

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Края резекции R1 после
органосохраняющих/
онкопластических операций
у больных раком
молочной железы*

*Новое в лечении больных
раком тела матки*

*Анализ заболеваемости
и факторов прогноза
при раке шейки матки*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1

2021 / том 17

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

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



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

1
ТОМ 17
'21

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2021. Том 17. № 1. 1–72

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

Крикунова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая отделением 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)

Урманчиева Адели 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)

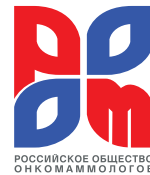
Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Международного общества онкогинекологов (IGCS), Московского общества онкологов (Москва, Россия)

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.



Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

1 VOL.17
'21

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2021.
Volume 17. No. 1. 1–72

© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

MAMMOLOGY**EDITOR-IN-CHIEF**

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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)

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.А. Рассказова, А.Д. Зикиряходжаев, Н.Н. Волченко, Ш.Г. Хакимова*
Края резекции R1 после органосохраняющих/онкопластических операций у больных раком молочной железы. 12

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.В. Парнас, А.И. Пронин, В.С. Ильяков, Н.А. Мещерякова, З.Х. Камолова, А.И. Михайлов*
ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторэстрадиолом: современный взгляд на применение в ядерной медицине 20
- Т.Ю. Семиглазова, С.М. Шарашенидзе, С.Н. Керимова, В.В. Клименко, А.Ю. Малыгин, Г.А. Дашян, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, С.Н. Новиков, В.Ф. Семиглазов*
Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге 27

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.Ф. Насретдинов, А.В. Пушкарев, О.Н. Липатов, Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, А.А. Измайлов, В.А. Пушкарев, М.Г. Галеев, Р.Р. Мугинов, Р.Б. Валиахмедов, Д.Д. Сакаева, А.В. Султанбаев*
Мультилинейная стратегия лечения метастатического HER2+ рака молочной железы (описание клинического случая) 35

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Т.С. Присяжная, В.А. Михайлюкова, И.В. Берлев, А.В. Малек*
Факторы риска, модулирующие течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени у женщин репродуктивного возраста 45
- Т.Н. Чимитдоржиева, Е.А. Шухоева*
Заболееваемость раком шейки матки городского и сельского населения Республики Бурятия 53

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.А. Мухин, А.В. Важенин, В.В. Саевец, А.Ю. Шаманова, А.В. Таратонов*
Возможность реконструктивно-пластического компонента после хирургического лечения гигантской кондиломы Бушке—Лёвенштейна 58

ЛЕЧЕНИЕ

- Материалы заседания экспертного совета «Нерешенные вопросы в лечении неоперабельного рака эндометрия в России».** 65

- ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ** 91

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- E.A. Rasskazova, A.D. Zikiryakhodzhaev, N.N. Volchenko, Sh.G. Khakimova*
R1 resection margin after organ-sparing/oncoplastic surgeries for breast cancer 12

REVIEWS

- A.V. Parnas, A.I. Pronin, V.S. Ilyakov, N.A. Meshcheryakova, Z.Kh. Kamolova, A.I. Mikhaylov*
[¹⁸F]-Fluoroestradiol PET/CT: a modern look at nuclear medicine applications. 20

- T. Yu. Semiglazova, S.M. Sharashenidze, S.N. Kerimova, V.V. Klimenko, A. Yu. Malygin, G.A. Dashyan, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov, P.V. Krivorotko, S.N. Novikov, V.F. Semiglazov*
Current approaches to the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases . . 27

CLINICAL CASE

- A.F. Nasretdinov, A.V. Pushkarev, O.N. Lipatov, N.I. Sultanbaeva, Sh.I. Musin, K.V. Menshikov, A.A. Izmailov, V.A. Pushkarev, M.G. Galeev, R.R. Muginov, R.B. Valiakhmedov, D.D. Sakaeva, A.V. Sultanbaev*
Multilineal treatment strategy of HER2-positive metastatic breast cancer (clinical case) 35

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- T.S. Prisyazhnaya, V.A. Mikhaylyukova, I.V. Berlev, A.V. Malek*
Risk factors modulating the course of low-grade squamous intraepithelial lesions in women of reproductive age 46

- T.N. Chimitdorzhieva, E.A. Shukhoeva*
The incidence of cervical cancer in the urban and rural population of the Republic of Buryatia 53

CLINICAL CASE

- A.A. Mukhin, A.V. Vazhenin, V.V. Saevets, A. Yu. Shamanova, A.V. Taratonov*
Possibility of reconstruction after surgical treatment for giant Buschke–Löwenstein condyloma 58

TREATMENT

- Proceedings of the Expert Council “Treatment of inoperable endometrial cancer in Russia: issues that have not yet been addressed” 65**

- INFORMATION FOR AUTHORS 91**

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-12-19



Края резекции R1 после органосохраняющих/онкопластических операций у больных раком молочной железы

Е.А. Рассказова¹, А.Д. Зикиряходжаев¹⁻³, Н.Н. Волченко¹, Ш.Г. Хакимова¹

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

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

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

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

Частота рецидива после органосохраняющего лечения у больных раком молочной железы зависит от краев резекции, и при статусе R1 она выше по сравнению с группой R0.

Мы проанализировали группу больных раком молочной железы со статусом R1 после органосохраняющих/онкопластических операций. Край резекции R1 выявлен в 62 случаях из 1279 органосохраняющих/онкопластических операций, что составило $4,9 \pm 0,6$ %. Среди инвазивных опухолей в группе R1 дольковый рак диагностирован в 80 % случаев, а инвазивный рак без признаков специфичности – в 14,8 %.

Мы разделили группу реопераций по гистологической структуре по краю резекции: в 28 случаях в крае резекции диагностирован рак *in situ*, в 13 случаях – инвазивный рак.

При раке *in situ* в крае резекции молочной железы после реоперации не выявлено признаков злокачественности в 14 (50 %) случаях, рак *in situ* диагностирован в 10 (35,7 %) случаях, инвазивный рак – в 4 (14,3 %).

В случае инвазивного рака в крае резекции молочной железы после реоперации не выявлено признаков злокачественности в 4 (30,8 %) случаях, рак *in situ* диагностирован в 1 (7,7 %) случае, инвазивный рак – в 8 (61,5 %).

При динамическом наблюдении за группой R1 после реоперации или после лучевой терапии не выявлено местных рецидивов в период от 3 до 65 мес.

Ключевые слова: органосохраняющие операции, рак молочной железы, онкопластические резекции, края резекции, R1, R0, рецидив рака молочной железы, комбинированное лечение, хирургическое лечение, молекулярно-биологические типы

Для цитирования: Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Волченко Н.Н., Хакимова Ш.Г. Края резекции R1 после органосохраняющих/онкопластических операций у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):12–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-12-19.

R1 resection margin after organ-sparing/oncoplastic surgeries for breast cancer

E.A. Rasskazova¹, A.D. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, N.N. Volchenko¹, Sh.G. Khakimova¹

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

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

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

Contacts: Elena Aleksandrovna Rasskazova rasskaz2@yandex.ru

The recurrence rate after organ-sparing surgeries for breast cancer depends on the resection margins: R1 status is associated with a higher risk of recurrence than R0.

We analyzed a group of breast cancer patients with an R1 resection margin who underwent organ-sparing/oncoplastic surgeries. The R1 resection margin was detected in 62 out of 1279 patients who had organ-sparing/oncoplastic

surgeries (4.9 % ± 0.6 %). In the group with invasive cancer and R1 resection margin, 80 % of patients were diagnosed with lobular carcinoma, whereas 14.8 % of patients had invasive cancer with no specific signs.

We divided the group of repeated surgeries according to their histological structure at the resection margin: 28 patients were found to have carcinoma *in situ*, while 13 patients had invasive cancer.

Among patients with carcinoma *in situ*, the resection margin after repeated surgery had no signs of malignancy in 14 women (50 %), while 10 (35.7 %) and 4 (14.3 %) women were diagnosed with carcinoma *in situ* and invasive cancer, respectively.

In case of invasive cancer, 4 patients (30.8 %) had no signs of malignancy in their resection margins, while 1 (7.7 %) and 8 (61.5 %) patients were found to have carcinoma *in situ* and invasive cancer, respectively

Follow-up of patients with an R1 resection margin after repeated surgery or radiotherapy revealed no cases of local recurrence between 3 and 65 months.

Key words: organ-sparing surgeries, breast cancer, oncoplastic resection, resection margins, R1, R0, breast cancer recurrence, combination treatment, surgical treatment, molecular types

For citation: Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhaev A.D., Volchenko N.N., Khakimova Sh.G. R1 resection margin after organ-sparing/oncoplastic surgeries for breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):12–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-12-19.

Введение

При раке молочной железы (РМЖ) возможно выполнять органосохраняющие операции (ОСО), данные операции являются радикальным хирургическим вмешательством, а также методом реабилитации пациенток. Рост числа ОСО в последние годы связан с улучшением диагностических возможностей и выявлением начальных стадий РМЖ: за счет проведения неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) при местнораспространенных стадиях РМЖ и, как следствие, при достижении полной или частичной регрессии опухолевого узла возможно выполнить резекцию молочной железы или онкопластические резекции.

Научные исследования показали высокую частоту развития рецидива (около 20 % в течение 5 лет) РМЖ у пациенток, у которых края резекции подтверждены как R1 при выполнении радикальной резекции, несмотря на послеоперационную лучевую терапию [1–4].

Продолжается дискуссия о значимости достижения широких микроскопических краев у пациенток, подвергавшихся ОСО, с целью снижения частоты рецидивов в молочной железе.

С хирургической точки зрения необходимо достижение широких хирургических краев, но следует отметить, что ОСО направлены на сохранение объема и формы молочной железы [2].

Расстояние от края опухолевого узла до хирургического края («ширина края») во время ОСО является актуальным вопросом при РМЖ [1].

В работе A. Lombardi и соавт. доля случаев со статусом краев резекции R1 составила 10,2 % (147 из 1440). Общая выживаемость составила 95 % через 5 лет и 89 % через 10 лет. Разницы в смертности и частоте местных рецидивов между пациентками групп R0 и R1 не обнаружено. Половине пациенток из группы R1 была выполнена ререзекция молочной железы, а другой половине – мастэктомия. Среди анализируемых параметров, таких как возраст, гистологический тип опу-

холи, размер, мультифокальность, лимфососудистая инвазия и статус лимфатических узлов достоверно коррелировали со статусом R1. Многомерный анализ выявил также связь возраста и хирургической техники (онкопластическая резекция) со статусом R1 [5].

K. Wimmer и соавт. оценили возможность выполнения после НАПХТ хирургического лечения в новых границах в случае полного ответа pCR, сравнили группы R ≤ 1 мм, R > 1 мм и оценили местную безрецидивную выживаемость, а также общую выживаемость. Были ретроспективно проанализированы данные 406 пациенток в период с 1994 по 2014 г. в 2 австрийских центрах, время наблюдения составило 84,3 мес, 5-летняя безрецидивная выживаемость при R ≤ 1 мм составила 94,2 %, при R > 1 мм – 90,6 % (p = 0,940), 5-летняя общая выживаемость при R ≤ 1 мм – 85,1 %, при R > 1 мм – 88,0 % (p = 0,236), не выявлено достоверных различий между узкими и широкими краями резекции [6].

Состояние хирургической границы остается важным фактором, определяющим рецидив инвазивного РМЖ и протоковой карциномы *in situ*. В исследование C. Rahmeyer и соавт. была включена 101 пациентка с повторной реоперацией после выявления статуса R1. Авторы сравнили количество положительных краев с показателями остаточной опухоли после 2-й реоперации на молочной железе.

В 1-й группе проводилась резекция молочной железы, а реоперацией была мастэктомия. Во 2-й группе в первую очередь выполнялась подкожная мастэктомия с последующей вторичной операцией.

В 1-й группе у 22,7 % пациенток не было обнаружено остаточной опухоли после реоперации. Во 2-й группе 54,3 % пациенток не имели остаточной опухоли. В результате 45,7 % пациенток потребовалось повторное иссечение для достижения статуса R0. Иными словами, у каждой 2-й пациентки, впервые перенесшей хирургическое лечение, опухоль не выявлена, несмотря на предыдущий статус R1 [7].

Таким образом, в случае выявления статуса R1 при плановом гистологическом исследовании после ОСО вопрос о дальнейшей тактике лечения остается актуальным, а именно: выполнять резекцию края, удалить молочную железу или облучать?

Цель нашего исследования — анализ группы больных РМЖ со статусом R1.

Материалы и методы

В период 2013–2020 гг. в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена проведено 1279 ОСО у больных РМЖ. Онкопластические операции выполнены 343 пациенткам, резекция молочной железы — 936 пациенткам.

Классическая резекция молочной железы представляет собой удаление 1/4 молочной железы, а онкопластические резекции — удаление ткани железы с опухолевым узлом и перемещение собственных тканей железы для достижения хороших и стабильных косметических результатов. Края резекции — это участки ткани, находящиеся по линиям разреза.

Средний возраст пациенток составил $47,4 \pm 1,6$ года.

При органосохраняющих/онкопластических операциях, проведенных по поводу РМЖ, выполняют интраоперационное морфологическое исследование краев резекции. Варианты исследования краев резекции следующие: срочное или плановое; гистологическое или цитологическое.

Срочное гистологическое исследование краев выполняют после окрашивания гематоксилином и эозином замороженных срезов. К недостатку метода можно отнести продолжительность исследования (20–30 мин). В случае повторного исследования продолжительность операции увеличивается.

Плановое гистологическое исследование краев — точный метод, но продолжительность исследования составляет 7–10 дней после операции, а далее необходимо решение о дальнейшей тактике в случае статуса R1.

Плановое исследование включает исследование всех маркированных краев резекции.

Срочное цитологическое исследование краев резекции имеет преимущество перед срочным гистологическим исследованием, а именно в числе изучаемых краев: при срочном гистологическом исследовании изучают 1 край, ближайший к опухолевому узлу, а срочное цитологическое позволяет изучить 5 краев (рис. 1), продолжительность исследования оптимальна и составляет 10 мин.

Края резекции удаленной части железы маркируют разными красителями или методом лигатур, а также иным способом по договоренности с патологоанатомом. Любая маркировка должна быть отражена в макроописании присланного материала. При вырез-

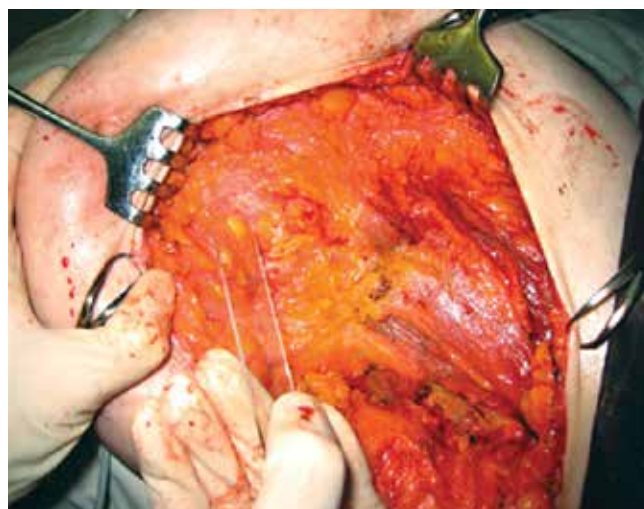


Рис. 1. Соскоб с помощью предметного стекла для интраоперационного цитологического исследования

Fig. 1. Intraoperative scraping with a slide for cytological examination

ке операционного материала патологоанатом может маркировать края препарата разными способами, включая многоцветную окраску специальными красителями или помещение материала с разными краями препарата в отдельные кассеты. Если клиницист не маркировал специфические края, все края препарата могут быть маркированы красителем одного цвета. Краситель следует наносить с осторожностью для предотвращения проникновения красящего вещества в глубь фрагмента молочной железы.

Положительный край препарата — это окрашивание красителем опухоли или наличие опухоли во фрагменте ткани, маркированном хирургом или патологоанатомом как край резекции. Поражение края препарата инвазивным раком или протоковым раком *in situ* должно быть отражено в патологоанатомическом заключении. Если при этом хирург маркировал край резекции (верхний, нижний, медиальный, латеральный, глубокий, кожный), это также следует отмечать как в микроописании, так и в заключении (диагнозе) [1].

Интраоперационно в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена мы маркируем 6 краев молочной железы (рис. 2). В случае положительных краев выполняют их резекцию интраоперационно. В случае выявления повторных после резекции краев R1 необходимо решение о возможности их повторных резекций или удаления всей ткани железы, в зависимости от оставшегося объема железы, чтобы косметический эффект был хорошим.

Положительный край резекции — это наличие инвазивной опухоли по краю резекции или наличие рака *in situ* на расстоянии <2 мм от края резекции молочной железы. При отрицательном крае резекции опухолевые клетки в краях железы не обнаруживаются.

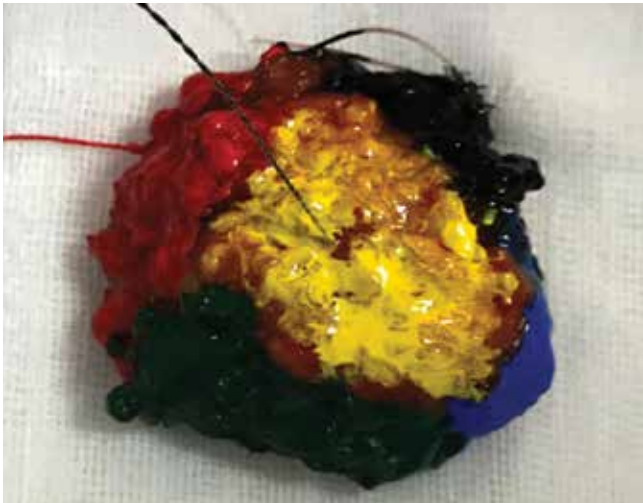


Рис. 2. Маркировка краев резекции красителями сектора молочной железы

Fig. 2. Marking of resection margins with dyes

При ОСО, выполненных по поводу РМЖ, основным критерием радикальности хирургического вмешательства является чистота краев резекции.

В случае подтверждения статуса R1 краев резекции при плановом гистологическом исследовании мы проводили реоперацию (мастэктомия или подкожную/кожесохраняющую мастэктомию с одномоментной реконструкцией, ререзекцию краев) или лучевую терапию. Патологоанатом при описании удаленного препарата документирует макроскопическое расположение опухоли от краев резекции, в микроскопическом описании в случае R1 указывает точно данный край.

Края сектора молочной железы маркируют разными цветами. Нами разработан трафарет, который находится в операционной, а также в отделении патоло-

гической анатомии для правильной интерпретации краев резекции (рис. 3).

Интраоперационно при ОСО устанавливают 3–4 рентгеноконтрастные клипсы в проекции опухолевого узла для буст-терапии, а также для динамического наблюдения за данной областью при контрольном обследовании.

В 9 (14,5 %) случаях в группе пациенток со статусом R1 диагностирован первично-множественный метакронный или синхронный рак, а мультицентричность в молочной железе диагностирована в 9,7 % случаев. Интересно, что локализация опухолевого узла в верхневнутреннем квадранте выявлена в 25,7 % случаев при статусе R1 против 8,6 % при R0, что, вероятно, связано с небольшим объемом ткани железы в этом квадранте, а также со стремлением хирургов к экономному удалению в данной области для достижения хороших эстетических результатов.

В группе R1 у 8 (12,9 %) пациенток выявлены 2 положительных края, у 54 пациенток – 1 положительный край.

Распределение по молекулярно-биологическим типам РМЖ в группе R1 представлено на рис. 4 и не отличается от такового в группе R0: на 1-м месте люминальный тип А, доля которого составила 37,1 %.

Результаты

При анализе результатов планового гистологического исследования край резекции R1 выявлен в 62 случаях из 1279 ОСО, что составило $4,9 \pm 0,6$ %.

Мультицентричность опухолевых узлов диагностирована в $10,0 \pm 5,3$ % случаев, а моноцентричная опухоль – в $2,6 \pm 0,5$ % случаев.

Тактика лечения после выявления статуса R1 при плановом гистологическом исследовании была следующей:

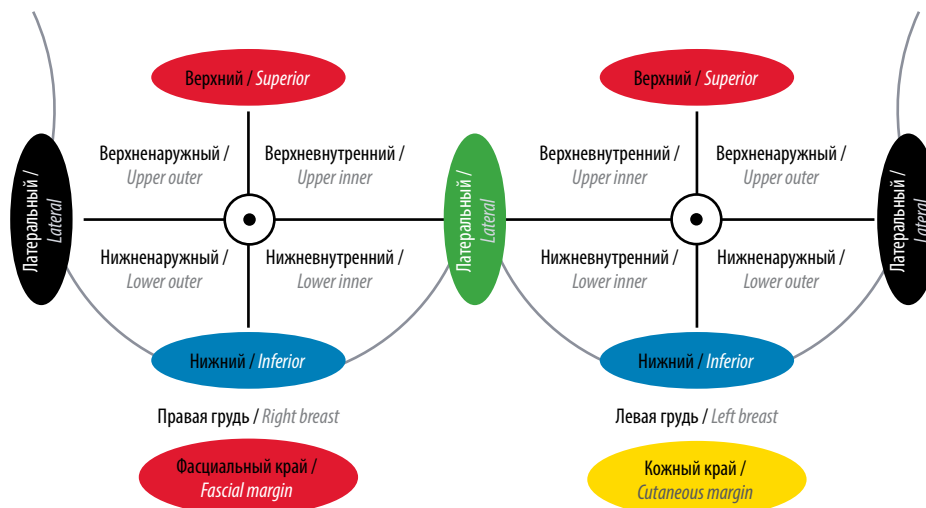


Рис. 3. Маркировка краев резекции молочной железы

Fig. 3. Marking of resection margins in the breast

лучевая терапия на молочную железу (21 пациентка), в 41 случае имели место разные объемы реопераций на молочной железе: мастэктомия — у 13 пациенток, резекция — у 19 (рис. 5, 6), подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией — у 9 пациенток (рис. 7, 8).

