, year	n	Сравниваемые препараты Compared drugs	ЧОО, % ORR, %	Медиана ВБП, мес Median PFS, months	Медиана ОВ, мес Median OS, months
J.T. Thigpen и соавт., 2004 [10] J.T. Thigpen et al., 2004 [10]	299	A vs AP	25 vs 42*	3,8 vs 5,2*	9,2 vs 9,0
M.S. Aapro и соавт., 2003 [11] M.S. Aapro et al., 2003 [11]	177	A vs AP	17 vs 42*	7,0 vs 8,0	7,0 vs 9,0
G.F. Fleming и соавт., 2004 [12] G.F. Fleming et al., 2004 [12]	273	AP vs TAP	34 vs 57*	5,3 vs 8,3*	12,3 vs 15,3*
D.S. Miller и соавт., 2020 [5] D.S. Miller et al., 2020 [5]	1381	TAP vs паклитаксел + карбо- платин TAP vs paclitaxel + carboplatin	52 vs 52	13,0 vs 14,0	41,0 vs 37,0

*Различия статистически значимы.

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; А — доксорубицин; AP — доксорубицин + цисплатин; TAP — паклитаксел + доксорубицин + цисплатин.

*Statistically significant differences.

Note. Here and in tables 2, 3: ORR — objective response rate; PFS — progression-free survival; OS — overall survival; A — doxorubicin; AP — doxorubicin + cisplatin; TAP — paclitaxel + doxorubicin + cisplatin.

терапии (лучевая терапия на фоне радиомодификации цисплатином) с последующим проведением 4 курсов химиотерапии паклитакселом и карбоплатином. Проведение внутриволостной лучевой терапии допускалось только в группе химиолучевой терапии (на усмотрение лечащего врача). По результатам исследования была констатирована равная эффективность изучаемых лечебных подходов: показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 59 % в группе химиолучевой терапии и 58 % в группе только химиотерапии (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,74–1,10). При этом в группе только химиотерапии ожидаемо было отмечено повышение риска рецидивов в культе влагалища и тазовых/парааортальных лимфатических узлах [13].

В свою очередь, в рандомизированном исследовании GOG-0249 ($n = 601$) было показано, что проведение химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² в день 1 + карбоплатин АУС6 в день 1 с последующей брахитерапией позволяет достичь схожих результатов лечения по сравнению с дистанционной лучевой терапией при I–II стадиях РЭ высокого и промежуточно-высокого риска [14].

Кроме этого, проведение системной химиотерапии в адъювантном режиме показано всем пациенткам с неэндометриодными вариантами РЭ, включая серозную, светлоклеточную аденокарциномы и карциносаркому эндометрия, так как эти опухоли характеризуются более агрессивным биологическим потенциалом и всегда относятся к категории высокого риска [2, 6]. Преимущество адъювантной химиотерапии перед другими методами лечения может быть наиболее выраженным для серозной аденокарциномы [15].

Таким образом, границы между адъювантной терапией и системной индукционной химиотерапией при метастатическом РЭ постепенно стираются. Лечение пациенток с прогрессированием опухолевого процесса после стандартной химиотерапии следует проводить вне зависимости от контекста ее назначения.

Вторая и последующие линии терапии метастатического рака эндометрия

В течение долгого времени пациентки с прогрессированием РЭ после первоначальной химиотерапии характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом. Так, в 2016 г. в российских национальных практических рекомендациях по лечению РЭ было указано, что прогрессирование РЭ после химиотерапии 1-й линии в большинстве случаев свидетельствует о резистентности опухоли к химиотерапии [16]. Это связано с низкой непосредственной эффективностью традиционных противоопухолевых препаратов в данной группе больных (табл. 2).

Соответственно, на фоне применения любой из перечисленных в табл. 2 терапевтических опций не удастся достичь значимых успехов в лечении РЭ — частота объективного ответа находится на уровне 10 %, только в исследовании с паклитакселом она составляет 27,3 %, что, вероятно, связано с отсутствием применения таксанов в 1-й линии терапии этих пациенток [17]. Ни один из перечисленных вариантов противоопухолевой терапии не позволил достичь медианы ОВ более 12 мес.

Пожалуй, единственным «счастливым» исключением могут быть пациентки с длительной ремиссией

Таблица 2. Эффективность различных противоопухолевых препаратов во 2-й и последующих линиях терапии рака эндометрия
Table 2. Efficacy of various anticancer drugs in 2nd + lines of therapy for endometrial cancer

Автор, год Author, year	Препарат Drug	n	ЧОО, % ORR, %	Медиана ВБП, мес Median PFS, months	Медиана ОВ, мес Median OS, months
S. Lincoln и соавт., 2003 [17] S. Lincoln et al., 2003 [17]	Паклитаксел Paclitaxel	44	27,3	Нет данных No data	10,3
A.A. Garcia и соавт., 2008 [18] A.A. Garcia et al., 2008 [18]	Доцетаксел Docetaxel	26	7,7	2,0	6,4
F.M. Muggia и соавт., 2002 [19] F.M. Muggia et al., 2002 [19]	Пегилированный липосомальный доксорубицин Pegylated liposomal doxorubicin	42	9,5	Нет данных No data	8,2
D.S. Miller и соавт., 2002 [20] D.S. Miller et al., 2002 [20]	Топотекан Topotecan	28	9,0	Нет данных No data	Нет данных No data
P.M. Fracasso и соавт., 2006 [21] P.M. Fracasso et al., 2006 [21]	Оксалиплатин Oxaliplatin	44	13,5	Нет данных No data	Нет данных No data
D.L. Tait и соавт., 2011 [22] D.L. Tait et al., 2011 [22]	Гемцитабин Gemcitabine	24	4,0	1,7	Нет данных No data
C. Aghajanian и соавт., 2011 [23] C. Aghajanian et al., 2011 [23]	Бевацизумаб Bevacizumab	56	13,5	4,2	10,5
E. Moreira и соавт., 2018 [24] E. Moreira et al., 2018 [24]	Доксорубицин Doxorubicin	33	12,1	4,4	8,1

опухолевого процесса после ранее проведенной платиносодержащей химиотерапии — с так называемыми платиночувствительными рецидивами заболевания [25]. S. Nagaо и соавт. в 2013 г. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования, посвященного оценке эффективности повторного назначения платиносодержащей химиотерапии при рецидивах РЭ. В исследование были включены 262 пациентки, медиана наблюдения составила 16,9 мес. По результатам исследования было выявлено, что вероятность достижения объективного ответа при повторном назначении платиносодержащей химиотерапии прямо пропорциональна времени после завершения предшествующей терапии препаратами платины. При временных интервалах <6, 6–11, 12–23 и ≥24 мес частота объективного ответа составила 25, 38, 61 и 65 % соответственно. При бесплатиновом интервале <12 и ≥12 мес медиана ВБП составила 4,4 и 10,3 мес ($p < 0,0001$), медиана ОВ — 13,8 и 40,9 мес ($p < 0,0001$) соответственно [25]. В то же время необходимо отметить, что при РЭ, как и при раке яичников, концепция «платиночувствительных» и «платинорезистентных» рецидивов никогда не была подтверждена в адекватно спланированных рандомизированных исследованиях.

Большим шагом вперед — прорывом для определенной группы пациенток — стало открытие роли

микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) как предиктора эффективности иммунотерапии при различных злокачественных новообразованиях. РЭ занимает 1-е место по частоте встречаемости этого биомаркера. Так, в метаанализе M. Lorenzi и соавт., включившем 26 исследований и 1302 пациентки, было показано, что частота встречаемости MSI при РЭ составляет 25 % [26].

В мультикогортном исследовании KEYNOTE-158 изучали антагонист рецепторов сигнального пути программируемой клеточной гибели (PD-1) пембролизумаб при MSI-положительных опухолях. Суммарно в данном исследовании приняли участие 90 предлеченных пациенток с метастатическим РЭ. По результатам исследования объективный ответ на терапию зарегистрирован у 48 % пациенток, медиана длительности ответа не была достигнута. Медиана ВБП составила 13,1 мес, медиана ОВ не была достигнута с медианой наблюдения 42,6 мес. При этом особенно примечательно достижение плато кривой выживаемости — через 36 и 48 мес ~40 % пациенток не имели признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Аналогичные результаты получены в другой когорте того же исследования, в которой изучалась роль мутационной нагрузки опухоли при различных злокачественных новообразованиях: при раке тела матки

($n = 15$) частота объективного ответа составила 46,6 % [27]. В соответствии с полученными результатами монотерапия пембролизумабом была одобрена для пациенток с РЭ с высокой MSI (MSI-high), ранее получавших системное лечение. Данная терапевтическая опция закреплена в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению РЭ.