Самым актуальным остается вопрос об объеме удаляемых тканей после НАПХТ, так как цель НАПХТ состоит в уменьшении объема опухолевого узла и, как следствие, в достижении возможности выполнить ОСО, но дискуссионным остается вопрос о необходимом отступе от опухолевого узла, о том, учитывать перво-

начальный объем узла или его размеры после достижения полной или частичной регрессии (рис. 9, 10).

Статус R1 у пациенток после НАПХТ был выявлен после достижения частичной регрессии опухолевого узла по данным обследования, в случае достижения полной регрессии опухолевого узла статуса R1 не было выявлено.

Доля пациенток с R1 в группе без НАПХТ составила $4,8 \pm 0,6 \%$, а после НАПХТ — $8,1 \pm 2,2 \%$. Всем пациенткам при R1 после НАПХТ выполнена реоперация, при этом у каждой 2-й пациентки выявлена резидуальная опухоль, а именно у пациенток после частичной регрессии опухолевого узла.

После реоперации в 44 % случаев не выявлено признаков злокачественности, в 56 % случаев диагностирована резидуальная опухоль (рис. 11), из них в 26 % — рак *in situ* (рис. 12).

Группа с реоперацией разного объема при выявлении R1 включала 41 пациентку, при выполнении реопераций, разных по объему, удалось достичь состояния R0.

Среди инвазивных опухолей в группе R1 долько-вый рак диагностирован в 80 % случаев, а инвазивный рак без признаков специфичности — в 14,8 %.

Мы разделили группу реопераций по гистологической структуре по краю резекции: в 28 случаях в крае

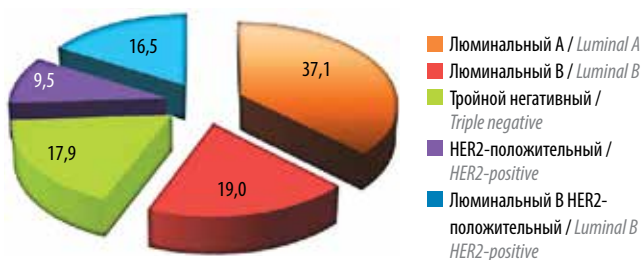


Рис. 4. Молекулярно-биологические типы рака молочной железы в группе пациенток со статусом R1, %

Fig. 4. Molecular types of breast cancer in patients with R1 status, %



Рис. 5. Молочные железы пациентки А. перед органосохраняющей операцией

Fig. 5. Breast of patient A. before organ-sparing surgery



Рис. 6. Молочные железы той же пациентки после резекции левой молочной железы

Fig. 6. Breast of the same patient after left breast resection



Рис. 7. Молочные железы пациентки В. перед органосохраняющей операцией

Fig. 7. Breast of patient B. before organ-sparing surgery



Рис. 8. Молочные железы той же пациентки после реоперации (подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией TRAM-лоскутом)

Fig. 8. Breast of the same patient after repeated surgery (right-sided subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with a TRAM flap)

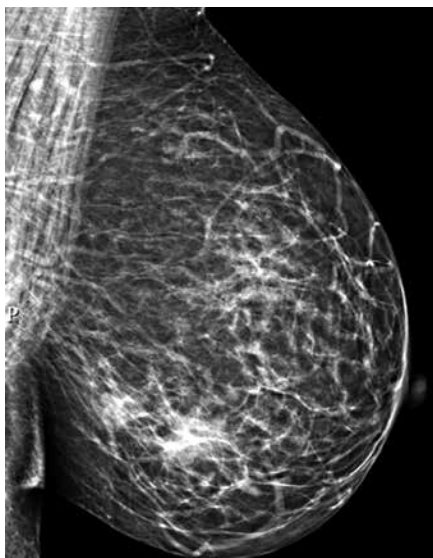


Рис. 9. Маммография левой молочной железы до химиотерапии: 2 узловых образования в нижневнутреннем квадранте

Fig. 9. Mammography of the left breast before chemotherapy: 2 nodules in the lower inner quadrant

резекции диагностирован рак *in situ*, в 13 случаях – инвазивный рак.

При раке *in situ* в крае резекции молочной железы после реоперации не выявлено признаков злокачест-

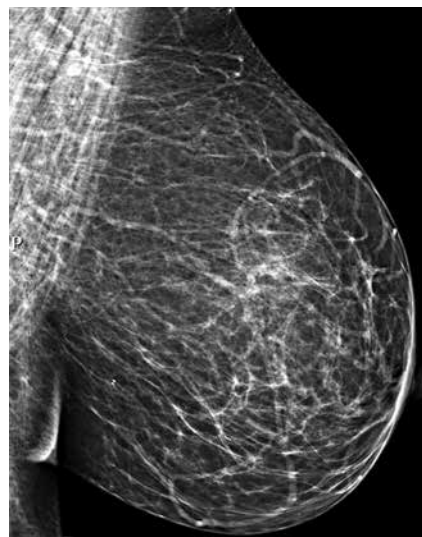


Рис. 10. Та же пациентка, маммография левой молочной железы после неoadъювантной полихимиотерапии: 2 рентгеноконтрастные метки в проекции опухолевых узлов

Fig. 10. Same patient; mammography scan of the left breast after neoadjuvant polychemotherapy: two areas of contrast agent accumulation in the projection of tumor nodes

венности в 14 (50 %) случаев, рак *in situ* диагностирован в 10 (35,7 %) случаях, инвазивный рак – в 4 (14,3 %) случаях (рис. 13).

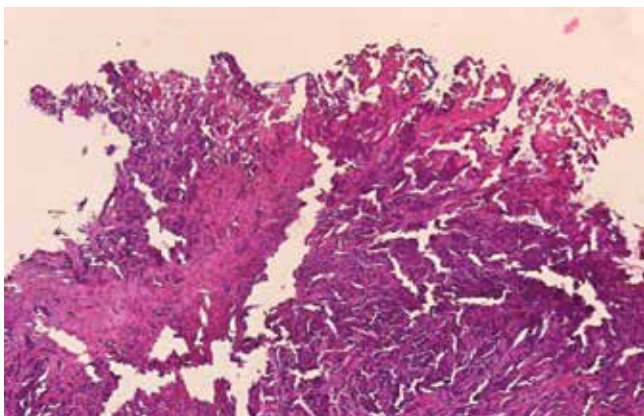


Рис. 11. Инвазивный рак в крае резекции молочной железы (окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 11. Invasive cancer at the resection margin of the breast (staining with hematoxylin and eosin)

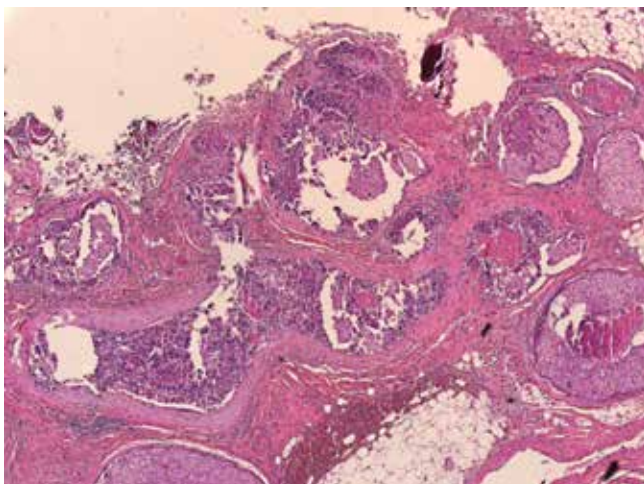


Рис. 12. Рак *in situ* в крае резекции молочной железы (окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 12. Carcinoma *in situ* at the resection margin of the breast (staining with hematoxylin and eosin)

При инвазивном раке в крае резекции молочной железы после реоперации не выявлено признаков злокачественности в 4 (30,8 %) случаях, рак *in situ* диагностирован в 1 (7,7 %) случае, инвазивный рак – в 8 (61,5 %) случаях (рис. 14). В данной группе распределение по степени злокачественности было следующим: G₁ – 1, G₂ – 9, G₃ – 3 пациентки. Инвазивный дольковый рак обнаружен у 4 пациенток, у 9 – инвазивный рак без признаков специфичности. Распределение по молекулярно-биологическим типам РМЖ было следующим: люминальный тип А – 5 случаев, люминальный тип В – 8.

В связи с полученными данными гистологического исследования мы сделали вывод о том, что в случае

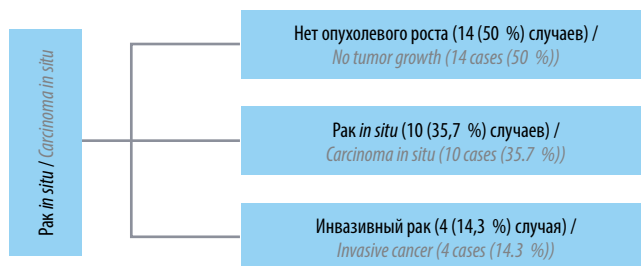


Рис. 13. Гистологические результаты реоперации при раке *in situ* в крае резекции молочной железы

Fig. 13. Histological results of repeated surgery for carcinoma *in situ* at the resection margin of the breast

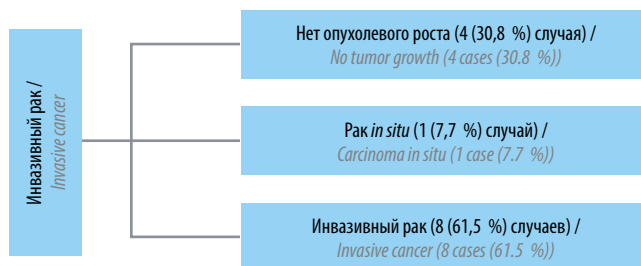


Рис. 14. Гистологические результаты реоперации при инвазивном раке в крае резекции молочной железы

Fig. 14. Histological results of repeated surgery for invasive cancer at the resection margin of the breast

наличия в крае резекции инвазивного рака, особенно долькового, необходимо выполнять реоперацию в объеме мастэктомии. При этом частота выявления рецидивных опухолей в группе рака *in situ* составила 50 %, в группе инвазивного рака – 69,2 %.

Заключение

При сравнении пациенток с R1, которым была выполнена реоперация в разных объемах или лучевая терапия в послеоперационном периоде, не выявлено различий при сроке наблюдения от 3 до 65 мес и местного рецидива. При динамическом наблюдении у 2 пациенток диагностированы отдаленные метастазы, а именно поражение костей скелета, которое потребовало изменения лекарственной терапии. Таким образом, после R1 возможно как хирургическое лечение пациенток данной группы, так и выполнение лучевой терапии.

Динамическое наблюдение за пациентками, включенными в исследование, продолжается.

Таким образом, условием для достижения отрицательных краев резекции молочной железы является тщательное срочное интраоперационное морфологическое исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пожарийский К.М., Куйдабергернова А.Г., Савелов Н.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по патолого-анатомическому исследованию рака молочной железы. Доступно по: <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/29>. [Pozhariyskiy K.M., Kuydabergenova A.G., Savelov N.A. et al. Clinical guideline on pathological examination of breast cancer by the Russian Association of Oncological Mammology. Available at: <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/29>. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Николаев К.С. и др. Контроль хирургических краев резекции при органосохраняющем лечении рака молочной железы. Онкохирургия 2014;(1):58–63. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Nikolaev K.S. et al. Control of surgical resection margins in organ-sparing surgery for breast cancer. *Onkhirurgiya = Cancer Surgery* 2014;(1):58–63. (In Russ.)].
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтеев Р.М. Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы. Врач 2012;(11):2–4. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Biological rationale for planning breast cancer treatment. *Vrach = Doctor* 2012;(11):2–4. (In Russ.)].
4. Houssami N., Macaskill P., Marinovich M.L. et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46:3219–32.
5. Lombardi A., Pastore E., Maggi S. et al. Positive margins (R1) risk factors in breast cancer conservative surgery. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2019;11:243–8. DOI: 10.2147/BCTT.S210788.
6. Wimmer K., Bolliger M., Bago-Horvath Z. et al. Impact of surgical margins in breast cancer after preoperative systemic chemotherapy on local recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 2020;27(5):1700–7.
7. Pahmeyer C., Schablack A., Ratiu D. et al. Occurrence of residual cancer within re-excisions after subcutaneous mastectomy of invasive breast cancer and ductal carcinoma *in situ* – a retrospective analysis. *In Vivo* 2020;34 (4):2015–9. DOI: 10.21873/invivo. 12000.

Вклад авторов

Е.А. Рассказова: написание текста рукописи, сбор данных;
А.Д. Зикиряходжаев: научное редактирование рукописи, анализ полученных данных;
Н.Н. Волченко: научное редактирование рукописи;
Ш.Г. Хакимова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.A. Rasskazova: writing the article, collecting data;
A.D. Zikiryakhodzhaev: scientific editing of the article, analysis of the data obtained;
N.N. Volchenko: scientific editing of the article;
Sh.G. Khakimova: a review of publications on the theme of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 09.12.2020. Принята к публикации: 12.01.2021.

Article submitted: 09.12.2020. Accepted for publication: 12.01.2021.



ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом: современный взгляд на применение в ядерной медицине

А.В. Парнас¹, А.И. Пронин², В.С. Ильяков¹, Н.А. Мещерякова², З.Х. Камолова², А.И. Михайлов³

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

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

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Александр Вадимович Парнас alexandrparnas@gmail.com

Рак молочной железы – одно из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний и ведущая причина смерти от рака у женщин. Примерно 70–80 % случаев рака молочной железы являются положительными по рецепторам эстрогена (РЭ) и/или прогестерона, что делает эндокринную терапию важным этапом лечения. Экспрессия РЭ при раке молочной железы обычно оценивается путем иммуногистохимического исследования ткани. Метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позволяет оценить не только анатомические и структурные, но и метаболические изменения в опухолевой ткани. ^{18}F -фторэстрадиол (^{18}F -ФЭС) – радиофармацевтический лекарственный препарат, аналог эстрадиола, который используется в диагностике опухолей, экспрессирующих РЭ. Применение ^{18}F -ФЭС является неинвазивным методом молекулярной визуализации для определения и количественной оценки экспрессии РЭ *in vivo*. Различные исследования показывают, что накопление ^{18}F -ФЭС указывает на РЭ-положительную опухолевую ткань, что в большинстве случаев подтверждается при иммуногистохимическом исследовании биоптата. Хотя современные руководства рекомендуют выполнять ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, когда рутинные методы обследования не дают однозначного ответа, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у пациентов с РЭ-положительным раком молочной железы может быть методом выбора. Следует отметить, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может помочь в диагностике опухолей с высоким уровнем экспрессии РЭ, в частности рака яичников.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ФЭС, рецепторы эстрогена, рак молочной железы

Для цитирования: Парнас А.В., Пронин А.И., Ильяков В.С. и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом: современный взгляд на применение в ядерной медицине. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):20–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-20-26.

[^{18}F]-Fluoroestradiol PET/CT: a modern look at nuclear medicine applications

A.V. Parnas¹, A.I. Pronin², V.S. Ilyakov¹, N.A. Meshcheryakova², Z.Kh. Kamolova², A.I. Mikhailov³

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

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

³S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Aleksandr Vadimovich Parnas alexandrparnas@gmail.com

Breast cancer is one of the most commonly diagnosed cancers and the leading cause of cancer mortality among women. Approximately 70–80 % of breast cancers are estrogen (ER) and/or progesterone receptor-positive, thus making endocrine therapy an important stage of treatment. Receptor expression in breast cancer cells is usually assessed by tissue immunohistochemistry. The method of positron emission tomography, combined with computed tomography (PET/CT), makes it possible to evaluate not only anatomical and structural, but also metabolic changes in tumor tissue. ^{18}F -Fluoroestradiol (^{18}F -FES) is a radiopharmaceutical drug, an estradiol analogue, which is used in the diagnostics of ER-expressing tumors and is utilized for detection and quantification of ER expression *in vivo*. Various studies show that ^{18}F -FES accumulation indicates presence of ER-positive tumor tissue, which, in most cases, is confirmed by tissue immunohistochemistry. Although current guidelines recommend ^{18}F -fluorodeoxyglucose

PET/CT when routine examinations demonstrate ambiguous results, ^{18}F -FES PET/CT can be the preferable imaging modality in the diagnostics of ER-positive breast cancer. It should be noted, that PET/CT with ^{18}F -FES can also be effective for evaluation of tumors with a high level of ER expression, like ovarian cancer.

Key words: PET/CT, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FES, estrogen receptors, breast cancer

For citation: Parnas A.V., Pronin A.I., Ilyakov V.S. et al. [^{18}F]-Fluoroestradiol PET/CT: a modern look at nuclear medicine applications. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):20–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-20-26.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым неопластическим заболеванием у женщин. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (GLOBOCAN 2018), за 2018 г. в мире было зарегистрировано 2 088 849 новых случаев РМЖ, что составляет 24,2 % всех онкологических новообразований у женщин [1]. В России на конец 2019 г. на онкологическом учете с диагнозом C50 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра состояло 718 803 пациентки [2].

Современный подход к лечению распространенного РМЖ включает оценку клинических факторов и распространенности опухолевого процесса, а также анализ биологических характеристик рецидивной опухоли.

В рутинной практике онкологи не всегда имеют возможность повторной верификации диагноза и планируют лечебный алгоритм на основании данных только клиничко-рентгенологического исследования, особенно при внутригрудных и костных метастазах РМЖ.

Трудности диагностики неопухолевых заболеваний, мимикрирующих метастазов, а также ошибки интерпретации данных стандартного обследования при наблюдении больных РМЖ могут кардинально влиять на лечебную тактику и приводить к необоснованной смене лекарственной терапии [3]. Визуализация рака все больше переходит из морфологической в молекулярную. В литературе увеличивается количество публикаций, посвященных позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), которая имеет более высокую чувствительность и специфичность при стадировании опухолевых процессов в сравнении с другими методами визуализации [4]. С внедрением в практику ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) появилась возможность неинвазивного определения биологических характеристик опухоли [3].

Особенности применения ^{18}F -фторэстрадиола в клинической практике

С.М. Venema и соавт. [5] в своей публикации отмечают, что биораспределение ^{18}F -фторэстрадиола (^{18}F -ФЭС) зависит от наличия функциональных рецепторов эстрогена (РЭ) в нормальной и опухолевой тканях.

Метаболизм ^{18}F -ФЭС аналогичен таковому других эстрогенов. Физиологическое биораспределение ^{18}F -ФЭС у человека и мелких млекопитающих аналогично таковому для эстрадиола: радиотрейсер сначала накапливается в печени, метаболизируется в полярные конъюгаты (сульфаты и глюкуронид) и выводится с желчью. Из-за энтерогепатической циркуляции основной путь выведения эстрогенов – через мочу, и только 7 % РФЛП выводится с калом.

^{18}F -ФЭС вводится в виде болюса. После инъекции пациенты должны пройти сканирование в течение 120 мин, но не ранее чем через 20 мин, так как концентрация ^{18}F -ФЭС в крови достигает пика через 10–20 мин и остается довольно постоянной в диапазоне от 20 до 120 мин [6]. В среднем исследование выполняется через 60 ± 10 мин после введения РФЛП. Пациентам разрешено разговаривать и двигаться, нет необходимости голодать перед сканированием. Для снижения радиационной нагрузки и предотвращения возникновения артефактов из-за высокой фоновой радиоактивности РФЛП в моче пациенту следует выпить 1 л воды перед процедурой и 0,5 л после инъекции РФЛП. С.М. Venema и соавт. [5] в своей публикации отмечают, что доза вводимой активности зависит от характеристик ПЭТ-камеры и массы тела пациента, но обычно составляет в среднем 200 МБк. Так, в исследовании, проведенном С. Liu и соавт., средняя доза вводимой активности составила 222 МБк [7]. V. Seenu и соавт. сообщают, что средняя доза вводимой активности ^{18}F -ФЭС составляла в среднем 185 МБк [8].

^{18}F -ФЭС является липофильным веществом, поэтому у пациентов с повышенной жировой массой опухолевая ткань может иметь более низкий уровень накопления РФЛП [5].

L. Peterson и соавт. [9] сообщают, что уровень эстрадиола в менопаузе не повлиял на накопление ^{18}F -ФЭС у 82 пациенток с уровнем эстрадиола >30 пг/мл. По аналогии с эстрадиолом циркулирующий ^{18}F -ФЭС в основном адгезирован к одному из 2 белков плазмы: гликопротеид-связывающему гормону и альбумину. После инъекции примерно 45 % индикатора с высокой аффинностью и низкой скоростью связываются с гликопротеид-связывающим гормоном, и эта доля зависит от концентрации гликопротеида в плазме [10]. Антагонисты РЭ блокируют сайт связывания РЭ, вследствие

чего накопление РФЛП может быть затруднено. Лечение антагонистами РЭ (такими как фулвестрант) следует прекратить не менее чем за 5 нед до проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. Достаточно ли этого времени для полного устранения конкурентного связывания — неизвестно, особенно для фулвестранта, который имеет период полураспада 40 дней и как блокирует, так и разрушает РЭ. Следовательно, может быть необходим более длительный период без приема препаратов, что зачастую неосуществимо в клинической практике. В свою очередь, ингибиторы ароматазы не воздействуют на РЭ, поэтому их использование не влияет на накопление данного РФЛП [11]. Ожидается, что ингибиторы ароматазы могут даже увеличить накопление РФЛП в результате снижения уровня эстрогена в плазме крови.

Из-за высокого физиологического накопления радиотрейсера в печени ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС не является оптимальным методом визуализации для обнаружения метастазов данной локализации.