В то же время монотерапия антагонистами PD-1/PD-L1 не показала значимой эффективности у пациенток без MSI [28]. Наилучшей доказанной эффективностью при лечении пациенток с прогрессированием РЭ после «стандартной» химиотерапии 1-й линии обладает комбинация пембролизумаба и мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора левватиниба. Впервые эффективность этой комбинации была отмечена в неслучайном исследовании KEYNOTE-146/Study 111, в котором приняли участие 108 пациенток [29]. Частота объективного ответа среди всех включенных пациенток составила 38,0 % (95 % ДИ 28,8–47,8 %), в подгруппах пациенток с микросателлитно-стабильными (microsatellite-stable, MSS) и нестабильными (MSI-high) опухолями – 36,2 % (95 % ДИ 26,5–46,7 %) и 63,6 % (95 % ДИ 30,8–89,1 %) соответственно. Медиана ВБП и ОВ составила 7,4 и 16,7 мес соответственно. Отметим, что данные результаты были получены в категории предлеченных пациенток (половина больных получали ≥ 2 линий противоопухолевой терапии).

Результаты этого исследования легли в основу одобрения комбинации пембролизумаба и левватиниба в России и других странах, но нуждались в подтверждении, для чего было выполнено рандомизированное исследование III фазы Study 309/KEYNOTE-775. Включались пациентки, которым ранее была проведена платиносодержащая химиотерапия. Допускалось участие пациенток как с опухолями pMMR/MSS (pMMR – proficient mismatch repair), так и dMMR/MSI-high (dMMR – deficient mismatch repair), на долю последних приходилось 16 % популяции исследования. Рандомизация проводилась в группу комбинации пембролизумаба 200 мг каждые 3 нед и левватиниба 20 мг 1 раз в день ежедневно или в группу химиотерапии по выбору лечащего врача. В последней допускалось применение паклитаксела 80 мг/м² еженедельно или доксорубина в дозе 60 мг/м² каждый 21 день. Первичными конечными точками исследования были ВБП и ОВ [30].

По результатам исследования медиана ВБП составила 7,2 мес в группе пембролизумаба + левватиниба по сравнению с 3,8 мес в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,47–0,66; $p < 0,0001$), медиана ОВ – 18,3 и 11,4 мес соответственно (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,75; $p < 0,0001$). В подгруппе пациенток с MSS-опухолями медиана ВБП составила 6,6 мес в группе пембролизумаба + левватиниба по сравнению с 3,8 мес в группе химиотерапии (ОР 0,60; 95 % ДИ

0,50–0,72; $p < 0,0001$), медиана ОВ – 17,4 и 12,0 мес соответственно (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,56–0,84; $p = 0,0001$) [30]. Это соответствует снижению относительного риска прогрессирования на 40 % и риска смерти на 32 % по сравнению с проведением стандартной химиотерапии. В подгрупповом анализе также была выявлена высокая эффективность терапии у пациенток с редкими гистотипами РЭ (результаты суммированы в табл. 3) [31].

Таблица 3. Эффективность терапии комбинацией левватиниб + пембролизумаб в зависимости от гистотипа рака эндометрия (MSS)

Table 3. Efficacy of therapy with a combination of lenvatinib + pembrolizumab by the endometrial cancer histotype (MSS)

Гистотип рака эндометрия Endometrial cancer histotype	<i>n</i>	Медиана ОВ, ОР Median OS, HR	Медиана ВБП, ОР Median PFS, HR
Светлоклеточный Clear cell	46	0,34*	0,49*
Серозный Serosus	211	0,68*	0,54*
Эндометриоидный Endometrioid	386	0,78	0,59*

*Различия статистически значимы.