В анализе, включавшем данные 91 пациента, A.W.J.M. Glaudemans и соавт. [12] продемонстрировали, что поглощение ^{18}F -ФЭС в метастазах различается в зависимости от их локализации. Более низкое накопление РФЛП было обнаружено в легких и метастазах в головном мозге в сравнении с вторичным поражением костей или лимфатических узлов [12].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезна для диагностики злокачественных новообразований с высоким уровнем РЭ, таких как саркома стромы эндометрия [13], рак желудка [14] и рак предстательной железы [15], менингиомы [16].

M. Kumar и соавт. [17] рассматривали влияние мутации гена рецептора эстрогена альфа (*ESR1*) в аминокислотном остатке тирозина (Y) 537 и пришли к выводу о том, что потенциальная диагностическая ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС будет одинаково высокой для пациентов с активирующими мутациями *ESR1* и без них.

Сравнение ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и ^{18}F -фторэстрадиола

^{18}F -фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (^{18}F -ФДГ) является наиболее часто используемым радиотрейсером ПЭТ/КТ в рутинной клинической практике для диагностики, оценки распространенности и эффективности лечения, выявления прогрессирования и рецидивов онкологического заболевания [18–20]. При РМЖ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ применяется для выявления метастатического поражения и при подозрении на рецидив местно-распространенного рака [21–23]. Тем не менее ^{18}F -ФДГ не является туморотропным радиотрейсером, поэтому доброкачественные заболевания, а также реактивные изменения, связанные с инфекцией или воспалением, могут приводить к ложноположительному

накоплению ^{18}F -ФДГ, что затрудняет дифференциальную диагностику [24, 25].

C.M. Venema и соавт. проанализировали более 20 исследований с использованием ^{18}F -ФЭС и пришли к выводу о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС играет важную роль в процессе диагностического поиска у пациентов, которым уже были проведены рутинные методы визуализации, и когда биопсия подозрительного очага затруднительна [5], в частности в подгруппе пациентов с инвазивной лобулярной карциномой, которая из-за потери E-кадгерина распространяется более диффузным образом и потому плохо поддается обнаружению при стандартных методах исследования [26]. Накопление ^{18}F -ФДГ у пациентов при лобулярном типе РМЖ зачастую ниже, чем при протоковом и гормонально-отрицательном типе, что значительно снижает диагностическую точность данного метода [27]. Важным преимуществом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является то, что этот метод визуализации всего тела идеально подходит для оценки гетерогенной экспрессии РЭ как в первичной опухоли, так и при метастатическом поражении [28]. В 4 клинических испытаниях, проанализированных C.M. Venema и соавт., общая специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у РЭ-положительных пациентов составила 98 %, чувствительность — 84 % [5].

Существуют различные точки зрения на клиническую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Исследователи C. Liu и соавт. оценили влияние ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС на тактику ведения пациентов с первично диагностированным РЭ-положительным РМЖ. Всего было проанализировано 238 очагов поражения по данным ПЭТ/КТ у 19 пациентов с впервые диагностированным РЭ-положительным РМЖ, при этом очаговое патологическое накопление РФЛП отмечалось в 216 участках при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и в 197 участках при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Эти результаты соответствовали чувствительности 90,8 % для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС по сравнению с 82,8 % для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В данном исследовании применение ^{18}F -ФЭС в дополнение к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ изменило тактику у 26,3 % пациентов с впервые диагностированным РЭ-положительным РМЖ [7].

В свою очередь, S.Y. Chaе и соавт. провели исследование, включавшее данные 46 пациентов, у 45 из которых был подтвержден рецидив РМЖ, а у одного было диагностировано хроническое гранулематозное воспаление. В данной выборке 40 (89 %) пациентов были РЭ-положительными, 4 (9 %) — РЭ-отрицательными, и 1 (2 %) пациенту не проводился анализ рецепторного статуса. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС составляла 71,1 % (32/45), а чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — 80 % (36/45). У 1 пациента с доброкачественным поражением отсутствовало накопление ^{18}F -ФЭС при выявленной гиперфиксации

^{18}F -ФДГ в новообразовании. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у пациентов с РЭ-положительным РМЖ и рецидивом заболевания была сравнима с чувствительностью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или ниже нее, в зависимости от используемого порогового значения SUV_{max} [29]. Существует предположение, что РЭ-положительные, но ^{18}F -ФЭС-отрицательные опухоли могут представлять собой устойчивый к эндокринной терапии РМЖ [28, 30].

Также, G. Ugurluer и соавт. сообщают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезна для прогнозирования экспрессии РЭ у мужчин, больных РМЖ. Так, при исследовании группы из 148 женщин и 8 мужчин, обследованных с применением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, сообщалось об отсутствии существенного различия средних значений SUV_{max} для обоих полов [23].

V. Seenu и соавт. [8] отмечают, что диагностические результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в комплексе с данными иммуногистохимии (ИГХ) можно расценивать как «золотой стандарт». В этом исследовании при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС среднее значение SUV_{max} для РЭ-положительных опухолей составляло 4,75, тогда как для РЭ-отрицательных опухолей – 1,41. Авторы пришли к выводу о том, что опухоли с $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 1,8$ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС можно рассматривать как РЭ-положительные. Общая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС для обнаружения экспрессии РЭ составила 91,66 %.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом при эстроген-рецептор-положительном и эстроген-рецептор-отрицательном статусе

L. Evangelista и соавт. [31] в своем метаанализе сообщают о высокой корреляции между поглощением при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и экспрессией РЭ по данным ИГХ. Авторы обнаружили, что общее число пациентов с положительным уровнем накопления ^{18}F -ФЭС составило 72 и 63 % для SUV_{max} со значениями 2,0 и 1,5 соответственно. У 53 и 29 % пациентов уровень SUV_{max} составил $< 2,0$ и $< 1,5$ соответственно, что является отрицательным результатом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. При анализе различных исследований авторы обнаружили, что 68 % (36/53) и 55 % (16/29) пациентов с $\text{SUV}_{\text{max}} < 2,0$ и $\text{SUV}_{\text{max}} < 1,5$ не имели ответа на терапию, таким образом, данные значения расцениваются как истинно отрицательные. В других проанализированных авторами исследованиях сообщается, что у 49 % (35/72) и 36 % (23/63) пациентов с $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ и $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$ наблюдался хороший ответ на терапию, что считалось истинно положительным результатом.

Более того, анализ полученных данных показал, что пороговое значение SUV_{max} 2,0 имеет сопоставимую чувствительность для предсказания ответа на терапию в сравнении с пороговым значением $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$ (66,7 % против 63,9 %), однако специфичность для

значения $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$ оказалась ниже (62,1 % против 28,6 % соответственно) [31].

S. Y. Chae и соавт. провели исследование, в которое последовательно включили 47 пациентов с РЭ-положительным статусом и 33 пациента с РЭ-отрицательным статусом (по данным ИГХ). Всего было обследовано 90 пациентов. Из 47 пациентов с РЭ-положительным статусом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС была положительна у 36 человек, процентная корреляция ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС с данными ИГХ составила 76,6 %. У всех 38 пациентов с РЭ-отрицательным статусом был выявлен отрицательный результат ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. При количественном анализе исследователи получили медианные значения SUV_{max} 4,6 (2,1–7,9) для эстрогена.

Авторы подчеркивают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС позволяет неинвазивно оценить статус РЭ у пациентов с рецидивирующим или метастатическим РМЖ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС позволяет успешно диагностировать рецидивирующий или метастатический РЭ-положительный РМЖ и представляет собой альтернативу гистологическим тестам на РЭ [32].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом и опухоли матки

Существует 2 изоформы РЭ (альфа и бета), и, несмотря на то что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС имеет сродство к РЭ α в 6,3 раза больше по сравнению с РЭ β [33], гиперфиксацию РФЛП можно наблюдать и при патологии, обусловленной наличием РЭ β [34]. В нормальных условиях РЭ β присутствуют в незначительных количествах в яичниках, почках, головном мозге, костях, сердце, легких, слизистой оболочке кишечника, предстательной железе, иммунной системе и эндотелиальных клетках [35]. С. М. Venema и соавт. [5] сделали вывод о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезна в диагностике рака яичников при наличии неразрешенных вопросов после стандартного обследования, с чувствительностью 79 % и специфичностью 100 % для РЭ α -положительного статуса при диссеминированном процессе. Также, по мнению авторов, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может обосновать необходимость начала эндокринной терапии для пациентов при подтверждении РЭ α -положительного статуса опухоли [5]. В ряде публикаций ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС использовалась для обнаружения РЭ α у пациенток с карциномой эндометрия, а также с лейомиомой матки и распространенным лейомиоматозом [5]. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС можно применять и для дифференциальной диагностики между лейомиомой и саркомой матки [36]. В матке эстрогены стимулируют рост эндометрия, тогда как в яичниках РЭ важны для поддержания цепи обратной связи с гипофизом, и, как следствие, неспецифическое физиологическое накопление ^{18}F -ФЭС у женщин в менопаузе можно наблюдать в гипофизе, матке, яичниках и тканях молочной железы. Средний

SUV_{max} для накопления ^{18}F -ФЭС в матке составляет примерно 2,5 в миометрии и 4,0–6,0 в эндометрии [37]. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС можно использовать как обоснование для начала гормонального лечения РЭ у пациенток с саркомой матки и для мониторинга ответа на терапию, однако на данный момент требуются дополнительные исследования [38].

Sh. Yamada и соавт. в своей публикации отмечают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезна для неинвазивной оценки эффективности терапии препаратами прогестерона. Для пациенток с раком эндометрия ранней стадии, желающих сохранить фертильность, эффективным является лечение препаратами прогестерона. Однако повторное выскабливание эндометрия для оценки ответа на лечение может привести к бесплодию. Авторы представили 3 клинических наблюдения больных, которым были выполнены серии ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС до и после терапии препаратами прогестерона. Среднее значение SUV_{max} существенно снизилось у пациенток с полным ответом, тогда как у пациентки без положительного терапевтического результата, которая впоследствии перенесла гистерэктомию, отмечено лишь небольшое изменение средней величины SUV_{max} [39].

Гиперфиксация ^{18}F -фторэстрадиола при фиброзных изменениях в легких

Одним из важных этапов лечения больных с РМЖ является лучевая терапия. Проведение лучевой терапии может иметь побочные эффекты, которые во многом зависят от анатомической локализации и полученной дозы облучения [40]. Через несколько недель после лучевой терапии может развиваться фиброз как исход воспалительного процесса [41]. Поздняя фаза формирования фиброзных изменений обычно отмечается между 6 и 12 мес и может продолжаться до нескольких лет [42]. С.М. Venema и соавт. в своем исследовании обнаружили неспецифическое накопление ^{18}F -ФЭС у пациентов, которым проводилась лучевая терапия на область грудной клетки [43]. Поглощение ^{18}F -ФЭС считается РЭ-неспецифическим, и причина этого неопухолевого накопления еще полностью не выяснена, однако авторы утверждают, что оно, возможно, связано с фиброзом. Этот аспект неопухолевого накопления при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС ранее не описывался. Одной из возможных причин повышенного поглощения радиотрейсера является то, что РФЛП связывается с рецепторами РЭβ, которые активировались воспалительной реакцией.

И РЭβ, и РЭα играют роль в воспалении и фиброзе. Эстрогензависимая активация РЭα необходима для нормального развития дендритных клеток [44], большое количество дендритных клеток присутствует у пациентов с фиброзом легких [45]. Во время воспаления дендритные клетки активируются, чтобы

инициировать и координировать иммунный ответ. Также необходимо учитывать, что у пациентов с интерстициальной пневмонией и муковисцидозом экспрессия РЭβ выше, чем в здоровой легочной ткани [46, 47]. Дополнительно С.М. Venema и соавт. наблюдали фиброз или постлучевую воспалительную реакцию у большинства пациентов с повышенным фоновым накоплением ^{18}F -ФЭС. Фиброзные изменения на раннем этапе формирования могут быть не обнаружены при проведении компьютерной томографии. У 23 пациентов из 48 наблюдалось двустороннее повышенное накопление, которое выходило за пределы поля облучения [43]. Сообщалось, что лучевая терапия может обладать двусторонней токсичностью [48]. Это говорит о том, что повышенное накопление ^{18}F -ФЭС вне поля облучения может быть связано с отсроченной воспалительной реакцией, вызванной облучением.

Другое объяснение повышенного накопления в области облучения заключается в том, что лучевая терапия приводит к повреждению кровеносных сосудов, а соответственно, к возможной экстравазации ^{18}F -ФЭС. В доклиническом эксперименте на крысах лучевая терапия на область легких показала сосудистое повреждение сразу после облучения, что привело к увеличению проницаемости, периваскулярному отеку и ремоделированию сосудов [49]. В качестве компенсаторного механизма давление кровяного русла и скорость кровотока могут увеличиваться в сосудистой сети необлученной области. Эта ответная реакция может привести к повреждению сосудистого русла, которое не было затронуто при проведении лучевой терапии [50], и потенциально объяснить утечку индикатора в окружающие ткани. Хотя несвязанный ^{18}F -ФЭС может легко проникать в эндотелий, большая часть РФЛП аффилирована с глобулином, который связывает половые гормоны и в случае поврежденных сосудов также может вызвать экстравазацию, что объясняет повышенное накопление РФЛП у некоторых пациентов, получавших лучевую терапию [51].

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является неинвазивным исследованием, которое с высокой точностью позволяет оценить экспрессию РЭ при РМЖ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может конкурировать с рутинными методами исследования экспрессии РЭ *in vitro*, поскольку учитывает гетерогенную природу опухоли, а также позволяет оценить метастатические очаги, которые недоступны для биопсии. По мнению ряда авторов, $SUV_{max} > 2,0$ является пороговым значением, которое отражает перспективность планируемой гормональной терапии РЭ-положительных опухолей. ^{18}F -ФЭС-отрицательные опухоли могут представлять собой функционально устойчивый к эндокринной терапии РМЖ. Исследование также

может прогнозировать и контролировать ответ на эндокринную терапию, тем самым открывая путь к более индивидуализированному лечению в рамках персонализированной медицины. Стратегия, где ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является базовым исследованием для диагностики рецидива рака, может привести к изменениям в ведении пациентов и повлиять на результаты плани-

руемой терапии. Хотя ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС еще не применяется в больших масштабах, использование этого метода набирает обороты из-за необходимости более качественного подхода к лечению РМЖ. В этом контексте персонализированной медицины ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является многообещающим и перспективным методом исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- State of cancer care for the population of Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Radiology Research Center, 2020. 239 p.
- Vikhrova N.B., Odzharova A.A., Dolgushin M.B., Nevzorov D.I. ^{18}F -fluoroestradiol PET/CT in differential diagnosis of lung lesions in breast cancer patients: case reports. *Sib J Oncol* 2018;17(5):111–8. DOI: 0.21294/1814-4861-2018-17-5-111-118.
- Avril S., Muzic R.F., Plecha Jr.D. et al. ^{18}F -FDG PET/CT for monitoring of treatment response in breast cancer. *J Nucl Med* 2016;57(Suppl 1):34S–39S. DOI: 10.2967/jnumed.115.157875.
- Venema C.M., Apollonio G., Hospers G.A. et al. Recommendations and technical aspects of $^{16\alpha}$ - ^{18}F Fluoro- $^{17\beta}$ -Estradiol PET to image the estrogen receptor *in vivo*: The Groningen experience. *Clin Nucl Med* 2016;41(11):844–51. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001347.
- Mankoff D.A., Tewson T.J., Eary J.F. Analysis of blood clearance and labeled metabolites for the estrogen receptor tracer [F18]-16- α -fluoroestradiol. *Nucl Med Biol* 1997;24:341–8.
- Liu C., Gong C., Liu S. et al. ^{18}F -FES PET/CT influences the staging and management of patients with newly diagnosed estrogen receptor-positive breast cancer: A retrospective comparative study with ^{18}F -FDG PET/CT. *Oncologist* 2019;24(12):e1277–85. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0096.
- Seenu V., Sharma A., Kumar R. et al. Evaluation of estrogen expression of breast cancer using ^{18}F -FES PET/CT – A novel technique. *World J Nucl Med* 2020;19:233–9.
- Peterson L., Manohar P., Wu V. et al. ^{18}F -Fluoroestradiol (FES) and ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG) PET imaging in male breast cancer. *J Nucl Med* 2018;59(Suppl 1):54.
- Tewson T.J., Mankoff D.A., Peterson L.M. et al. Interactions of $^{16\alpha}$ - ^{18}F -fluoroestradiol (FES) with sex steroid binding protein (SBP). *Nucl Med Biol* 1999;26:905–13.
- Linden H.M., Kurland B.F., Peterson L.M. et al. Fluoroestradiol positron emission tomography reveals differences in pharmacodynamics of aromataseinhibitors, tamoxifen, and fulvestrant in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:4799–805.
- Nienhuis H.H., van Kruchten M., Glaudemans A.W.J.M. et al. FES PET/CT analysis to evaluate the impact of localization of breast cancer metastases on ER expression. *J Clin Oncol* 2015;33:527.
- Van Kruchten M., Hospers G.A., Glaudemans A.W. et al. Positron emission tomography imaging of oestrogen receptor-expression in endometrial stromal sarcoma supports oestrogen receptor-targeted therapy: case report and review of the literature. *Eur J Cancer* 2013;49:3850–5.
- Yi J.H., Do I.G., Jang J. et al. Anti-tumor efficacy of fulvestrant in estrogen receptor positive gastric cancer. *Sci Rep* 2014;4:7592.
- Di Zazzo E., Galasso G., Giovannelli P. et al. Prostate cancer stem cells: the role of androgen and estrogen receptors. *Oncotarget* 2016;7:193–208.
- Moresco R.M., Scheithauer B.W., Lucignani G. et al. Oestrogen receptors in meningiomas: a correlative PET and immunohistochemical study. *Nucl Med Commun* 1997;18:606–15.
- Kumar M., Salem K., Michel C. et al. ^{18}F -Fluoroestradiol PET imaging of activating estrogen receptor- α mutations in breast cancer. *J Nucl Med* 2019;60(9):1247–52. DOI: 10.2967/jnumed.118.224667.
- Riedl C.C., Pinker K., Ulaner G.A. et al. Comparison of FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT for monitoring therapy response in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1428–37. DOI: 10.1007/s00259-017-3703-7.
- Kitajima K., Miyoshi Y. Present and future role of FDG-PET/CT imaging in the management of breast cancer. *Jpn J Radiol* 2016;34:167–80. DOI: 10.1007/s11604-015-0516-0.
- Segaert I., Mottaghy F., Ceyskens S. et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast J* 2010;16:617–24. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2010.00987.x.
- Nakai T., Okuyama C., Kubota T. et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1253–8.
- Sun Z., Yi Y.L., Liu Y. et al. Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:672–6.
- Ugurluer G., Kibar M., Yavuz S. et al. False positive ^{18}F -FDG uptake in mediastinal lymph nodes detected with positron emission tomography in breast cancer: A case report. *Case Rep Med* 2013;2013:459753.
- Ataergin S., Arslan N., Ozet A. et al. Abnormal ^{18}F -FDG uptake detected with positron emission tomography in a patient with breast cancer: A case of sarcoidosis and review of the literature. *Case Rep Med* 2009;2009:785047.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3069–103.
- Porter A.J., Evans E.B., Foxcroft L.M. et al. Mammographic and ultrasound features of invasive lobular carcinoma of the breast. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58:1–10.
- Groheux D., Majdoub M., Tixier F. et al. Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different ^{18}F FDG PET/CT volumetric and heterogeneity features in stage II/III breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1682–91.
- Van Kruchten M., de Vries E.G., Brown M. et al. PET imaging of estrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol* 2013;14:e465–75.
- Chae S.Y., Son H.J., Lee D.Y. et al. Comparison of diagnostic sensitivity of ^{18}F fluoroestradiol and ^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for breast cancer recurrence in patients with a history of estrogen receptor-positive primary

- breast cancer. *EJNMMI Res* 2020;10:54. DOI: 10.1186/s13550-020-00643-z.
30. Liao G.J., Clark A.S., Schubert E.K. et al. ^{18}F -fluoroestradiol PET: Current status and potential future clinical applications. *J Nucl Med* 2016;57:1269–75.
 31. Evangelista L., Vittoria Dieci M., Guarneri V., Franco Conte P. ^{18}F -Fluoroestradiol positron emission tomography in breast cancer patients: Systematic review of the literature & meta-analysis. *Curr Radiopharmaceuticals* 2016;9:244. DOI: 10.2174/1874471009666161019144950.
 32. Chae S.Y., Ahn S.H., Kim S.B. et al. Diagnostic accuracy and safety of 16α - ^{18}F fluoro-17 β -oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):546–55. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7.
 33. Seimbille Y., Rousseau J., Benard F. et al. ^{18}F -labeled difluoroestradiols: preparation and preclinical evaluation as estrogen receptor-binding radiopharmaceuticals. *Steroids* 2002;67:765–75.
 34. Van Kruchten M., de Vries E.F., Arts H.J. et al. Assessment of estrogen receptor expression in epithelial ovarian cancer patients using 16α - ^{18}F fluoro-17 β -estradiol PET/CT. *J Nucl Med* 2015;56:50–5.
 35. Couse J.F., Lindzey J., Grandien K. et al. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor- α (ER α) and estrogen receptor- β (ER β) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ER α -knockout mouse. *Endocrinology* 1997;138:4613–21.
 36. Zhao Z., Yoshida Y., Kurokawa T. et al. ^{18}F -FES and ^{18}F -FDG PET for differential diagnosis and quantitative evaluation of mesenchymal uterine tumors: correlation with immunohistochemical analysis. *J Nucl Med* 2013;54:499–506.
 37. Tsuchida T., Okazawa H., Mori T. et al. *In vivo* imaging of estrogen receptor concentration in the endometrium and myometrium using FES PET – influence of menstrual cycle and endogenous estrogen level. *Nucl Med Biol* 2007;34:205–10.
 38. Van Kruchten M., Hospers G.A., Glaudemans A.W. et al. Positron emission tomography imaging of oestrogen receptor-expression in endometrial stromal sarcoma supports oestrogen receptor-targeted therapy: case report and review of the literature. *Eur J Cancer* 2013;49:3850–5.
 39. Yamada Sh., Tsuyoshi H., Tsujikawa T. et al. Predictive value of 16α - ^{18}F fluoro-17 β -Estradiol PET as a biomarker of progestin therapy resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and low-grade endometrial cancer. *Clin Nuclear Med* 2019;44(7):574–5. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002612.
 40. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-years follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;11:1086–94.
 41. Choi Y.W., Munden R.F., Erasmus J.J. et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 2004;24:985–97.
 42. Barnett G.C., West C.M., Dunning A.M. et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009;9:134–42.
 43. Venema C.M., de Vries E.F.J., van der Veen S.J. et al. Enhanced pulmonary uptake on ^{18}F -FES-PET/CT scans after irradiation of the thoracic area: related to fibrosis? *EJNMMI Res* 2019;9(1):82. DOI: 10.1186/s13550-019-0549-y.
 44. Douin-Echinard V., Laffont S., Seillet C. et al. Estrogen receptor α , but not β , is required for optimal dendritic cell differentiation and CD40-induced cytokine production. *J Immunol* 2008;180:3661–9.
 45. Lammertyn E.J., Vandermeulen E., Bellon H. et al. End-stage cystic fibrosis lung disease is characterised by a diverse inflammatory pattern: an immunohistochemical analysis. *Respir Res* 2017;18:10.
 46. Chotirmall S.J., Greene M.C., Oglesby I.K. et al. 17 β estradiol inhibits IL-8 in cystic fibrosis by upregulating secretory leucoprotease inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:62–72.
 47. Taniuchi S., Fujishima F., Miki Y. et al. Tissue concentrations of estrogens and aromatase immunolocalization in interstitial pneumonia of human lung. *Mol Cell Endocrinol* 2014;392:136–43.
 48. Cohen Y., Gellei B., Robinson E. Bilateral radiation pneumonitis after unilateral lung and mediastinal irradiation. *Radiol Clin Biol* 1974;43:465–71.
 49. Van der Veen S.J., Faber H., Ghobadi G. et al. Decreasing irradiated rat lung volume changes dose-limiting toxicity from early to late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:163–71.
 50. Ghobadi G., Bartelds B., van der Veen S.J. et al. Lung irradiation induces pulmonary vascular remodelling resembling pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2012;67:334–41.
 51. Yang Z., Sun Y., Yao Z. et al. Increased [^{18}F]fluoroestradiol uptake in radiation pneumonia. *Ann Nucl Med* 2013;27:931–4.

Вклад авторов

А.В. Парнас: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.И. Пронин, Н.А. Мещерякова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 З.Х. Камолова: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования;
 В.С. Ильяков, А.И. Михайлов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.V. Parnas: writing the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;
 A.I. Pronin, N.A. Meshcheryakova: development of research design, review of publications on the theme of the article, analysis of the data obtained;
 Z.Kh. Kamolova: review of publications on the theme of the article, development of research design;
 V.S. Ilyakov, A.I. Mikhaylov: development of research design, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Парнас / A.V. Parnas: <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>
 А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>
 В.С. Ильяков / V.S. Ilyakov: <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>
 Н.А. Мещерякова / N.A. Meshcheryakova: <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>
 З.Х. Камолова / Z.H. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-4376-3978>
 А.И. Михайлов / A.I. Mikhaylov: <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.01.2021. **Принята к публикации:** 01.03.2021.

Article submitted: 27.01.2021. **Accepted for publication:** 01.03.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34



Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге

Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, С.М. Шарашенидзе¹, С.Н. Керимова¹, В.В. Клименко¹, А.Ю. Малыгин¹, Г.А. Дашян¹, Р.М. Палтуев¹, В.В. Семиглазов^{1,3}, П.В. Криворотко^{1,2}, С.Н. Новиков¹, В.Ф. Семиглазов^{1,2}

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

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

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

Контакты: Татьяна Юрьевна Семиглазова tsemiglazova@mail.ru

В статье рассматриваются современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы (HER2+ РМЖ) с метастазами в головном мозге (МГМ).

Пациенты с HER2+ РМЖ с МГМ подлежат мультидисциплинарному, комплексному и биологически направленному лечению: с привлечением нейрохирурга и радиотерапевта для решения вопроса о локальном лечении МГМ, а также химиотерапевта для решения вопроса о системной лекарственной терапии. Локальное лечение больных HER2+ РМЖ с МГМ включает хирургическое лечение и/или лучевую терапию. Применение же таргетной анти-HER2 терапии меняет «биологию» заболевания с агрессивной на вялотекущую (индолентную). В проспективном исследовании KAMILLA была впервые продемонстрирована клинически значимая противоопухолевая активность трастузумаба эмтанзина как у больных HER2+ РМЖ с МГМ, ранее получавших лучевую терапию, так и у пациентов без лучевой терапии в анамнезе, что позволяет предполагать обоснованность дальнейшего применения трастузумаба эмтанзина у данной категории больных. Противоопухолевая активность трастузумаба эмтанзина у больных HER2+ РМЖ с МГМ была подтверждена и на доклинических моделях. Несмотря на схожий характер распределения препарата в тканях, трастузумаб эмтанзин, в отличие от трастузумаба, значительно замедлял рост метастазов, вызывая индукцию апоптоза в моделях HER2+ РМЖ с МГМ у мышей.

Ключевые слова: HER2+ рак молочной железы, метастазы в головном мозге, T-DM1, трастузумаб эмтанзин, анти-HER2 терапия

Для цитирования: Семиглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Керимова С.Н. и др. и др. Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):27–34. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34.

Current approaches to the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases

T. Yu. Semiglazova^{1,2}, S. M. Sharashenidze¹, S. N. Kerimova¹, V. V. Klimenko¹, A. Yu. Malygin¹, G. A. Dashyan¹, R. M. Paltuev¹, V. V. Semiglazov^{1,3}, P. V. Krivorotko^{1,2}, S. N. Novikov¹, V. F. Semiglazov^{1,2}

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

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

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

Contacts: Tatyana Yuryevna Semiglazova tsemiglazova@mail.ru

The article discusses modern approaches in the treatment of HER2-positive breast cancer (BC) with brain metastases (BM).

The patients are subject to multidisciplinary, comprehensive and biologically – oriented treatment, with the involvement of a neurosurgeon and a radiation therapist to make a decision considering local treatment of BM, as well as a clinical oncologist to choose systemic drug therapy. Local treatment of HER2+ BC with BM patients includes surgical treatment and/or radiotherapy. Use of targeted anti-HER2 therapy changes “biology” of the disease from aggressive to indolent.

In the prospective KAMILLA trial, clinically significant antitumor activity of trastuzumab emtansine was found for the first time both in patients with HER2+ BC with BM, who were previously treated with radiotherapy, and without radiotherapy in the anamnesis, which suggests the validity of further use of trastuzumab emtansine in this category of patients.

The antitumor activity of trastuzumab emtansine in patients with HER2+ BC with BM was also confirmed in pre-clinical models. Despite the similar drug distribution in the tissues, trastuzumab emtansine, in contrast to trastuzumab, significantly slowed the growth of metastases, causing the induction of apoptosis in HER2+ BC models with BM in mice.

Key words: HER2-positive breast cancer, brain metastases, T-DM1, trastuzumab emtansine, anti-HER2 therapy

For citation: Semiglazova T.Yu., Sharashenidze S.M., Kerimova S.N. et al. Current approaches to the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(1):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой причиной метастатического поражения головного мозга (МГМ) после рака легких [1]. Риск развития МГМ при РМЖ, по данным разных исследований, достигает 10–30 % [1, 2]. Обращает на себя внимание тот факт, что МГМ ассоциировано с агрессивным течением заболевания (однолетняя выживаемость больных не превышает 20 %) [3]. Главными факторами риска развития МГМ являются молодой возраст больных (до 40 лет), наличие активных экстракраниальных метастазов, распространенная стадия заболевания, HER2+ и трижды негативный молекулярно-биологические подтипы РМЖ, наличие герминальной мутации в генах *BRCA1/2* и низкая степень дифференцировки опухоли [4–6].

В сравнении с другими подтипами РМЖ при HER2+ метастатическом РМЖ (мРМЖ) значительно чаще наблюдается МГМ (до 50 %, согласно данным аутопсии), которое примерно в 10 % случаев является бессимптомным и не диагностируется прижизненно [7, 8]. Согласно ретроспективному анализу данных 4 118 больных РМЖ с МГМ, медиана общей выживаемости (ОВ) при HER2+ мРМЖ была выше, чем при других биологических подтипах РМЖ. Медиана ОВ при истинном HER2+ РМЖ составляла 13,1 мес, при трижды позитивном – 18,9 мес, при трижды негативном – 4,4 мес и при гормоноположительном HER2–РМЖ – 7,1 мес [9].

Риск поражения центральной нервной системы (ЦНС) у больных РМЖ значительно варьирует в зависимости от стадии заболевания. Среди пациентов с ранней стадией РМЖ менее чем у 3 % развивается МГМ [10, 11], а симптоматически проявляющееся МГМ диагностируется у 10–16 % пациентов с мРМЖ [10, 12].

Причина интракраниального прогрессирования заключается в том, что метастатические клетки инфильтрируют ткань мозга сквозь эндотелиальные клетки вследствие высокой тропности HER2+ мРМЖ к метастазированию в ЦНС (теория «почвы и зерна»), не разрушая гематоэнцефалический барьер [13]. При этом в лечении больных HER2+ РМЖ с МГМ важно отметить следующее:

- наличие МГМ означает, что гематоэнцефалический барьер утратил способность в полной мере выполнять барьерную функцию и стал более проницаем [14–18];
- имеющиеся в настоящее время сведения об ограниченной интракраниальной активности таргетных анти-HER2 препаратов, которые достигают ЦНС в субоптимальных дозах;
- больные HER2+ РМЖ с МГМ подлежат мультидисциплинарному, комплексному и биологически направленному лечению: с привлечением нейрохирурга и радиотерапевта для решения вопроса о локальном лечении МГМ и химиотерапевта для решения вопроса о системной лекарственной терапии.

Локальные методы лечения

Ключевым в лечении больных с МГМ является мультидисциплинарный подход с привлечением различных специалистов: радиотерапевта и нейрохирурга для решения вопроса о локальном лечении, химиотерапевта для решения вопроса о проведении системной лекарственной терапии [19, 20].

Тактика лечения пациентов с РМЖ с МГМ определяется с учетом следующих наиболее значимых факторов: размера, локализации МГМ и количества метастазов; общего соматического статуса; возраста

и коморбидности пациента; наличия экстракраниальных метастазов (висцерального криза) и контроля над ними; неврологической симптоматики; резервов для дальнейшего лечения (см. рисунок).

Локальное лечение больных с МГМ может включать хирургическое лечение, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и/или радиохирургическое лечение (РХЛ) [19, 21, 22].

Хирургический метод лечения наиболее часто применяется при удовлетворительном соматическом статусе пациента и наличии нескольких очагов или крупных очагов (≥ 3 см) в головном мозге (ГМ), сопровождающихся неврологической симптоматикой. Для улучшения контроля над интракраниальными очагами после хирургического лечения может проводиться ОВГМ или стереотаксическая лучевая терапия.

В исследовании R.A. Patchell и соавт. у пациентов с единичным МГМ послеоперационное ОВГМ снижало риск рецидива как в области первичного хирургического лечения (10 % против 46 %, $p < 0,001$), так и в остальной части ГМ (14 % против 37 %, $p < 0,01$) по сравнению с только хирургическим лечением [23]. Однако ОВ была сопоставима в группе ОВГМ и контрольной группе. Кроме того, при применении ОВГМ возникали нейрокогнитивные побочные эффекты и отмечалось снижение качества жизни пациентов.

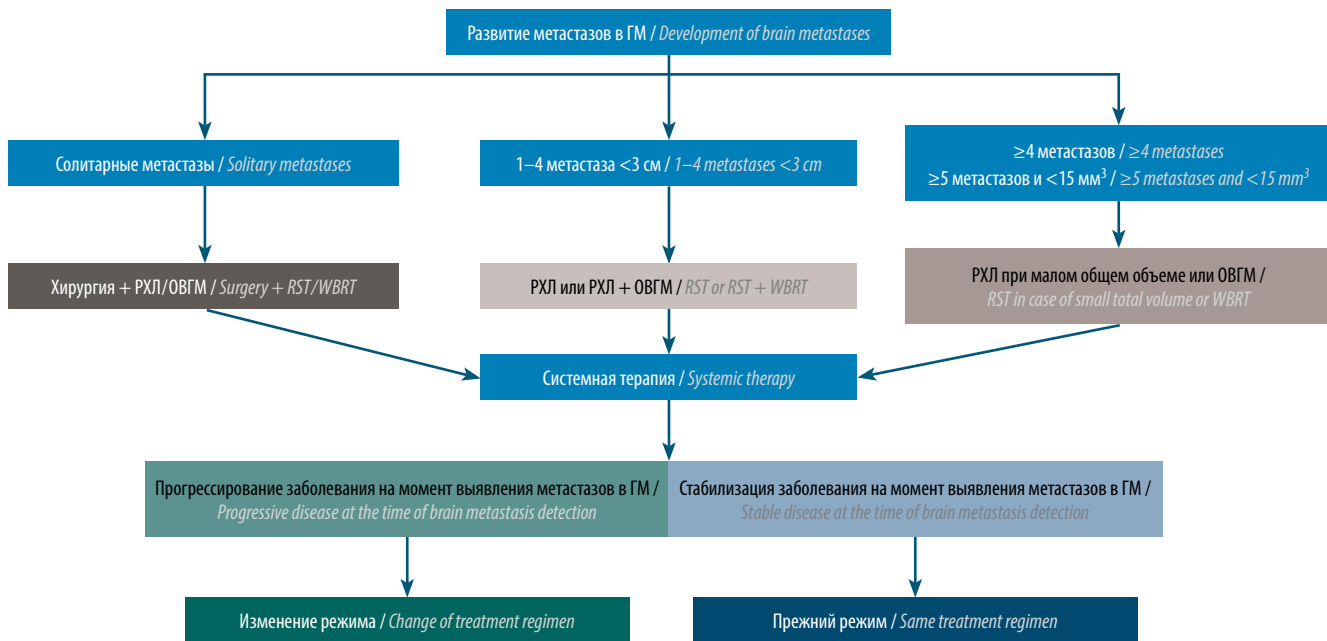
Согласно исследованию EORTC 22952–26001, ОВГМ в объеме 30 Гр/10 фракций, проведенное в течение 6 нед после операции, снижало риск рецидива в ГМ в последующие 2 года в области первичного хирур-

гического лечения (27 % против 59 %, $p < 0,001$), а также риск развития новых очагов (23 % против 42 %, $p = 0,008$) [24].

С целью снижения неврологической токсичности, ассоциированной с ОВГМ, все чаще предпочтение отдается послеоперационному РХЛ. Согласно рандомизированному исследованию P.D. Brown и соавт., ОВГМ после хирургической резекции было ассоциировано с более частым снижением когнитивных функций, чем РХЛ (85 % против 52 %, $p < 0,00031$), при отсутствии значимого различия в ОВ [25], что подтверждает целесообразность выполнения РХЛ после хирургического лечения, а не ОВГМ.

Для пациентов, имеющих несколько очагов МГМ и не являющихся кандидатами для хирургического лечения, обсуждается выполнение РХЛ. Некоторые эксперты рекомендуют проведение ОВГМ после РХЛ для снижения риска рецидивов. Так, в исследовании Н. Аоуата и соавт. было продемонстрировано снижение риска развития однолетнего рецидива в группе ОВГМ + РХЛ по сравнению с группой пациентов, которым выполнялось только РХЛ (48,6 % против 76,4 %, $p < 0,001$), но и более частое снижение нейрокогнитивных функций (39 % против 26 %, $p = 0,21$) [26].

Согласно ретроспективному исследованию японских коллег, РХЛ может безопасно (без увеличения токсичности) применяться у пациентов с наличием до 10 очагов МГМ [27]. У больных с 2–4 метастазами и с 5–10 метастазами в ГМ показатели ОВ были сопоставимы (10,8 мес в обеих группах), однако риск лептоменингеального распространения был значимо выше



Метастазы в головном мозге при HER2+ раке молочной железы: адаптированный алгоритм лечения. ОВГМ – облучение всего головного мозга; РХЛ – радиохирургическое лечение [20]

Brain metastases in patients with HER2+ breast cancer: adapted treatment algorithm. WBRT – whole brain radiotherapy; RST – radiosurgical treatment [20]

в группе больных с 5–10 метастазами (22 % против 13 %). В исследовании E. L. Chang и соавт. было показано более частое ухудшение когнитивных функций среди пациентов после РХЛ + ОВГМ по сравнению с только РХЛ (52 % против 24 %) [28]. Согласно данным метаанализа, сравнивавшего рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности применения РХЛ, ОВГМ и комбинации обоих методов у больных с ограниченным числом очагов МГМ, было показано улучшение локального контроля при ОВГМ при отсутствии преимущества в ОВ [29]. Также было отмечено увеличение частоты развития нейрокогнитивных нарушений. Был сделан вывод о том, что РХЛ является стандартом лечения при ограниченном числе очагов МГМ при условии регулярной визуализации ГМ при помощи лучевых методов диагностики с целью раннего выявления рецидива заболевания.

У пациентов с плохим прогнозом заболевания при невозможности выполнения РХЛ и при наличии лептоменингеальных метастазов предпочтительным является ОВГМ [30]. ОВГМ необходимо применять ограниченно у больных с неврологической симптоматикой при необходимости срочного купирования симптомов.

По результатам крупного рандомизированного исследования, включавшего сведения о 518 пациентах, которым проводилось стандартное ОВГМ и ОВГМ за исключением гиппокампа, были отмечены значительное снижение риска развития когнитивных нарушений ($p = 0,02$) и отсутствие различий в частоте прогрессирования заболевания [31, 32]. Учитывая то, что гиппокамп является основной структурой ГМ, ответственной за формирование памяти, данный результат свидетельствует в пользу проведения ОВГМ без гиппокампа перед стандартным ОВГМ.

Системная терапия

Обязательным компонентом терапии при HER2+ РМЖ является таргетная анти-HER2 терапия [33]. Пациентам с благоприятным прогнозом (ECOG 0–1, возраст <65 лет, контролируемая первичная опухоль и контролируемые экстракраниальные метастазы или их отсутствие) при прогрессировании заболевания только в ГМ показано продолжение таргетной терапии в комбинации с локальными методами лечения: хирургическое, если это технически возможно, послеоперационное РХЛ или ОВГМ. При прогрессировании экстракраниальных очагов (висцеральном кризе) рассматриваются несколько линий системной терапии. У пациентов с HER2+ РМЖ с МГМ применение системной лекарственной терапии способствует отсрочке ОВГМ и развития неврологической симптоматики [19, 20].

Для выбора системной терапии при экстракраниальном прогрессировании рекомендуется следовать алгоритмам лечения распространенного РМЖ.

С другой стороны, при стабилизации экстракраниальных очагов смена лекарственной терапии не проводится, согласно рекомендациям международных онкологических сообществ: Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), Международного консенсуса по распространенному РМЖ (ABC), Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Российского общества онкомаммологов [34–36]. В отличие от других подтипов РМЖ, при HER+ РМЖ часто наблюдается прогрессирование интракраниальных очагов при стабилизации экстракраниальных.

У пациентов с HER2+ РМЖ с положительным гормональным статусом возможно применение комбинации гормонотерапии с таргетной терапией при отсутствии висцерального криза.

Пациентов с HER2+ РМЖ и отрицательным статусом рецепторов эстрогенов следует стратифицировать на 2 группы: ранее получавших анти-HER2 терапию (трастузумабом) и не получавших анти-HER2 терапию.

В соответствии с российскими и международными рекомендациями для пациентов, предварительно леченных трастузумабом с пертузумабом или без него по поводу раннего рака, в том случае, если после окончания лечения прошло >1 года, в 1-й линии используется комбинация трастузумаба, таксанов и пертузумаба. Эта же тактика применима к пациентам с *de novo* HER2+ мРМЖ. Результаты III фазы клинического исследования CLEOPATRA, которое включало сведения о 808 пациентах с HER2 + мРМЖ, показали увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел по сравнению с группой трастузумаб + доцетаксел + плацебо (18,5 мес против 12,4 мес, $p < 0,001$) и увеличение медианы ОВ (57,1 мес против 40,8 мес соответственно, $p < 0,001$) [37]. При апостериорном анализе было отмечено увеличение времени до развития МГМ в группе пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел по сравнению с контрольной: 15 мес против 11,9 мес соответственно [38].

У пациентов, имеющих прогрессирование заболевания на фоне (нео)адьювантной терапии трастузумабом с пертузумабом или без него либо в течение 6 мес после ее окончания, а также у пациентов с прогрессирующей как минимум на одной линии трастузумаб-содержащей терапии, проводимой в связи с метастатическим заболеванием, рекомендуется проведение 2-й линии терапии препаратом трастузумаб эмтанзин (Т-DM1). Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат моноклонального антитела к рецептору HER2 трастузумаба и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера [39], что облегчает внутриклеточную доставку DM1 в HER2-гиперэкспрессирующие опухолевые клетки. При

проникновении препарата в клетку происходит ингибирование полимеризации микротрубочек и опухолевая клетка гибнет.