Примечание. MSS – микросателлитно-стабильные опухоли; ОР – отношение рисков.

*Statistically significant differences.

Note. MSS – microsatellite-stable; HR – hazard ratio.

По сравнению с химиотерапией применение комбинации левватиниба + пембролизумаба сопровождалось повышением риска развития различных нежелательных явлений. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести были отмечены у 89 % пациенток группы комбинации по сравнению с 73 % пациенток группы химиотерапии, у 33 и 8 % пациенток соответственно терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди нежелательных явлений III–IV степеней наиболее часто отмечались развитие артериальной гипертензии (38 % против 2 %), снижение массы тела (10 % против 0 %) и диареи (8 % против 2 %) [30].

В категории пациенток с MSI-high комбинация пембролизумаба с левватинибом также продемонстрировала высокую эффективность, однако применение комбинации в этом контексте в настоящее время не одобрено. Это связано в первую очередь с тем фактом, что пембролизумаб и в монотерапии показывает хорошие результаты в данной категории пациенток [32]. В этом контексте неясно, может ли комбинация левватиниба и пембролизумаба обеспечить большую эффективность при терапии MSI-high РЭ, а сравнение комбинации с химиотерапией, выбранной в качестве

контрольной группы, представляется некорректным. При этом на долю MSI-high РЭ приходится до 25 % случаев данного заболевания, в то время как применение комбинации дает шансы на эффективную терапию остальным 75 % пациенток.

Обсуждение

Пациентки с метастатическим РЭ характеризуются рецидивирующим течением опухолевого процесса. Большинство пациенток с распространенным опухолевым процессом будут нуждаться в проведении нескольких линий противоопухолевой терапии. Стандарт первоначального лечения этого заболевания — комбинация паклитаксела и карбоплатина — остается неизменным. Единственное исключение — небольшая часть пациенток с HER2-положительным серозным РЭ, которые дополнительно могут получить трастузумаб в состав первоначальной терапии [33]. Краеугольным камнем дальнейшей терапевтической тактики является определение MSI. На сегодняшний день с учетом высокой частоты встречаемости MSI-high при РЭ проведение молекулярно-генетического тестирования следует выполнять всем пациенткам с диссеминированным опухолевым процессом. «Золотым стандартом» определения данного биомаркера при РЭ следует считать иммуногистохимическое исследование [34].

Можно ожидать, что у каждой 4-й пациентки будет выявлен данный биомаркер при условии проведения адекватного тестирования. Это открывает очень широкие возможности для применения иммунотерапии при метастатическом РЭ — иммуногистохимическое тестирование на сегодняшний день является широкодоступным. Соответственно, если при тестировании выявляется MSI-high, назначение монотерапии пембролизумабом представляется наиболее эффективным вариантом 2-й линии противоопухолевой терапии. Несмотря на то что формально пембролизумаб при РЭ не изучался в рандомизированных исследованиях, разительные отличия в эффективности терапии данным препаратом и «традиционными» цитостатиками подтверждают его эффективность.

Как лечить тех пациенток, у которых не удалось обнаружить MSI-high? В настоящее время комбинация ленватиниба и пембролизумаба одобрена для лечения пациенток с распространенным РЭ (в случае отсутствия MSI-high или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. Отметим, что в соответствии с одобренным показанием пациентки, получившие адъювантную химиотерапию, могут быть кандидатами для назначения комбинации в качестве первоначального лечения по поводу распространенного опухолевого процесса [26]. При этом результаты исследования KEYNOTE-158/Study 309 демонстрируют, что ожидаемая эффективность терапии пембролизумабом + ленватинибом тем выше, чем раньше назначается эта комбинация [31].

Альтернативой для пациенток, которым противопоказана или не может быть назначена иммунотаргетная терапия, может быть реиндукция платиносодержащей химиотерапии, но только в тех ситуациях, когда прошло ≥ 12 мес с момента завершения предшествующей платиновой химиотерапии и/или был отмечен хороший эффект лечения. То же справедливо в отношении пациенток, которым в 1-й линии по какой-то причине была назначена нестандартная химиотерапия [35]. Неплатиновую монокимиотерапию следует рассматривать как опцию только в тех ситуациях, когда невозможно назначение никакого из вышеперечисленных вариантов лечения или у пациентки ранее было отмечено прогрессирование процесса на фоне более эффективных вариантов лечения.