KAMILLA (NCT01702571) – продолжающееся международное открытое проспективное исследование III фазы, включающее 2 182 пациента с распространенным или метастатическим HER2+ РМЖ, по поводу которого ранее проводилось лечение [40]. Дизайном исследования KAMILLA не было предусмотрено изучение активности Т-DM1 отдельно в популяции пациентов с МГМ, однако проведенный авторами апостериорный анализ позволил выявить ряд интересных наблюдений.

Число пациентов с HER2+ РМЖ с исходным МГМ составило 398 человек. Среди пациентов с измеримыми очагами МГМ ($n = 126$) у 3 больных наблюдался полный ответ, у 24 – частичный ответ, и частота наилучших общих ответов достигала 21,4 %. У 42,9 % пациентов было достигнуто уменьшение суммы наибольших диаметров очагов МГМ на 30 % и более. Среди 67 пациентов, которым до включения в исследование не проводилась лучевая терапия по поводу МГМ, в 49,3 % случаев достигнуто снижение суммы наибольших диаметров очагов МГМ на 30 % и более. При этом уменьшение размеров очагов МГМ сопровождалось снижением выраженности неврологической симптоматики. Медиана ОВ достигала 18,9 мес в группе пациентов с исходным МГМ и 30 мес у больных без исходного МГМ, медиана ВБП составила 5,5 мес против 7,7 мес соответственно.

Кроме того, у 269 пациентов наблюдалось появление новых очагов в ГМ во время лечения Т-DM1, включая 28,9 % пациентов с исходным МГМ и 9,6 % больных без исходного МГМ. Согласно дизайну исследования, продолжение лечения Т-DM1 было возможно при контролируемых экстракраниальных очагах и возникновении новых очагов в ГМ, которые могли быть подвергнуты хирургическому и/или лучевым методам лечения. Всего 69 пациентов продолжили лечение Т-DM1 после прогрессирования в ГМ: 40 исходно с МГМ и 29 – без. Медиана длительности терапии Т-DM1 составила 8,8 (0–37) мес у пациентов с МГМ исходно и 6,2 (1–28) мес у пациентов без МГМ исходно. Медиана ВБП от момента начала терапии Т-DM1 у 69 пациентов с прогрессированием процесса в ГМ составила 10,9 мес (95 % доверительный интервал 8,2–12,9). Насколько нам известно, это первое описательное сообщение исходов у участников клинических исследований, которые продолжали получать терапию Т-DM1 после изолированного прогрессирования со стороны ЦНС.

Противоопухолевая активность Т-DM1 при HER2+ РМЖ с МГМ подтверждалась и на доклинических моделях. Несмотря на схожий характер распределения препарата в тканях, Т-DM1, в отличие от трастузума-

ба, значительно замедлял рост метастазов, вызывая индукцию апоптоза в моделях HER2+ РМЖ с МГМ у мышей [41].

EMILIA (NCT00829166) – рандомизированное международное исследование III фазы, сравнивавшее эффективность трастузумаба эмтанзина и лапатиниба в комбинации с капецитабином у больных с HER2+ местно-распространенным или метастатическим РМЖ, ранее получавших лечение трастузумабом и таксанами. Медиана ВБП достигала 9,6 мес в группе Т-DM1 против 6,4 мес в группе лапатиниба с капецитабином ($p < 0,001$), а медиана ОВ пересекла границу эффективности (30,9 мес против 25,1 мес, $p < 0,001$) [42]. Частота объективных ответов также была выше в группе Т-DM1 (43,6 % против 30,8 %, $p < 0,001$); результаты по всем вторичным конечным точкам также показали преимущество Т-DM1.

При ретроспективном эксплоративном анализе у 95 пациентов с исходным МГМ частота прогрессирования процесса в ГМ была одинакова для обоих режимов: у 10 (22,2 %) из 45 больных в группе Т-DM1 и у 8 (16 %) из 50 пациентов в группе лапатиниба с капецитабином [43]. Медиана ОВ у больных с исходными метастазами в ЦНС была значительно выше в группе Т-DM1, чем в группе лапатиниба с капецитабином, достигая 26,8 и 12,9 мес соответственно ($p = 0,008$), однако ВБП была сопоставима в обеих группах: 5,9 и 5,7 мес соответственно ($p = 1,000$).

Согласно результатам многоцентрового ретроспективного исследования в Италии, которое включало сведения о 53 пациентах с HER2+ РМЖ с МГМ, получавших лечение Т-DM1, у 2 (3,8 %) больных был достигнут полный ответ, у 11 (20,7 %) отмечался частичный ответ и у 16 (30,1 %) пациентов – стабилизация заболевания [44]. При медиане наблюдения 16 мес медиана ВБП достигала 7 мес, медиана ОВ – 14 мес.

В другом многоцентровом исследовании, проведенном во Франции, включавшем 39 пациентов с МГМ при лечении Т-DM1 с медианой наблюдения 8,1 мес, частота общих ответов составила 59 % (частичный ответ – у 17 (44 %) пациентов, стабилизация заболевания – у 6 (15 %) пациентов) [45]. Медиана ВБП достигала 6,1 мес при однолетней и 2-летней ВБП 33 и 17 % соответственно.

В исследовании R. Bartsch и соавт., включавшем 10 больных HER2+ РМЖ с МГМ, общий ответ со стороны ЦНС достигал 50 % (у 3 пациентов – частичный ответ, у 2 – стабилизация заболевания) [46]. При медиане наблюдения 8,5 мес медиана выживаемости без интракраниального прогрессирования достигала 5 мес, а медиана ОВ не была достигнута. Таким образом, ретроспективные данные, полученные в ходе клинической практики, подтверждают сведения клинических исследований об эффективности Т-DM1 у больных HER2+ РМЖ с МГМ.

Заключение

1. Анти-HER2 терапия позволила значительно улучшить прогноз заболевания у пациентов с HER2+ мРМЖ [47, 48]. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в лечении HER2+ мРМЖ, высокую актуальность сохраняет проблема помощи пациентам с МГМ, так как метастазы в ГМ при HER2+ РМЖ остаются главной причиной смертности в этой группе пациентов. Сочетание локальных методов лечения с системной биологически направленной анти-HER2 терапией позволяет достичь наилучшего контроля над заболеванием.
2. На основании первоначальных публикаций были высказаны предположения о низкой или отсутствующей активности трастузумаба в отношении МГМ в связи с его ограниченным проникновением через гематоэнцефалический барьер [15]. Поэтому многие исследования у больных HER2+ мРМЖ с МГМ были в основном посвящены низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназ: лапатинибу и ряду новых перспективных малых молекул [49–56].
3. В исследовании EMILIA было продемонстрировано значительное увеличение ОВ при применении трастузумаба эмтанзина в сравнении с комбинацией лапатиниба и капецитабина. В проспективном ис-
 следовании KAMILLA отмечена клинически значимая противоопухолевая активность препарата как у пациентов, ранее получавших лучевую терапию, так и у пациентов без лучевой терапии в анамнезе, что позволяет предполагать активность препарата трастузумаба эмтанзина у больных HER2+ мРМЖ с МГМ и говорить об обоснованности его дальнейшего применения. Данные нескольких ретроспективных наблюдений реальной клинической практики также продемонстрировали ожидаемый профиль токсичности и эффективность трастузумаба эмтанзина при HER2+ РМЖ с МГМ, выражающаяся в увеличении показателей ОВ. Все вышеизложенное подтверждает несомненную эффективность и хорошую переносимость трастузумаба эмтанзина в лечении больных РМЖ с МГМ.
4. Больные HER2+ РМЖ с МГМ подлежат мультидисциплинарному, комплексному и биологически направленному лечению: с привлечением нейрохирурга и радиотерапевта для решения вопроса о локальном лечении МГМ и химиотерапевта для решения вопроса о системной анти-HER2 терапии, обязательно включающей все линии биологически направленной терапии, в том числе трастузумаб эмтанзин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Preusser M., Capper D., Ilhan-Mutlu A. et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol* 2012;123(2):205–22. DOI: 10.1007/s00401-011-0933-9.
2. Witzel I., Oliveira-Ferrer L., Pantel K. et al. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):8. DOI: 10.1186/s13058-015-0665-1.
3. Harputluoglu H., Dizdar O., Aksoy S. et al. Characteristics of breast cancer patients with central nervous system metastases: a single-center experience. *J Natl Med Assoc* 2008;100(5):521–33. DOI: 10.1016/S0027-9684(15)31298-0.
4. Gabos Z., Sinha R., Hanson J. et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5658–63. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.0250.
5. Pestalozzi B.C., Zahrieh D., Price K.N. et al. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006;17:935–44. DOI: 10.1093/annonc/mdl064.
6. Song Y., Barry W.T., Seah D.S. et al. Patterns of recurrence and metastasis in *BRCA1/BRCA2*-associated breast cancers. *Cancer* 2020;126:271–80. DOI: 10.1002/cncr.32540.
7. Heitz F., Harter P., Lueck H.J. et al. Triplenegative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:2792–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.06.027.
8. Lentzsch S., Reichardt P., Weber F. et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer* 1999;35:580–5. DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00421-3.
9. Darlix A., Louvel G., Fraisse J. et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer* 2019;121(12):991–1000. DOI: 10.1038/s41416-019-0619-y.
10. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A., Davis F. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2865–72. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.149.
11. Arvold N.D., Oh K., Niemierko A. et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(1):153–60. DOI: 10.1007/s10549-012-2243-x.
12. Tsukada Y., Fouad A., Pickren J. et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma autopsy study. *Cancer* 1983;52(12):2349–54. DOI: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2349::AID-CNCR2820521231>3.0.CO;2-B.
13. Pestalozzi B.C., Holmes E., de Azambuja E. et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol* 2013;14:244–8. DOI: 10.1007/s10549-012-2243-x.
14. Olson E.M., Abdel-Rasoul M., Maly J. et al. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol* 2013;24:1526–33. DOI: 10.1093/annonc/mdt036.
15. Seoane J., de Mattos-Arruda L. Brain metastasis: new opportunities to tackle therapeutic resistance.

- Mol Oncol 2014;8:1120–31.
DOI: 10.1016/j.molonc.2014.05.009.
16. Li Y.M., Pan Y., Wei Y. et al. Upregulation of CXCR4 is essential for HER2-mediated tumor metastasis. *Cancer Cell* 2004;6(5):459–69.
DOI: 10.1016/j.ccr.2004.09.027.
 17. Chen X., Xiao J., Li X. et al. Fifty percent patients avoid whole brain radiotherapy: stereotactic radiotherapy for multiple brain metastases. A retrospective analysis of a single center. *Clin Transl Oncol* 2012;14(8):599–605.
DOI: 10.1007/s12094-012-0849-4.
 18. Cabioglu N., Sahin A., Morandi P. et al. Chemokine receptors in advanced breast cancer: differential expression in metastatic disease sites with diagnostic and therapeutic implications. *Ann Oncol* 2009;20(6):1013–9.
DOI: 10.1093/annonc/mdn740.
 19. Ramakrishna N., Temin S., Chandarlapaty S. et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2100–8.
DOI: 10.1200/JCO.2013.54.0955.
 20. Niikura N., Hayashi N., Masuda N. et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(1):103–12.
DOI: 10.1007/s10549-014-3090-8.
 21. Tsao M.N., Rades D., Wirth A. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:210–25. DOI: 10.1016/j.prro.2011.12.004.
 22. Гиршович М.М., Пономарева О.И., Мельник Ю.С. и др. Ретроспективный анализ результатов пятилетнего применения радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях. *Вопросы онкологии* 2020;5(66):540–8. [Girshovich M.M., Ponomareva O.I., Melnik Yu.S. et al. Retrospective analysis of the outcomes of radiosurgical treatment for metastatic brain lesions in cancer patients over five years. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2020;5(66):540–8. (In Russ.)].
 23. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485–9. DOI: 10.1001/jama.280.17.1485.
 24. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134–41.
DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
 25. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H. et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG/N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1049–60.
DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2.
 26. Aoyama H., Shirato H., Tago M. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483–91.
DOI: 10.1001/jama.295.21.2483.
 27. Yamamoto M., Serizawa T., Higuchi Y. et al. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901 Study Update): irradiation-related complications and long-term maintenance of minimal state examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:31–40.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.037.
 28. Chang E.L., Wefel J.S., Hess K.R. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037–44.
DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
 29. Tsao M., Xu W., Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012;118:2486–93. DOI: 10.1002/cncr.26515.
 30. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multiinstitutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15:387–95.
DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
 31. Brown P.D., Ahluwalia M.S., Khan O.H. et al. Whole-brain radiotherapy for brain metastases: evolution or revolution. *J Clin Oncol* 2018;36:483–91.
DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9589.
 32. Brown P.D., Gondi V., Pugh S. et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38:1019–29.
DOI: 10.1200/JCO.19.02767.
 33. Balduzzi S., Mantarro S., Guarneri V. et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Sys Rev* 2014;2014(6)CD006242. DOI: 10.1002/14651858.CD006242.pub2.
 34. NCCN Clinical Practice Guidelines on Oncology: central nervous system cancers. Version 5.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
 35. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5th ESOESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623–49.
DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
 36. Семиглазова Т.Ю., Карахан В.Б., Дашян Г.А. и др. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастазов рака молочной железы в головной мозг. М., 2017. С. 1–10. [Semiglazova T.Yu., Karakhan V.B., Dashyan G.A. et al. Clinical guidelines of RSOM for the treatment of breast cancer metastases in the brain. Moscow, 2017. Pp. 1–10. (In Russ.)].
 37. Swain S.M., Miles D., Kim S.B. et al. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519–30.
DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
 38. Swain S.M., Baselga J., Miles D. et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol* 2014;25(6):1116–21. DOI: 10.1093/annonc/mdu133.
 39. Isakoff S.J., Baselga J. Trastuzumab-DM1: Building a chemotherapy-free road in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(4):351–4.
DOI: 10.1200/JCO.2010.31.6679.
 40. Montemurro F., Delalose S., Barrios C. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIb clinical trial. *Ann Oncol* 2020;31(10):1350–8.
DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.020.
 41. Askoxylakis V., Ferraro G., Kodack D. et al. Preclinical efficacy of ado-trastuzumab emtansine in the brain microenvironment. *J Natl Cancer Inst* Oxford University Press 2016;108(2):djv313. DOI: 10.1093/jnci/djv313.
 42. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.
 43. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26(1):113–9.
DOI: 10.1093/annonc/mdl486.

44. Fabi A., Alesini D., Valle E. et al. T-DM1 and brain metastases: clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast* 2018;41:137–43. DOI: 10.1016/j.breast.2018.07.004.
45. Jacot W., Pons E., Frenel J.S. et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(2):307–18. DOI: 10.1007/s10549-016-3828-6.
46. Bartsch R., Berghoff A.S., Vogel U. et al. Activity of T-DM1 in HER2-positive breast cancer brain metastases. *Clin Exp Metastasis* 2015;32(7):729–37. DOI: 10.1007/s10585-015-9740-3.
47. Xiao W., Zheng S., Yang A. et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer Manag Res* 2018;10:5329–38. DOI: 10.2147/CMAR.S176763.
48. Martin A.M., Cagney D.N., Catalano P.J. et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study. *JAMA Oncol* 2017;3:1069–77. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0001.
49. Lin N.U., Dieras V., Paul D. et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1452–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1080.
50. Bachelot T., Romieu G., Campone M. et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(1):64–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1.
51. Metro G., Foglietta J., Russillo M. et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2011;22(3):625–30. DOI: 10.1093/annonc/mdq434.
52. Freedman R.A., Gelman R., Anders C. et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2019;37(13):1081–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01511.
53. Saura C., Oliveira M., Feng Y. et al. Neratinib plus capecitabine *versus* lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3138–49. DOI: 10.1200/JCO.20.00147.
54. Awada A., Brufsky A., Saura C. et al. Impact of neratinib on development and progression of central nervous system (CNS) metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): findings from the NALA, NERFERT-T, and TBCRC 022 trials. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, abstr. P2-20-01. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P2-20-01.
55. Murthy R.K., Loi S., Okines A. et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):597–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.
56. Семиглазова Т.Ю., Латипова Д.Х., Филатова Л.В., Гершанович М.Л. Таргетная терапия HER2-положительного рака молочной железы с метастазами в головной мозг: новые перспективы лечения. *Фарматека* 2010;17:38–43. [Semiglazova T.Yu., Latipova D.Kh., Filatova L.V., Gershanovich M.L. Targeted therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastases: new treatment prospects. *Farmateka = Pharmateca* 2010;17:38–43. (In Russ.)].

Вклад авторов

Т.Ю. Семиглазова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи;
С.Н. Новиков, В.В. Клименко, Г.А. Дашян, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотко, В.Ф. Семиглазов: научное редактирование рукописи;

С.М. Шарашенидзе, С.Н. Керимова, А.Ю. Малыгин: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

T.Yu. Semiglazova: development of research design, review of publications on the theme of the article, scientific editing of the article;

S.N. Novikov, V.V. Klimenko, G.A. Dashyan, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov, P.V. Krivorotko, V.F. Semiglazov: scientific editing of the article;

S.M. Sharashenidze, S.N. Kerimova, A.Yu. Malygin: writing article, reviewing publications on the theme of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

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

С.М. Шарашенидзе / S.M. Sharashenidze: <https://orcid.org/0000-0002-9842-2951>

С.Н. Керимова / S.N. Kerimova: <https://orcid.org/0000-0002-8155-2522>

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

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

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

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>

А.Ю. Малыгин / A.Yu. Malygin: <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.02.2021. **Принята к публикации:** 21.04.2021.

Article submitted: 09.02.2021. **Accepted for publication:** 21.04.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-35-44



Мультилинейная стратегия лечения метастатического HER2+ рака молочной железы (описание клинического случая)

А.Ф. Насретдинов¹, А.В. Пушкарев¹, О.Н. Липатов², Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин¹,
К.В. Меньшиков^{1,2}, А.А. Измайлов^{1,2}, В.А. Пушкарев^{1,2}, М.Г. Галеев¹, Р.Р. Мугинов¹,
Р.Б. Валияхмедов¹, Д.Д. Сакаева², А.В. Султанбаев¹

¹ГАЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, просп. Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Александр Валерьевич Султанбаев rkodrb@yandex.ru

Представлено описание клинического случая пациентки с распространенным HER2+ раком молочной железы, обоснована мультилинейная стратегия лечения с учетом клинической ситуации и особенностей течения заболевания, проведено обоснование выбора каждой линии анти-HER2-терапии в соответствии с рекомендациями российских и зарубежных онкологических сообществ, а также выполнено сравнение результатов лечения в рутинной практике с данными крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, последовательная анти-HER2-терапия, трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, лапатиниб

Для цитирования: Насретдинов А.Ф., Пушкарев А.В., Липатов О.Н. и др. Мультилинейная стратегия лечения метастатического HER2+ рака молочной железы (описание клинического случая). Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):35–44. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-35-44.

Multilineal treatment strategy of HER2-positive metastatic breast cancer (clinical case)

A.F. Nasretdinov¹, A.V. Pushkarev¹, O.N. Lipatov², N.I. Sultanbaeva¹, Sh.I. Musin¹, K.V. Menshikov^{1,2}, A.A. Izmailov^{1,2},
V.A. Pushkarev^{1,2}, M.G. Galeev¹, R.R. Muginov¹, R.B. Valiakhmedov¹, D.D. Sakaeva², A.V. Sultanbaev¹

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Healthcare of Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450000, Republic of Bashkortostan

Contacts: Aleksandr Valeryevich Sultanbaev rkodrb@yandex.ru

Description of metastatic HER2-positive breast cancer clinical case is introduced, multilineal strategy basing on clinical situation and disease features is justified, justification of the choice of anti-HER2 treatment in every line is made, in compliance with russian and foreign oncology associations guidelines, along with comparance of rutine treatment results and randomised trials data.

Key words: breast cancer, step-by-step anti-HER2 therapy, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine, lapatinib

For citation: Nasretdinov A.F., Pushkarev A.V., Lipatov O.N. et al. Multilineal treatment strategy of HER2-positive metastatic breast cancer (clinical case). Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):35–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-35-44.

Рак молочной железы (PMЖ) — заболевание, весьма гетерогенное по биологическому строению (наличию или отсутствию экспрессии рецепторов на поверхности опухолевых клеток), ассоциации с носительством патогенных мутаций, особенностям течения и прогнозу [1, 2]. В структуре онкологической заболеваемости и смертности PMЖ в России занимает лидирующие позиции; с 2009 по 2019 г. отмечен рост распространенности заболевания (с 341,5 до 489,6 случая на 100 тыс. населения соответственно), что непосредственно связано с увеличением доли активно выявленного PMЖ (с 25 до 41 % соответственно). На фоне увеличения заболеваемости и распространенности PMЖ за последние 10 лет отмечается снижение однолетней летальности с 9,5 до 5,5 %, что в первую очередь отражает успехи в лечении метастатических стадий заболевания [3].

Молекулярно-генетический подтип опухоли — важнейший фактор, определяющий выбор лечебной стратегии как при ранних, так и при распространенных стадиях PMЖ [4]. Наличие гиперэкспрессии рецептора HER2/амплификации гена *HER2* является уникальным биологическим феноменом, который ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания, быстрым прогрессированием опухолевого процесса и резистентностью к стандартным цитостатическим режимам. Благодаря появлению эффективных препаратов для анти-HER2-терапии данный вариант заболевания лечится наиболее успешно даже в случае распространенных стадий [5, 6]. Больным с HER2+ метастатическим PMЖ показано назначение мультилинейной анти-HER2-терапии в сочетании с химио- или гормонотерапией [6]. Согласно данным клинических исследований, последовательное назначение трастузумаба или комбинации трастузумаба с пертузумабом, трастузумаба эмтанзина и комбинаций с лапатинибом при HER2+ распространенном PMЖ обеспечивает длительный контроль над заболеванием и позволяет увеличить как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость пациенток [7–12].

Целью нашей работы является оценка эффективности последовательного назначения анти-HER2-терапии в реальной клинической практике.

Клинический пример

Пациентка 47 лет направлена на консультацию к онкологу в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан после планового осмотра у гинеколога в связи с выявленным новообразованием в левой молочной железе. Пациентке назначен комплекс обследований для определения распространенности опухолевого процесса и морфологической верификации диагноза.

По данным комплексного обследования диагностирован рак левой молочной железы с T4N2M0, стадия IIIB,

по данным гистологического и иммуногистохимического исследования — инфильтративный протоковый рак G₃, ER 0, PR 0, HER2— 3+, Ki-67 25 %.

После консультации терапевта были выявлены сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, стадия III, риск 3; хронический холецистит вне обострения. Перечисленные патологии были скомпенсированы и не требовали активных лечебных мероприятий.

С учетом стадии заболевания и морфологического подтипа опухоли решением консилиума в соответствии с рекомендациями [6] определена следующая тактика лечения: неоадьювантная химиотерапия по схеме: 4 цикла AC → 4 цикла D + трастузумаб с последующей оценкой ответа и радикальной мастэктомией по Маддену слева; в адьювантном режиме запланированы продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом до 18 введений и лучевая терапия.

В соответствии с запланированным алгоритмом с июля 2015 г. до декабря 2015 г. пациентке проведена неоадьювантная химиотерапия по схеме: 4 курса в режиме AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 21 день), далее 4 курса в режиме DH (доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день). После завершения курсов неоадьювантной полихимиотерапии при контрольном обследовании отмечена положительная динамика, и пациентке в декабре 2015 г. выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. Гистологическое исследование послеоперационного материала: в остаточной опухоли — инфильтративный протоковый рак, метастазы в 4 из 14 выделенных аксиллярных лимфатических узлов, лечебный патоморфоз III степени по Лавниковой [13]. Иммуногистохимическое исследование остаточной опухоли: нелюминальный HER2+ подтип, Ki-67 10 %. В адьювантном режиме с января по декабрь 2016 г. проведена анти-HER2-терапия трастузумабом в дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг). С февраля по март 2016 г. на грудную стенку и пути лимфооттока проведена дистанционная лучевая терапия.

В течение 18 мес, с января 2017 г. по июнь 2018 г., пациентка после завершения терапии трастузумабом находилась на динамическом наблюдении. Спустя 3 года после манифестации заболевания у пациентки появились новообразования в области послеоперационного рубца, боли в позвоночнике. Пациентке проведено обследование, при котором по данным совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) от 03.07.2018 были выявлены метаболически активные очаги уплотнения в коже и подкожной клетчатке послеоперационной области, активные метастазы в печени, метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, метастазы в сегмент L2 позвоночника. По данным ПЭТ-КТ в коже и подкожной клетчатке послеоперационной области определяются уплотнения,

$SUV_{max} = 2,3$. Справа аксиллярный лимфатический узел размерами 17×13 мм, $SUV_{max} = 8,5$. В печени метастатический очаг размерами 60×50 мм, $SUV_{max} = 11,2$. В воротах печени метастатические очаги размерами 28×18 мм, $SUV_{max} = 7,8$. Забрюшинные метастатические очаги размерами 12×10 мм, $SUV_{max} = 4,9$. Метастатический очаг в L2 поясничном позвонке, $SUV_{max} = 5,4$.

С целью определения тактики лечения выполнена биопсия метастатических очагов из области послеоперационного рубца для исключения гетерогенности опухолевого процесса [14, 15]. По данным гистологического исследования от 20.06.2018 подтвержден рецидив РМЖ, нелюминальный HER2+ подтип: ER 0, PR 0, HER2– 3+, Ki-67 30 %.

В качестве приоритетной 1-й линии терапии HER2+ метастатического РМЖ ведущие зарубежные и российские ассоциации онкологов рекомендуют комбинацию таксанов с трастузумабом и пертузумабом, которая обеспечивает максимальный выигрыш как в выживаемости без прогрессирования, так и в общей выживаемости по сравнению с терапией доцетакселом и трастузумабом. В соответствии с клиническими рекомендациями в период с июля 2018 г. по декабрь 2018 г. пациентке проведено 8 курсов полихимиотерапии в режиме DTP (доцетаксел 75 мг/м^2 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) с интервалом 1 раз в 3 нед). С января 2019 г. по июль 2019 г. пациентке проводилась терапия с двойной анти-HER2-блокадой по схеме: трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг с интервалом 1 раз в 3 нед. С учетом наличия костных метастазов назначен ингибитор остеолитической активности золедроновая кислота по 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней с июля 2018 г. по июнь 2020 г., а с сентября 2020 г. препарат назначен в поддерживающем режиме – 1 раз в 3 мес. На фоне проводимой терапии какие-либо клинически значимые нежелательные явления, требующие редуцирования дозы препаратов или отмены терапии, не отмечены.

На фоне проводимой терапии по данным ПЭТ-КТ от 19.02.2019 в сравнении с данными от 03.07.2018 определяется уменьшение уровня метаболической активности очагов в печени и регресс всех остальных ранее выявленных гиперметаболических очагов. В печени определяются очаги с повышенной метаболической активностью с $SUV_{max} = 4,8$ (ранее до $11,2$), размерами до 27 мм (ранее до 60 мм). По результатам лечения констатируется положительная динамика. На фоне двойной анти-HER2-блокады в июле 2019 г. констатируется прогрессирование заболевания – отрицательная динамика.

По данным ПЭТ-КТ от 26.07.2019 в сравнении с ПЭТ-КТ от 19.02.2019 отмечено увеличение размеров и метаболической активности метастатических очагов в печени и в лимфатических узлах ворот печени, определяются новые метастатические очаги в брыжейке тонкой кишки и в легких, выявлен новый метастатический

очаг в III ребре слева. Послеоперационная область без очагов гиперфиксации. В верхушке левого легкого определяются новые очаги размерами до 15 мм , $SUV_{max} = 5,6$; в S3 сегменте правого легкого – новый очаг размером 10 мм , $SUV_{max} = 4,5$; в S8 сегменте печени – очаг размерами $79 \times 46 \text{ мм}$, $SUV_{max} = 13,6$ (ранее $16\text{--}27 \text{ мм}$, $SUV_{max} = 4,8$); в S7 сегменте печени – очаг размерами $36 \times 30 \text{ мм}$, $SUV_{max} = 10,4$; в воротах печени – очаг размерами до 15 мм , $SUV_{max} = 4,5$. Верхние брыжеечные лимфатические узлы размерами до 17 мм , $SUV_{max} = 7,1$. В средней трети III ребра слева определяется очаг с метаболической активностью с $SUV_{max} = 2,2$.

Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов на фоне терапии представлена в табл. 1.

После длительного контроля над опухолью, через 12 мес в связи с прогрессированием заболевания пациентка направлена на врачебный консилиум для определения тактики лечения. В качестве стандарта терапии 2-й линии при HER2+ метастатическом РМЖ ведущие онкологические сообщества рекомендуют трастузумаб эмтанзин до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Пациентке с июля 2019 г. по 6 марта 2020 г. проведено 11 курсов 2-й линии противоопухолевой лекарственной терапии трастузумабом эмтанзином в дозе $3,6 \text{ мг/кг}$ 1 раз в 3 нед. С учетом наличия костных метастазов терапия ингибитором остеолитической активности продолжалась: золедроновая кислота по 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней. На фоне проводимой терапии какие-либо клинически значимые нежелательные явления, требующие редуцирования дозы препаратов или отмены терапии, не отмечены.

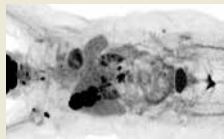
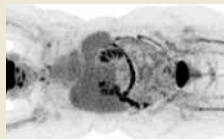
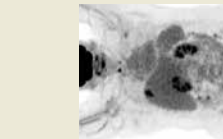
По данным ПЭТ-КТ от 18.12.2019 в сравнении с ПЭТ-КТ от 26.07.2019 отмечена положительная динамика – уменьшение уровня метаболической активности очагов в печени и легких. В сегментах S1/2 левого легкого определяются очаги размерами до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата. В печени определяются очаги размерами до 15 мм с фоновой активностью.

Тем не менее на фоне проводимой терапии у больной в марте 2020 г. диагностировано увеличение размеров и метаболической активности очагов по ходу рубца, появился новый аксиллярный очаг справа. Очаги в легких и в печени – без динамики. По данным ПЭТ-КТ от 23.03.2020 в сравнении с ПЭТ-КТ от 18.12.2019 отмечена отрицательная динамика: в коже и подкожной клетчатке послеоперационной области определяются очаги размерами до 15 мм , $SUV_{max} = 5,63$; в сегментах S1/2 левого легкого – очаги размерами до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата; аксиллярный лимфатический узел справа размерами до 18 мм , $SUV_{max} = 4,9$ (ранее не определялся); в печени – очаги размерами до 15 мм , $SUV_{max} = 4,0$.

С целью определения биологического подтипа опухоли была выполнена биопсия метастатических очагов

Таблица 1. Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов с июля 2018 г. по июль 2019 г.

Table 1. Dynamics of changes in the size and metabolic activity of metastatic lesions between July 2018 and July 2019

		Локализация Location						
Дата Date	Данные ПЭТ-КТ на фронтальном срезе PET/CT, frontal view	Кожа и подкожная клетчатка послеоперационной области Skin and subcutaneous tissue in the postoperative area	Справа аксиллярный лимфатический узел Right axillary lymph node	Легкие Lungs	Печень Liver	Воротка печени Portal fissure	Брюшина и забрюшинная область Peritoneum and retroperitoneal area	Кости Bones
03.07.2018		Диффузные уплотнения, SUV _{max} = 2,3 Diffuse lesions; SUV _{max} = 2.3	Очаги размерами 17 × 13 мм, SUV _{max} = 8,5 Lesions 17 × 13 mm; SUV _{max} = 8.5	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Очаги размерами 60 × 50 мм, SUV _{max} = 11,2 Lesions 60 × 50 mm; SUV _{max} = 11.2	Очаги размерами 28 × 18 мм, SUV _{max} = 7,8 Lesions 28 × 18 mm; SUV _{max} = 7.8	Забрюшинные очаги размерами 12 × 10 мм, SUV _{max} = 4,9 Retroperitoneal lesions 12 × 10 mm; SUV _{max} = 4.9	Очаг в позвонке L2, SUV _{max} = 5,4 Lesion in the L2 vertebra; SUV _{max} = 5.4
19.02.2019		Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	В S8 очаги размерами 27 × 16 мм, SUV _{max} = 4,8. В S7 очаги размерами 10 × 20 мм, SUV _{max} = 3,2 Lesions 27 × 16 mm in S8; SUV _{max} = 4.8. Lesions 10 × 20 mm in S7; SUV _{max} = 3.2	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Очаг склероза в L2 позвонке Sclerosis in the L2 vertebra
26.07.2019		Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	В S1/2 левого легкого очаги до 15 мм, SUV _{max} = 5,6. В S3 правого легкого очаги до 10 мм, SUV _{max} = 4,5 Lesions up to 15 mm in the S1/2 segments of the left lung; SUV _{max} = 5.6. Lesions up to 10 mm in the S3 segment of the right lung; SUV _{max} = 4.5	В S8 очаги размерами 79 × 46 мм, SUV _{max} = 13,6. В S7 очаги размерами 36 × 30 мм, SUV _{max} = 10,4 Lesions 79 × 46 mm in S8; SUV _{max} = 13.6. Lesions 36 × 30 mm in S7; SUV _{max} = 10.4	Очаги размерами до 15 мм, SUV _{max} = 4,5 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 4.5	Верхние брыжеечные лимфатические узлы размерами до 17 мм, SUV _{max} = 7,1 Superior mesenteric lymph nodes up to 17 mm; SUV _{max} = 7.1	В средней трети III ребра очаг с SUV _{max} = 2,2 Lesion in the middle third of the third rib; SUV _{max} = 2.2

Примечание. ПЭТ-КТ — совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография.

Note. PET/CT — positron emission tomography—computed tomography.

из области послеоперационного рубца. По данным гистологического исследования от 24.03.2020 подтвержден метастаз РМЖ, нелюминальный HER2+ подтип, Ki-67 35 %.

Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов на фоне терапии с июля 2019 г. по март 2020 г. представлена в табл. 2.

В табл. 2 наглядно представлены изменения метастатических очагов на фоне терапии трастузумабом эмтанзином, где после положительной динамики на 10-м месяце терапии отмечается прогрессирование заболевания.

В качестве 3-й линии терапии HER2+ метастатического РМЖ ведущими ассоциациями онкологов рекомендуется анти-HER2-терапия трастузумабом со сменной цитостатикой либо режимы с лапатинибом. С учетом прогрессирования заболевания на фоне 2-й линии пациентке была назначена 3-я линия терапии — двойная «вертикальная» анти-HER2-блокада: лапатиниб + трастузумаб. С марта 2020 г. по февраль 2021 г. проведено 15 курсов 3-й линии противоопухолевой лекарственной терапии по схеме: лапатиниб 1000 мг ежедневно + трастузумаб 4 мг/кг (1-я неделя), далее 2 мг/кг 1 раз в неделю. С сентября 2020 г. по настоящее время золедроновая кислота назначена в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 мес. Лечение планируется продолжать до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. На фоне терапии лапатинибом в комбинации с трастузумабом какие-либо клинически значимые нежелательные явления не отмечены. Качество жизни пациентки оценивается как удовлетворительное, пациентка ведет активный образ жизни.

На фоне проводимой терапии по данным ПЭТ-КТ от 21.07.2020 в сравнении с ПЭТ-КТ от 23.03.2020 отмечена положительная динамика: уменьшение размеров и метаболической активности очагов по ходу рубца; уменьшение размеров и метаболической активности аксиллярного очага справа; очаги в легких и в печени — без динамики. Очаги в коже и подкожной клетчатке размерами до 6 мм, $SUV_{max} = 0,5$ (ранее 15 мм, $SUV_{max} = 5,63$). В сегментах S1/2 левого легкого очаг размерами до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата. Аксиллярный лимфатический узел справа размерами до 7 мм, $SUV_{max} = 1,0$ (ранее до 18 мм, $SUV_{max} = 4,9$). В печени очаги размерами до 15 мм с фоновой активностью.

По данным контрольной ПЭТ-КТ от 17.12.2020 констатирована стабилизация заболевания: мелкие внутрикожные очаги по ходу рубцовых изменений с фоновой метаболической активностью; очаг остеосклероза в поясничном позвонке L2 без активности фтордезоксиглюкозы.

Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов на фоне терапии с марта 2020 г. по декабрь 2020 г. представлена в табл. 3.

Из данных, приведенных в табл. 3, следует, что у пациентки на фоне терапии лапатинибом с трастузумабом

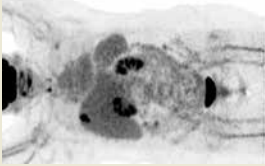
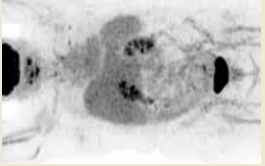
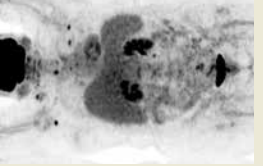
отмечается полная резорбция метастатических очагов, а отсутствие клинически значимых побочных эффектов в данном случае позволяет продолжать терапию до прогрессирования заболевания или до непереносимой токсичности.

В табл. 4 наглядно представлена динамика изменения размеров и метаболической активности метастатических очагов на сагиттальном срезе ПЭТ-КТ, проведенной на фоне разных линий анти-HER2-терапии. Полученный результат указывает на возможность длительного контроля над опухолью при последовательной анти-HER2-терапии.

Данные крупных рандомизированных исследований позволили онкологическим сообществам расставить уверенные приоритеты не только для лечения раннего HER2+ РМЖ, но и для 1-й, 2-й и последующих линий терапии распространенных стадий с учетом доказанного выигрыша в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [16, 17]. По данным исследования III фазы CLEOPATRA, включавшего пациенток с метастатическим HER2+ РМЖ, медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,7 мес против 12,4 мес (отношение рисков (ОР) 0,69; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,81) в пользу комбинации доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб по сравнению с терапией доцетакселом и трастузумабом, при этом 3-летняя выживаемость в группе с пертузумабом составила 65,8 %, а риск смерти снизился на 34 % [7]. Исследование эффективности трастузумаба эмтанзина у пациенток, предлеченных таксанами и трастузумабом, показало увеличение медианы общей выживаемости до 30,9 мес по сравнению с 25,1 мес на фоне терапии лапатинибом с капецитабином (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,55–0,85; $p < 0,001$), а медианы выживаемости без прогрессирования — до 9,6 мес против 6,4 мес соответственно (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,55–0,77; $p < 0,001$) [18]. Результаты исследования EGF104900 демонстрируют убедительное преимущество двойной таргетной блокады трастузумабом и лапатинибом по сравнению с монотерапией у пациенток с распространенным трастузумаб-рефрактерным РМЖ: медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированного лечения составила 12 нед против 8,1 нед в монорежиме (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,98; $p = 0,027$) [19].

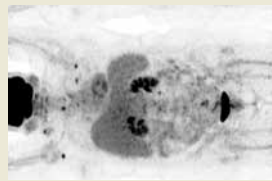
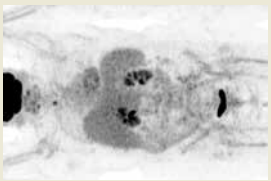
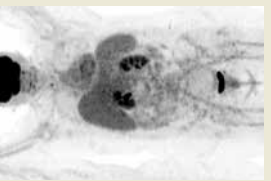
В нашем клиническом случае последовательная смена анти-HER2-терапии и проведение лечения в соответствии с клиническими рекомендациями позволили обеспечить контроль над заболеванием более чем на 30 мес. Режим доцетаксел + двойная HER2-блокада (трастузумаб + пертузумаб) в качестве 1-й линии терапии привел у нашей пациентки к длительной ремиссии опухолевого процесса (12 мес); назначение во 2-й линии трастузумаба эмтанзина после прогрессирования на фоне трастузумаба, пертузумаба и доцетаксела позволило достичь безрецидивного периода

Таблица 2. Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов с июля 2019 г. по март 2020 г.
Table 2. Dynamics of changes in the size and metabolic activity of metastatic lesions between July 2019 and March 2020

		Локализация Location						
Дата Data	Данные ПЭТ-КТ на фронтальном срезе PET/CT, frontal view	Кожа и подкожная клетчатка послеоперационной области Skin and subcutaneous tissue in the postoperative area	Справа аксиллярный лимфатический узел Right axillary lymph node	Легкие Lungs	Печень Liver	Ворота печени Portal fissure	Брюшина и забрюшинная область Peritoneum and retroperitoneal area	Кости Bones
26.07.2019		Не определяются No lesions	Не определяются No lesions	В S1/2 левого легкого очаг размером 15 мм, SUV _{max} = 5,6. В S3 правого легкого очаг размером до 10 мм, SUV _{max} = 4,5 Lesion up to 15 mm in the S1/2 segments of the left lung; SUV _{max} = 5,6. Lesions up to 10 mm in the S3 segment of the right lung; SUV _{max} = 4,5	В S8 очаг размером 9 × 46 мм, SUV _{max} = 3,6. В S7 печеночный очаг размером 36 × 30 мм, SUV _{max} = 10,4 Lesions 9 × 46 mm in S8; SUV _{max} = 3,6. Lesions 36 × 30 mm; SUV _{max} = 10,4	Очаги размером до 15 мм, SUV _{max} = 4,5 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 4,5	Верхние брыжеечные лимфатические узлы размером до 17 мм, SUV _{max} = 7,1 Superior mesenteric lymph nodes up to 17 mm, SUV _{max} = 7,1	В средней трети III ребра очаг SUV _{max} = 2,2 Lesion in the middle third of the third rib; SUV _{max} = 2,2
18.12.2019		Не определяются No lesions	Не определяются No lesions	В S1/2 левого легкого узел размером до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата Lesion up to 5 mm without contrast agent accumulation in the S1/2 segments of the left lung	Очаги размером до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity	Очаги до 15 мм, SUV _{max} = 4,0 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 4,0	Не определяются No lesions	Не определяются No lesions
23.03.2020		Очаги размерами до 15 мм, SUV _{max} = 5,63 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 5,63	Очаги размерами 18 мм, SUV _{max} = 4,9 Lesions 18 mm; SUV _{max} = 4,9	В S1/2 левого легкого узел до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата Lesion up to 5 mm without contrast agent accumulation in the S1/2 segments of the left lung	Очаги до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity	Очаги до 15 мм, SUV _{max} = 4,0 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 4,0	Не определяются No lesions	Не определяются No lesions

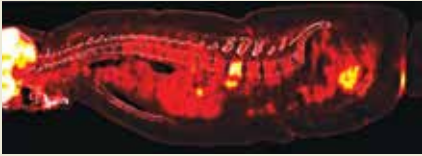
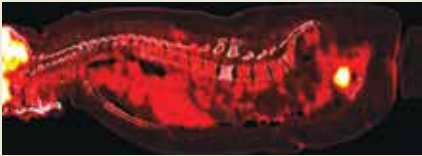





Примечание. ПЭТ-КТ — совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография.
Note. PET/CT—positron emission tomography—computed tomography.