Заключение

Лечение метастатического РЭ предполагает последовательное проведение множества линий противоопухолевой терапии. Раннее молекулярно-генетическое тестирование и включение современной иммунотаргетной терапии в стратегию лечения позволяют достичь наилучших отдаленных результатов терапии пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
3. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer. Female genital tumours. 5th edn. Lyon: International agency for research on cancer, 2020. 639 p. (World health organization classification of tumours).
4. Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Randomized phase III non-inferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2012;125(3):771.
5. Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis

- of a phase III trial (NRG Oncology/ GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33): 3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
6. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):218–32. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
 - Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2021;11(3s2):218–32. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
 7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Uterine Neoplasms. Version 1.2022. <https://www.nccn.org/> (13.06.2022). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
 8. De Boer S.M., Powell M.E., Mileschkin L. et al. Adjuvant chemoradiotherapy *versus* radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):295–309. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2
 9. De Boer S.M., Powell M.E., Mileschkin L. et al. Adjuvant chemoradiotherapy *versus* radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1273–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X
 10. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D. et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3902–8. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.088
 11. Aapro M.S., van Wijk F.H., Bolis G. et al. Doxorubicin *versus* doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003;14(3): 441–8. DOI: 10.1093/annonc/mdg112
 12. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D. et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(11): 2159–66. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.184
 13. Matei D., Filiaci V., Randall M.E. et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2019;380(24):2317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1813181
 14. Randall M.E., Filiaci V., McMeekin D.S. et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy *versus* vaginal brachytherapy plus paclitaxel/ carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1810–8. DOI: 10.1200/JCO.18.01575
 15. Tatebe K., Hasan Y., Son C.H. Adjuvant vaginal brachytherapy and chemotherapy *versus* pelvic radiotherapy in early-stage endometrial cancer: Outcomes by risk factors. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):429–35. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.09.028
 16. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли 2016; (4 (специальный выпуск 2)):161–75. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-161-175
 - Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2016;(4 (special issue 2)):161–75. (In Russ.). DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.09.028
 17. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B., Rocereto T.F. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):277–81. DOI: 10.1016/S0090-8258(02)00068-9
 18. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S., Mannel R.S. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):22–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.013
 19. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J., Reid G.C. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2360–4. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.171
 20. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., Waggoner S.E. A Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):247–51. DOI: 10.1006/gy.2002.6804
 21. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L. et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):523–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.043
 22. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2011;121(1):118–21. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.11.027
 23. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II Trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2259–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6397
 24. Moreira E., Paulino E., Ingles Garces Á.H. et al. Efficacy of doxorubicin after progression on carboplatin and paclitaxel in advanced or recurrent endometrial cancer: a retrospective analysis of patients treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Med Oncol* 2018;35(3):20. DOI: 10.1007/s12032-018-1086-7
 25. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. Applicability of the concept of “platinum sensitivity” to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/ Intergroup study. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):567–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021
 26. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: a structured literature review. *J Oncol* 2020;2020:1–17.
 27. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
 28. Maiorano B.A., Maiorano M.F.P., Cormio G. et al. How immunotherapy modified the therapeutic scenario of endometrial cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2022;12:844801. DOI: 10.3389/fonc.2022.844801
 29. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627
 30. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
 31. Colombo N., Lorusso D., Herráez A.C. et al. Outcomes by histology and prior therapy with lenvatinib plus pembrolizumab vs treatment of physician’s choice in patients with advanced endometrial cancer (Study 309/ KEYNOTE-775). *Ann Oncol* 2021;32(suppl_5):S725–72.
 32. O’Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*

- 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
33. Fader A.N., Roque D.M., Siegel E. et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel *versus* carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044–51. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5966
34. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
35. Nagao S., Nishio S., Okada S. et al. What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(2):335–42. DOI: 10.1007/s00280-015-2793-9

ORCID автора / ORCID of author

A.A. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.