Таблица 3. Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов с марта 2020 г. по декабрь 2020 г.
Table 3. Dynamics of changes in the size and metabolic activity of metastatic lesions between March 2020 and December 2020

Локализация Location	
Дата Date	Данные ПЭТ-КТ на фронтальном срезе PET/CT, frontal view
23.03.2020	 <p>Кожа и подкожная клетчатка послеоперационной области Skin and subcutaneous tissue in the postoperative area</p> <p>Очаги размерами до 15 мм, SUV_{max} = 5,63 Lesions 15 mm; SUV_{max} = 5.63</p> <p>Справа аксиллярный лимфатический узел Right axillary lymph node</p> <p>Очаги размерами 18 мм, SUV_{max} = 4,9 Lesions 18 mm; SUV_{max} = 4,9</p> <p>Легкие Lungs</p> <p>В S1/2 левого легкого узел размером до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата Lesion up to 5 mm without contrast agent accumulation in the S1/2 segments of the left lung</p> <p>Печень Liver</p> <p>Очаги размером до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity</p> <p>Ворота печени Portal fissure</p> <p>Не определяются No lesions</p> <p>Брюшина и забрюшинная область Peritoneum and retroperitoneal area</p> <p>Не определяются No lesions</p>
21.07.2020	 <p>Очаги размерами до 6 мм, SUV_{max} = 0,5 Lesions up to 6 mm; SUV_{max} = 0.5</p> <p>Очаги размерами 7 мм, SUV_{max} = 1,0 Lesions 7 mm; SUV_{max} = 1.0</p> <p>В S1/2 левого легкого узел размером до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата Lesion up to 5 mm without contrast agent accumulation in the S1/2 segments of the left lung</p> <p>Очаги размером до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity</p> <p>Не определяются No lesions</p>
17.12.2020	 <p>Фоновая метаболическая активность Background metabolic activity</p> <p>Не определяются No lesions</p> <p>Очаги размером до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity</p> <p>Не определяются No lesions</p>

Примечание. ПЭТ-КТ – совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография.
Note. PET/CT – positron emission tomography—computed tomography.

Таблица 4. Динамика изменения размеров и метаболической активности метастатических очагов на сагиттальном срезе ПЭТ-КТ с июля 2018 г. по декабрь 2020 г.
Table 4. Dynamics of changes in the size and metabolic activity of metastatic lesions (sagittal PET/CT) between July 2018 and December 2020

03.07.2018	19.02.2019	26.07.2019	18.12.2019	23.03.2020	21.07.2020	17.12.2020
						
<p>Июль–декабрь 2018 г. – 8 курсов полихимиотерапии в режиме ДТР. Январь–июль 2019 г. – 8 курсов в режиме пертузумаб + трастузумаб July–December 2018: 8 courses of DTP polychemotherapy. January–July 2019: 8 courses of pertuzumab + trastuzumab mode</p>						
<p>Июль 2019 г. – март 2020 г. – 11 курсов трастузумаба эмганзина July 2019 – March 2020: 11 courses of trastuzumab emtansine</p>						
<p>С марта 2020 г. 15 курсов в режиме лапатиниб + трастузумаб, пациентка лечение продолжает Since March 2020: 15 courses in the lapatinib + trastuzumab; the patient is still on treatment</p>						

Примечание. ПЭТ-КТ – совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография.
Note. PET/CT – positron emission tomography – computed tomography.

еще на 8 мес. Назначение в 3-й линии комбинации лапатиниб + трастузумаб привело к полной резорбции метастатических очагов к 10-му месяцу терапии. Следует отметить, что все линии лечения пациентка пе-

ренесла удовлетворительно, коррекции дозы не требовалось, на протяжении всего лечения пациентка сохраняла высокое качество жизни и была социально активна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пушкарев А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарев В.А. и др. Спектр и частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* и *RAD50* у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан. Казанский медицинский журнал 2020;101(5):691–7. [Pushkarev A.V., Sultanbaeva N.I., Pushkarev V.A. et al. Spectrum and frequency of mutations in the genes *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, and *RAD50* among patients with breast cancer in the Republic of Bashkortostan. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2020;101(5):691–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-691.
2. Sultanbaev A., Minniakhmetov I., Sultanbaeva N. et al. 25P Identification of gene mutations in patients with breast cancer in a region located in the southeast of the European part of Russia. Ann Oncol 2020;31:S1250. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.045.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shchakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
4. Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И. и др. Уровень опухолеинфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):65–70. [Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I. et al. Level of tumor-infiltrating lymphocytes and PD status as potential prognostic markers of survival and treatment efficacy in triple-negative breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):65–70. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70.
5. Ross J.S., Fletcher J.A. The *HER2/neu* oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. Oncologist 1998;3(4):237–52.
6. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2016; (4 спецвыпуск 2):97–122. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines for pharmacotherapy of invasive breast cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2016;4(Special issue 2):97–122. (In Russ.)].
7. Swain S.M., Kim S.B., Cortés J. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013;14(6):461–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
8. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. New Eng J Med 2001;344(11):783–92. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101.
9. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. New Eng J Med 2006;355(26):2733–43. DOI: 10.1056/NEJMoa064320.
10. Welslau M., Diéras V., Sohn J.H. et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Cancer 2014;120(5):642–51. DOI: 10.1002/cncr.28465.
11. Junttila T.T., Li G., Parsons K. et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011;128(2):347–56. DOI: 10.1007/s10549-010-1090-x.
12. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(7):689–99. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
13. Рошин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. и др. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. Медицинский альманах 2010;(3):48–53. [Roshchin E.M., Zubanova A.A., Kolyadina I.V. et al. Therapeutic pathomorphosis as a criterion of treatment efficacy and prognosis in breast cancer. Meditsinskiy almanah = Medical Almanac 2010;(3):48–53. (In Russ.)].
14. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии 2018;80(6):62–7. [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya I.V. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2018;80(6):62–7. (In Russ.)].
15. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганшина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль? Сибирский онкологический журнал 2019;18(2):78–82. [Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V., Ganshina I.P. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role? Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(2):78–82. (In Russ.)].
16. Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):46–56. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Key studies that changed treatment principles for early HER2+ breast cancer: focus on individualized therapy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):46–56. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55.
17. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной

железы (по материалам клинических исследований). Современная онкология 2014;16(4):10–20. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Current therapeutic options for HER2-positive breast cancer (according to the results of clinical trials). Sovremennaya onkologiya =

Current Oncology 2014;16(4):10–20. (In Russ.).
18. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2012;367(19):1783–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.

19. Blackwell K.L., Burstein H.J., Stomilo A.M. et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124–30. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4437.

Вклад авторов

А.Ф. Насретдинов: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;
Н.И. Султанбаева: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания, составление черновика рукописи;
О.Н. Липатов: обзор публикаций по теме статьи, разработка концепции работы с внесением интеллектуального содержания, дизайн статьи;
Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, А.А. Измайлов, Д.Д. Сакаева: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.А. Пушкарев, А.В. Пушкарев, М.Г. Галеев: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;
Р.Р. Мугинов, Р.Б. Валиахмедов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи;
А.В. Султанбаев: разработка концепции работы с внесением интеллектуального содержания, дизайн и написание статьи.

Authors' contributions

A.F. Nasretdinov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of intellectual content;
N.I. Sultanbaeva: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of intellectual content, writing the draft of the article;
O.N. Lipatov: review of publications on the theme of the article, development of the concept of work with the introduction of intellectual content, design of the article;
Sh.I. Musin, K.V. Menshikov, A.A. Izmailov, D.D. Sakaeva: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;
V.A. Pushkarev, A.V. Pushkarev, M.G. Galeev: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of intellectual content;
R.R. Muginov, R.B. Valiakhmedov: review of publications on the theme of the article, scientific editing of the article;
A.V. Sultanbaev: development of the concept of work with the introduction of intellectual content, design and writing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
А.В. Пушкарев / A.V. Pushkarev: <https://orcid.org/0000-0002-0931-997X>
О.Н. Липатов / O.N. Lipatov: <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>
Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
В.А. Пушкарев / V.A. Pushkarev: <https://orcid.org/0000-0001-5569-2321>
М.Г. Галеев / M.G. Galeev: <https://orcid.org/0000-0001-7277-4644>
Р.Р. Мугинов / R.R. Muginov: <https://orcid.org/0000-0003-2760-9863>
Р.Б. Валиахмедов / R.B. Valiakhmedov: <https://orcid.org/0000-0001-6033-385X>
Д.Д. Сакаева / D.D. Sakaeva: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 02.02.2021. **Принята к публикации:** 25.02.2021.
Article submitted: 02.02.2021. **Accepted for publication:** 25.02.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-45-52



Факторы риска, модулирующие течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени у женщин репродуктивного возраста

Т.С. Присяжная^{1, 2}, В.А. Михайлюкова^{1, 3}, И.В. Берлев^{1, 4}, А.В. Малек^{4, 5}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47;

²СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 76»; Россия, 194021 Санкт-Петербург, ул. Хлопина, 11, корп. 1;

³СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68»; Россия, 195426 Санкт-Петербург, проспект Наставников, 20, корп. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁵ООО «Онкосистема»; Россия, 143026 Москва, инновационный центр «Сколково», ул. Луговая, 4, стр. 9

Контакты: Татьяна Сергеевна Присяжная Tprisyazhnaya@yandex.ru

Введение. Инфицирование онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) является ведущей причиной рака шейки матки и его непосредственных предшественников – плоскоклеточных интраэпителиальных поражений. Однако персистенция ВПЧ может быть недостаточно для возникновения злокачественной трансформации, и могут существовать другие экзогенные или эндогенные факторы, которые в сочетании с вирусом повышают риск развития и прогрессирования цервикальных неоплазий.

Цель исследования – выявление факторов риска, модулирующих течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. У 110 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом LSIL мы оценили влияние факторов риска (сексуального поведения, репродуктивной функции, методов контрацепции, курения, ВПЧ-инфекции) на течение процесса (выздоровление, персистирование или прогрессирование) в период 12 мес наблюдения. Тестирование на ВПЧ проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Средний возраст участниц исследования составил $31,55 \pm 7,17$ года. Наши наблюдения показали, что частые искусственные аборты, практика рискованного сексуального поведения (ранний сексуальный дебют, частая смена половых партнеров) увеличивали риск персистенции и прогрессирования LSIL. Применение оральных контрацептивов, барьерная контрацепция и курение не влияли на исход заболевания.

Распространенность ВПЧ среди женщин с LSIL составила 70,91 % (78/110). Преобладающими типами ВПЧ были 16-й (35,45 %), 33-й (12,73 %) и 18-й (12,73 %). ВПЧ 16-го типа встречался чаще в группе прогрессирования (62,50 %), чем в группах регресса и персистенции (14,63 и 43,40 %; $p < 0,05$). Прогрессирование неоплазий чаще наблюдалось у пациенток с признаками мультиинфицирования цервикального эпителия ВПЧ. Одиночное инфицирование ВПЧ было выше в группе выздоровевших женщин.

Выводы. В ходе исследования выявлено, что большое количество искусственных абортов, практика рискованного сексуального поведения, наличие ВПЧ 16-го типа и множественная ВПЧ-инфекция являются факторами, способствующими персистенции LSIL и прогрессированию до неоплазии высокой степени. Эти данные могут быть полезны для ведения женщин с LSIL.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, факторы риска, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени

Для цитирования: Присяжная Т.С., Михайлюкова В.А., Берлев И.В., Малек А.В. Факторы риска, модулирующие течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени у женщин репродуктивного возраста. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):45–52. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-45-52.

Risk factors modulating the course of low-grade squamous intraepithelial lesions in women of reproductive age

T.S. Prisyazhnaya^{1,2}, V.A. Mikhaylyukova^{1,3}, I.V. Berlev^{1,4}, A.V. Malek^{4,5}

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

²City Polyclinic No. 76; Build. 1, 11 Khlopina St., Saint Petersburg 194021, Russia;

³Children's City Polyclinic No. 68; Build. 1, 20 Prospekt Nastavnikov, Saint Petersburg 195426, Russia;

⁴N. N. Petrov National Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁵Oncosystem LLC; Build. 9, 4 Lugovaya St., Innovation Center "Skolkovo", Moscow 143026, Russia

Contacts: Tatyana Sergeevna Prisyazhnaya Tprisyazhnaya@yandex.ru

Background. Infection with oncogenic types of human papillomavirus (HPV) is the leading cause of cervical cancer and its immediate precursors – squamous intraepithelial lesions. However, the persistence of HPV may not be sufficient for the occurrence of malignant transformation, and there may be other exogenous or endogenous factors that, in combination with the virus, increase the risk of developing and progressing cervical neoplasia.

Objective: identification of risk factors that modulate the course of low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) in women of reproductive age.

Materials and methods. In 110 women aged 18 to 45 years with a diagnosis of LSIL, we evaluated the impact of risk factors (sexual behavior, reproductive function, contraceptive methods, smoking, HPV infection) on the course of the process (recovery, persistence or progression) during the 12-month follow-up period. HPV testing was performed by real-time PCR.

Results. The average age of the study participants was 31.55 ± 7.17 years. Our observations showed that frequent artificial abortions, the practice of risky sexual behavior (early sexual debut, frequent change of sexual partners) increased the risk of persistence and progression of mild cervical cytological abnormalities. The use of oral contraceptives, barrier contraception and smoking did not affect the outcome of the disease.

The prevalence of HPV among women with LSIL was 70.91 % (78/110). The predominant types were HPV 16 (35.45 %), HPV 33 (12.73 %) and HPV 18 (12.73 %). HPV 16 was more common in the progression group (62.50 %) than in the regression and persistence groups (14.63 % and 43.40 %, $p < 0.05$). Progression of neoplasias was more often observed in patients with signs of multiinfection of the cervical epithelium with HPV. Single HPV infection was higher in the group of recovered women.

Conclusions. The study found that a large number of induced abortions, the practice of risky sexual behavior, the presence of HPV type 16 and multiple HPV infection are factors contributing to the persistence of LSIL and progression to HSIL. These data may be useful for the management of women with mild cervical cytological abnormalities.

Key words: human papillomavirus, risk factors, low-grade squamous intraepithelial lesion

For citation: Prisyazhnaya T.S., Mikhaylyukova V.A., Berlev I.V., Malek A.V. Risk factors modulating the course of low-grade squamous intraepithelial lesions in women of reproductive age. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(1):45–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-45-52.

Введение

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), – чрезвычайно распространенное явление и встречается у 11–12 % женского населения [1]. Как и другие инфекции, передающиеся половым путем, она наиболее распространена среди молодых женщин [2]. Однако это инфицирование чаще всего является транзитным и в большинстве случаев разрешается спонтанно [3]. Длительное персистирование ВПЧ приводит к плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям и раку шейки матки [4].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция встречается гораздо чаще, чем цервикальные неоплазии. Даже вирусы высокого канцерогенного риска обычно вызывают легкие

транзитные цитологические изменения и редко ведут к плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) или инвазивному раку [4]. Частота прогрессирования низкодифференцированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) в HSIL или инвазивный рак варьирует в очень широких пределах – от 1 до 30 % [5]. Длительный временной интервал между первичной инфекцией и последующей злокачественной конверсией предполагает, что для такой трансформации могут потребоваться дополнительные этиопатогенетические факторы [6]. Спонтанная регрессия многих первичных поражений подразумевает, что большинство пациенток не подвержены этим влияниям.

Цель исследования – выявление факторов риска, модулирующих течение LSIL у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Данное проспективное исследование проводилось среди женщин репродуктивного возраста, наблюдавшихся в женской консультации № 19 (СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 44»), женской консультации № 8 (СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68») и Центре охраны репродуктивного здоровья (СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 76»). Из 386 пациенток с цитологическим диагнозом LSIL в исследование были включены 110 женщин в возрасте 18–45 лет, которые не были беременны или в послеродовом периоде; все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациентки были опрошены с использованием анкеты, в которой уделялось внимание репродуктивной функции, возрасту сексуального дебюта, числу половых партнеров, методам контрацепции, курению сигарет.

Далее были выполнены гинекологический осмотр, традиционное цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса (окрашивание гематоксилином и эозином) и ВПЧ-тестирование с генотипированием (14 типов) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением тест-систем «Реал-Бест ДНК ВПЧ ВКР генотип», «Реал-Бест ДНК ВПЧ 66,68» (АО «Вектор-Бест», Россия). Оценку результатов цитологического исследования проводили согласно классификационной системе Bethesda.

По результатам повторного цитологического скрининга через 6–12 мес пациентки были распределены на 3 группы: выздоровления ($n = 41$), персистенции ($n = 53$) и прогрессирования ($n = 16$). В группу выздоровления вошли женщины с отсутствием атипических клеток в цитологических мазках и отрицательным тестом на ВПЧ.

Анализ полученных клинических результатов проводили с использованием статистической системы Statistica v. 10. Сравнение изучаемых количественных параметров в группах выздоровления, персистенции и прогрессирования осуществляли с использованием критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, медианного χ^2 . Анализ частотных характеристик качественных показателей в группах сравнения проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Пирсона, критерия Фишера.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $31,55 \pm 7,17$ года (Me 31; LQ, UQ 26–37). В течение 12 мес прогрессирование LSIL до HSIL было обнаружено в 16

(14,55 %) случаях; в 53 (48,18 %) случаях отмечена стойкая картина плоскоклеточных изменений, характерных для LSIL, в 41 (37,27 %) случае – регресс заболевания с элиминацией ВПЧ. Инвазивный рак не был диагностирован ни в одном случае.

В нашем исследовании не было отмечено причинно-следственной связи между риском прогрессирования LSIL и количеством беременностей, родов и самопроизвольных выкидышей (табл. 1). При сравнении количества медицинских аборт обозначилась тенденция к увеличению данного показателя у женщин с менее благоприятным течением заболевания. Однако сравнение объединенной группы персистенция–прогрессирование с группой выздоровления показало статистически значимые различия по частоте искусственного прерывания беременности (см. табл. 1).

Пациентки исследуемых групп различались по таким показателям, как возраст сексуального дебюта и число половых партнеров (см. табл. 1).

Не обнаружено прямой связи между используемыми методами контрацепции, никотиновой интоксикацией и исходом заболевания (табл. 2).

Общий уровень инфицирования ВПЧ среди женщин с LSIL составил 70,91 % (78/110). ВПЧ-16 (35,45 %), ВПЧ-33 (12,73 %) и ВПЧ-18 (12,73 %) были тремя наиболее распространенными типами ВПЧ.

Распределение типов ВПЧ различалось между всеми исследуемыми группами (рис. 1). В группе прогрессирования преобладающим типом был ВПЧ-16 (10/16; 62,50 %), за которым следовали ВПЧ-18 (5/16; 31,25 %), ВПЧ-52 (3/16; 18,75 %) и ВПЧ-31 (3/16; 18,75 %); в группе персистенции преобладали ВПЧ-16 (23/53; 43,40 %), ВПЧ-33 (9/53; 16,98 %) и ВПЧ-31 (7/53; 13,21 %), а в группе регресса – ВПЧ-16 (6/41; 14,63 %), ВПЧ-18 (5/41; 12,20 %), ВПЧ-45 (4/41; 9,76 %) и ВПЧ-35 (4/41; 9,76 %). Но только ВПЧ-16 встречался статистически чаще в группе прогрессирования по сравнению с группами регресса и персистенции ($p < 0,05$).

Частота встречаемости ВПЧ была значительно выше в группе прогрессирования (93,75 %), чем при персистенции и регрессе. Мультиинфицирование ВПЧ также чаще встречалось у пациенток с прогрессированием LSIL до HSIL (рис. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании оценивались исходы наблюдения за женщинами с диагнозом LSIL, что позволило выявить ряд заслуживающих внимания факторов.

Полученный нами результат свидетельствует о том, что беременности и роды не увеличивают риск злокачественной трансформации цервикального эпителия, что согласуется с работами Р.Е. Castle и соавт. [7], но противоречит данным литературы, в которых паритет является значимым фактором риска [8–10]. Наш вывод

Таблица 1. Результаты сравнения показателей сексуального поведения и репродуктивной функции
Table 1. Comparison of parameters characterizing sexual behavior and reproductive function

Показатель Parameter	Характеристики Characteristics	Выздоровление Recovery	Персистенция Persistence	Прогрессирование Progression	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	M ± SD	30,46 ± 7,51	31,87 ± 7,46	33,31 ± 4,87	>0,05
	min ÷ max	19–45	20–45	26–41	
	Me (LQ; UQ)	30 (24–36)	31 (26–37)	33,5 (29–37)	
Начало половой жизни, лет Age at sexual debut, years	M ± SD	17,93 ± 2,16	17,66 ± 1,97	16,5 ± 1,46	<0,05
	min ÷ max	14–25	14–23	14–19	
	Me (LQ; UQ)	18 (16–19)	18 (16–19)	17 (15,5–17,5)	
Число половых партнеров Number of sexual partners	M ± SD	5,077 ± 2,93	7,81 ± 5,54	12,44 ± 8,06	<0,05
	min ÷ max	1–10	1–25	3–30	
	Me (LQ; UQ)	5 (3–7)	6 (4–10)	10 (6–20)	
Число беременностей Number of pregnancies	M ± SD	1,37 ± 1,63	0,94 ± 0,91	2,19 ± 1,42	>0,05
	min ÷ max	0–6	0–8	0–5	
	Me (LQ; UQ)	1 (0–2)	1 (1–3)	2 (1,5–3)	
Число родов Number of deliveries	M ± SD	0,89 ± 1,05	0,70 ± 1,97	0,8125 ± 0,66	>0,05
	min ÷ max	0–4	0–3	0–2	
	Me (LQ; UQ)	1 (0–1)	1 (0–2)	1 (0–1)	
Число аборт Number of abortions	M ± SD	0,39 ± 0,74	0,057 ± 0,23	1,13 ± 1,02	$p_{1,2,3} = 0,15$ $p_{1-2,3} = 0,028$
	min ÷ max	0–3	0–4	0–3	
	Me (LQ; UQ)	1 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–2)	
Число выкидышей Number of miscarriages	M ± SD	0,10 ± 0,30	0,09 ± 1,02	0,19 ± 0,40	>0,05
	min ÷ max	0–1	0–1	0–1	
	Me (LQ; UQ)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	

может быть объяснен низким паритетом исследуемой популяции.

Однако частота искусственных абортов была выше среди женщин с более тяжелым течением заболевания. Механизм наблюдаемой связи между искусственным прерыванием беременности и цервикальными неоплазиями неизвестен. Возможно, увеличение риска связано с травмой шейки матки во время абортов [11] или иммуносупрессией [9], способствующими повышению активности ВПЧ.

Анализ сексуальной жизни пациенток показал статистически значимые отличия по возрасту сексуального дебюта у пациенток с различным течением LSIL.

Наряду с другими исследователями [12] мы расцениваем это как указание на высокую значимость фактора длительного инфицирования ВПЧ для развития последующих ВПЧ-ассоциированных заболеваний, поскольку у пациенток с ранним началом половой жизни можно ожидать первичного инфицирования в более молодом возрасте и персистенции сразу нескольких типов ВПЧ.

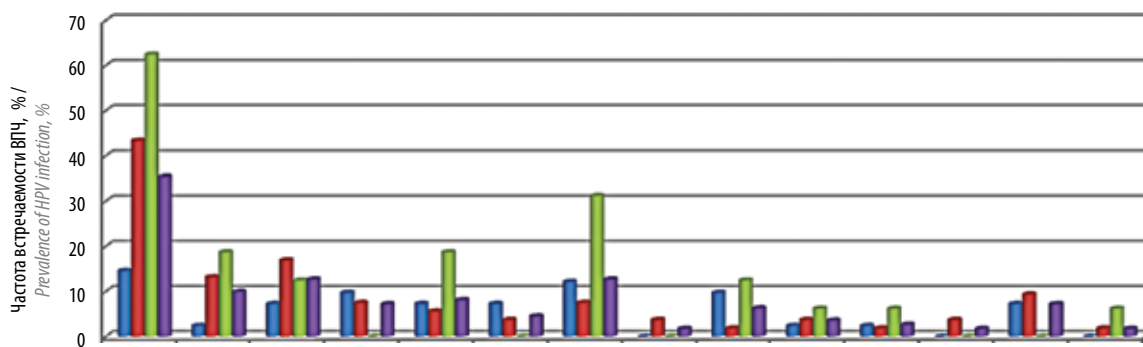
Персистирование и прогрессирование LSIL прямо пропорционально числу половых партнеров в течение жизни, что согласуется с данными литературы [13]. Промискуитет увеличивает вероятность полового контакта с носителем вирусного агента и коинфицирова-

Таблица 2. Результаты сравнения методов контрацепции и курения
Table 2. Comparison of contraception methods and smoking

Показатель Parameter	Выздоровление, n (%) Recovery, n (%)	Персистенция, n (%) Persistence, n (%)	Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	Всего, n Total, n	p
Использование презервативов Use of condoms					
Практически никогда Almost never	25 (60,98)	32 (60,38)	11 (68,75)	68	>0,05
Редко/время от времени Sometimes	7 (17,07)	9 (16,98)	3 (18,75)	19	
Регулярно/практически всегда Regularly/almost always	9 (21,95)	12 (22,64)	2 (12,50)	23	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>41 (37,27)</i>	<i>53 (48,18)</i>	<i>16 (14,55)</i>	<i>110</i>	
Использование оральных контрацептивов Use of oral contraceptives					
Не используют Do not use	32 (78,05)	38 (71,70)	11 (68,75)	81	>0,05
<5 лет <5 years	6 (14,63)	9 (16,98)	2 (16,98)	17	
≥5 лет ≥5 years	3 (7,32)	6 (11,32)	3 (18,75)	12	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>41 (37,27)</i>	<i>53 (48,18)</i>	<i>16 (14,55)</i>	<i>110</i>	
Использование внутриматочных спиралей Use of intrauterine devices					
Да Yes	1 (2,44)	4 (7,55)	2 (12,50)	7	>0,05
Нет No	40 (97,56)	39 (92,45)	14 (87,50)	103	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>41 (37,27)</i>	<i>53 (48,18)</i>	<i>16 (14,55)</i>	<i>110</i>	
Курение Smoking					
Некурящие Non-smokers	21 (51,22)	26 (49,06)	8 (50,00)	55	>0,05
<10 сигарет в сутки <10 cigarettes per day	9 (21,95)	8 (15,09)	2 (12,50)	19	
≥10 сигарет в сутки ≥10 cigarettes per day	11 (26,83)	19 (35,85)	6 (37,50)	36	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>41 (37,27)</i>	<i>53 (48,18)</i>	<i>16 (14,55)</i>	<i>110</i>	

ния несколькими типами ВПЧ. Частая смена половых партнеров ассоциируется с менее благоприятным экологическим составом вагинальной микробиоты, а бактериальный вагиноз является фактором риска развития и прогрессирования цервикальных неоплазий.

Международным агентством по изучению рака курение добавлено в список факторов, причинно связанных с неоплазиями шейки матки [14]. Никакой связи между курением и риском развития HSIL у участниц нашего исследования не наблюдалось. Это связано, по-видимому, с тем, что мы делили женщин



Группа / Group	HPV 16	HPV 31	HPV 33	HPV 35	HPV 52	HPV 58	HPV 18	HPV 39	HPV 45	HPV 59	HPV 68	HPV 51	HPV 56	HPV 66
Выздоровление / Recovery	14,63	2,44	7,32	9,76	7,32	7,32	12,20	0	9,76	2,44	2,44	0	7,32	0
Персистенция / Persistence	43,40	13,21	16,98	7,55	5,66	3,77	7,55	3,77	1,89	3,77	1,89	3,77	9,43	1,89
Прогрессирование / Progression	62,50	18,75	12,50	0	18,75	0	31,25	0	12,50	6,25	6,25	0	0	6,25
Всего / Total	35,45	10,00	12,73	7,27	8,18	4,55	12,73	1,82	6,36	3,64	2,73	1,82	7,27	1,82

Рис. 1. Распределение генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ) в различных патологических группах

Fig. 1. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in various pathological groups

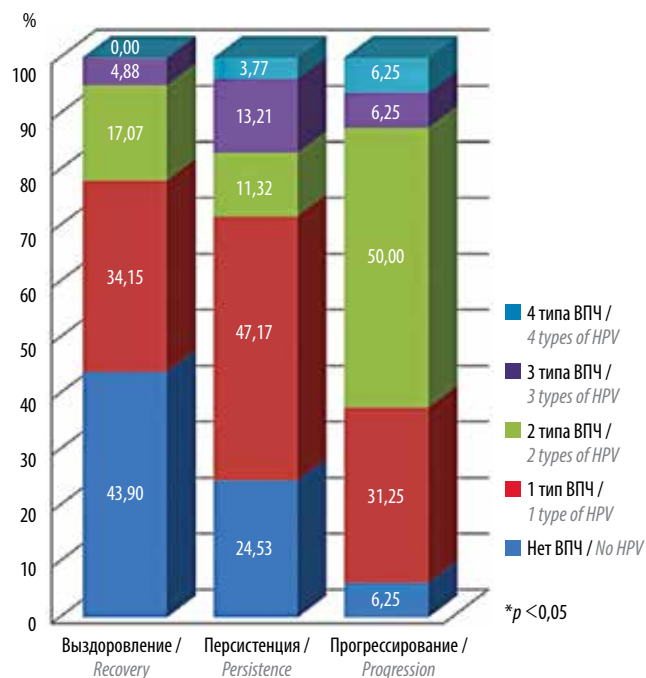


Рис. 2. Сравнение однократных и множественных инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), при различном течении, %

Fig. 2. Comparison of monoinfections and mixed infections caused by human papillomavirus (HPV) depending on the disease course, %

по интенсивности курения на курящих 10 и более сигарет в сутки, курящих менее 10 сигарет и некурящих, и не учитывали информацию о возрасте начала курения и длительности никотиновой интоксикации.

Долгосрочное использование гормональных контрацептивов является кофактором, способствующим прогрессированию от предраковых до злокачественных

поражений шейки матки [8]. Отсутствие связи между оральными контрацептивами и предопухолевыми изменениями в нашем исследовании мы объясняем низкой приверженностью к длительной гормональной контрацепции в популяции российских женщин.

На сегодняшний день остается спорным вопрос о роли барьерных методов контрацепции в развитии предраковых заболеваний и рака шейки матки. Некоторые исследователи отмечали, что презерватив не является высокоэффективным методом профилактики ВПЧ-инфекций [12], другие показали, что использование презервативов может снизить риск заражения вирусом [15]. Протективный эффект, наблюдаемый среди потребителей барьерных методов контрацепции, отражает защиту от инфицирования ВПЧ и не влияет на течение уже имеющихся предраковых заболеваний. Однако было высказано предположение о том, что использование презервативов может увеличить скорость регрессии поражений шейки матки [16]. Мы не обнаружили значимой связи между использованием барьерных методов контрацепции и исходами заболевания у женщин с LSIL. Противоречивость данных в отношении защитного эффекта от ВПЧ и влияния барьерных методов контрацепции на течение цервикальных неоплазий требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Исследования, оценивающие связь между использованием внутриматочных спиралей и риском развития цервикальных неоплазий, немногочисленны и противоречивы [8, 10, 17]. Мы не выявили значимых ассоциаций этого метода контрацепции с исходами LSIL.

Общая частота инфицирования ВПЧ в настоящем исследовании оказалась выше по сравнению с другими

работами [18], но было вновь подтверждено преобладание ВПЧ-16, -33 и -18 [13, 19].

Клиническое значение обнаружения нескольких типов канцерогенов с точки зрения последующего риска все еще находится в стадии обсуждения. Исследование К. L. Salazar и соавт. показало, что множественная ВПЧ-инфекция была обычным явлением и не увеличивала риск прогрессирования LSIL, что авторы объясняли более эффективными иммунными реакциями из-за конкуренции нескольких генотипов ВПЧ [20]. В настоящем исследовании, аналогично другим [21], сопоставление множественности генотипов ВПЧ с особенностями клинического течения LSIL показало увеличение разнообразия вирусной ДНК в группе прогрессирования по отношению к группам персистенции и выздоровления. Эти наблюдения свидетельствуют об общем способе передачи, биологических взаимодействиях между различными типами ВПЧ, а также особой восприимчивости некоторых женщин к инфицированию определенными типами ВПЧ [22].

Еще одним результатом нашего наблюдения стало выявление влияния типоспецифичности ВПЧ-инфекции на исход LSIL. Наряду с другими исследователями [23] мы показали, что ВПЧ-16 коррелирует с большим риском развития HSIL по сравнению с другими типами. Регрессия LSIL менее вероятна, если поражения связаны с ВПЧ-16. Изучение связей между течением заболевания и другими генотипами вируса не показало значимых различий.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании среди женщин репродуктивного возраста с диагнозом LSIL мы наблюдали, что большое количество искусственных абортов, практика рискованного сексуального поведения, наличие ВПЧ-16 и множественная ВПЧ-инфекция являются важными факторами персистенции LSIL и прогрессирования до HSIL. Понимание прогностической ценности клинико-анамнестических данных и ВПЧ-тестирования может быть полезно для ведения пациенток с LSIL.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruni L., Diaz M., Castellsagué X. et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789–99. DOI: 10.1086/657321.
2. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26(Suppl 10): 2008. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
3. Rodriguez A.C., Schiffman M., Herrero R. et al. Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008;100(7): 513–7. DOI: 10.1093/jnci/djn044.
4. Bogani G., Taverna F., Lombardo C. et al. Retrospective study of the influence of HPV persistence on outcomes among women with high-risk HPV infections and negative cytology. *Int J Gynecol Obstet* 2017;138(1):62–8. DOI: 10.1002/ijgo.12170.
5. Liu M., Yan X., Zhang M. et al. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2017;2017:1–9. DOI: 10.1155/2017/8971059.
6. De Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
7. Castle P.E. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *Cancer Spectr Knowl Environ* 2002;94(18):1406–14. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1406.
8. Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *PLoS One* 2016;11(1):e0147029. DOI: 10.1371/journal.pone.0147029.
9. Muñoz N., Franceschi S., Bosetti C. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1093–101. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08151-5.
10. Jensen K.E., Schmiedel S., Norrild B. et al. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: A 13-year follow-up. *Br J Cancer* 2013;108(1):234–9. DOI: 10.1038/bjc.2012.513.
11. Remennick L.I. Induced abortion as cancer risk factor: a review of epidemiological evidence. *J Epidemiol Community Heal* 1990;44(4):259–64. DOI: 10.1136/jech.44.4.259.
12. Vaccarella S. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):326–33. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0577.
13. Мзарелуа Г.М., Назарова Н.М., Некрасова М.Е. и др. Распространенность типов вируса папилломы человека у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести. *Акушерство и гинекология* 2018;(4):94–100. [Mzarelua G.M., Nazarova N.M., Nekrasova M.E. et al. Prevalence of HPV types in patients with cervical intraepithelial neoplasia of different severity. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2018;(4):94–100. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2018.4.94-100.
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans* 2004;83:1–1438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>.
15. Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q. et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645–54. DOI: 10.1056/NEJMoa053284.
16. Skorstengaard M., Suhr J., Lynge E. Condom use to enhance regression of cervical intraepithelial neoplasia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20(1):473. DOI: 10.1186/s13063-019-3564-4.
17. Castellsagué X., Diaz M., Vaccarella S. et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis

- of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1023–31.
DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70223-6.
18. Haldorsen T., Skare G.B., Ursin G., Bjørge T. Results of delayed triage by HPV testing and cytology in the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. *Acta Oncol (Madr)* 2015;54(2):200–9.
DOI: 10.3109/0284186X.2014.932433.
19. Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др. Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки. *Радиация и риск* 2018;27(3):55–64.
[Mkrтчian L.S., Kaprin A.D., Ivanov S.A. et al. Prevalence of high-risk carcinogenic human papillomavirus types in women with proved neoplastic lesions in the cervix. *Radiatsiya i risk = Radiat Risk* 2018;27(3):55–64. (In Russ.)].
DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-55-64.
20. Salazar K.L., Zhou H.S., Xu J. et al. Multiple human papilloma virus infections and their impact on the development of high-risk cervical lesions. *Acta Cytol* 2015;59(5):391–8.
DOI: 10.1159/000442512.
21. Schmitt M., Depuydt C., Benoy I. et al. Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities. *J Clin Microbiol* 2013;51(5):1458–64.
DOI: 10.1128/JCM.00087-13.
22. Méndez F., Muñoz N., Posso H. et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis* 2005;192(7):1158–65.
DOI: 10.1086/444391.
23. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary report 17 June 2019. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.

Вклад авторов

Т.С. Присяжная: разработка дизайна работы, сбор данных, проведение исследований, анализ данных, написание рукописи;
В.А. Михайлюкова: сбор данных, проведение исследований;
И.В. Берлев: разработка дизайна, планирование исследований, написание рукописи;
А.В. Малек: разработка дизайна, проведение исследований.

Authors' contributions

T.S. Prisyazhnaya: developing the study design, data collection and analysis, performing the examinations, article writing;
V.A. Mikhaylyukova: data collection, performing the examinations;
I.V. Berlev: developing the study design, planning the examinations, article writing;
A.V. Malek: developing the study design, performing the examinations.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Присяжная / T.S. Prisyazhnaya: <https://orcid.org/0000-0001-6550-8479>
А.В. Малек / A.V. Malek: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>
И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (№ 11 от 01.11.2017). 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 I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (No. 11, 01.11.2017). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.12.2020. **Принята к публикации:** 29.12.2020.

Article submitted: 07.12.2020. **Accepted for publication:** 29.12.2020.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-53-57



Заболеваемость раком шейки матки городского и сельского населения Республики Бурятия

Т.Н. Чимитдоржиева¹, Е.А. Шухоева²

¹ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова»; Республика Бурятия, 670000 Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а;

²ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер»; Республика Бурятия, 670000 Улан-Удэ, ул. Пирогова, 32

Контакты: Татьяна Намжиловна Чимитдоржиева chtn2008@mail.ru

Цель исследования – изучение заболеваемости раком шейки матки женщин, проживающих в городской и сельской местности Республики Бурятия.

Материалы и методы. Материал учтенных случаев рака шейки матки за 30 лет (1987–2019 гг.) взят из документации Республиканского онкологического диспансера, и расчеты проведены в интенсивных показателях заболеваемости на 100 тыс. женщин в целом по Республике, по городам, по сельским районам с использованием данных ежегодной численности населения. Прогностическая оценка заболеваемости раком шейки матки проведена с применением метода регрессивного анализа путем экстраполяции тренда. Все материалы обработаны с использованием программ Statistica 8.0 и Excel 2003 со статистически значимым уровнем $p < 0,05$.

Результаты. По региону в течение анализируемого периода заболеваемость раком шейки матки высока, больше у городских женщин, чем у сельских. Однако и у последних отмечается тенденция к росту заболеваемости. Наиболее подвержена этой патологии самая активная в трудовом и социальном плане возрастная группа – 35–54 лет.

Выводы. Особенностью заболеваемости женщин города был более ранний ее возраст – 25–29 лет, пик заболеваемости раком шейки матки пришелся на период 45–49 лет. При формировании групп повышенного риска необходимо обратить пристальное внимание на категорию сельских женщин и учитывать наиболее подверженную этой патологии возрастную группу.

Ключевые слова: рак шейки матки, городское и сельское население, возрастная группа

Для цитирования: Чимитдоржиева Т.Н., Шухоева Е.А. Заболеваемость раком шейки матки городского и сельского населения Республики Бурятия. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):53–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-53-57.

The incidence of cervical cancer in the urban and rural population of the Republic of Buryatia

T.N. Chimitdorzhieva¹, E.A. Shukhoeva²

¹Dorji Banzarov Buryat State University; 24a Smolina St., Ulan-Ude 670000, Republic of Buryatia;

²Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary; 32 Pirogova St., Ulan-Ude 670000, Republic of Buryatia

Contacts: Tatyana Namzhylovna Chimitdorzhieva chtn2008@mail.ru

Objective: to study the incidence of cervical cancer in women in urban and rural areas of the Republic of Buryatia.

Materials and methods. The material of registered cases of cervical cancer for 30 years (1987–2019) is taken from the documentation of the Republican Oncological Dispensary, and calculations are carried out in intensive indicators of morbidity per 100,000 women in the whole Republic, in cities, in rural areas using data from the annual population. The prognostic assessment of the incidence of cervical cancer was carried out using the method of regression analysis by extrapolating the trend. All materials were processed using the programs Statistica 8.0 and Excel 2003 with a statistically significant level of $p < 0.05$.

Results. In the region, during the analyzed period, the incidence of cervical cancer among women is high, mainly in urban than in rural areas. However, the latter also have an upward trend. The most susceptible to this pathology is the age group active in the labor and social plan – 35–54 years.

Conclusions. A feature of the morbidity process of women in the city was its earlier age, 25–29 years, and its peak-the period of 45–49 years. When forming high-risk groups, it is necessary to pay close attention to the category of rural women and take into account the age group most susceptible to this pathology.

Key words: cervical cancer, urban and rural population, age group

For citation: Chimitdorzhieva T.N., Shukhovea E.A. The incidence of cervical cancer in the urban and rural population of the Republic of Buryatia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(1):53–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-53-57.

Республика Бурятия (РБ) представляет собой уникальный регион Сибири, где на относительно небольшой территории в 351,3 тыс. км² (2,05 % территории России – 15-е место) проживает 982,9 тыс. человек (2019 г.) (0,7 % – 55-е место среди субъектов Российской Федерации). В состав РБ входят 2 городских округа: Улан-Удэ и Северобайкальск, 21 муниципальный район, 18 городских поселений, 254 сельских поселения, отличающиеся исключительным многообразием климатических условий. При образовании в 2000 г. федеральных округов России Бурятия была включена в состав Сибирского федерального округа, 3 ноября 2018 г. РБ была переведена в Дальневосточный федеральный округ. Плотность населения РБ – 2,8 чел/км², что значительно ниже среднего показателя по России – 8,6 чел/км². Максимально высокая плотность наблюдается в Иволгинском районе – 19,3 чел/км², самая низкая – в районах: Северобайкальском – 0,23, Окинском – 0,21, Баунтовском – 0,13 чел/км².

Качество жизни городских и сельских жителей различается по медико-демографическим, социальным, инфраструктурным, экономическим, экологическим показателям. Возникло такое понятие, как городской фактор, который из-за загрязнения окружающей среды негативно влияет на самочувствие населения и состояние здоровья. Однако урбанизация сопровождается и улучшением благосостояния людей, обеспечивая горожан высококвалифицированной медицинской помощью [1, 2].

Наблюдения, проведенные в 1990–2012 гг. в 163 странах, показали, что в условиях города снижена смертность населения и увеличена ожидаемая продолжительность жизни на 0,01 года [1–7].

С 90-х годов прошлого столетия численность населения РБ, соотношение городского и сельского населения претерпевали значительные изменения. Максимальное число жителей РБ было зафиксировано в 1991 г. – 1 млн 52 тыс. человек, из них треть проживали в г. Улан-Удэ (рис. 1). С этого времени отмечено сокращение численности населения, и к началу нового столетия оно уменьшилось на 55,1 тыс. человек по сравнению с уровнем 1991 г. В целом за 29 лет (с 1991 по 2020 г.) изменение численности населения сопровождалось переменами в соотношении городского и сельского населения: доля горожан росла, доля сельского населения, естественно, снижалась.

В результате урбанизации удельный вес горожан (за 1991–2020 гг.) увеличился на 21,4 %, а удельный вес сельского населения, соответственно, сократился. На 1 января 2020 г. население г. Улан-Удэ (городское) составило 439,1 тыс. (44,5 %), на остальной территории – 546,8 тыс. человек (55,5 %).

Заболеваемость раком шейки матки (РШМ) населения г. Улан-Удэ и остальной территории Бурятии (без г. Улан-Удэ) изучена за период 1999–2019 гг. В 2019 г. в РБ общая онкологическая заболеваемость женщин в условиях города составила 337,0 случая на 100 тыс. населения ($n = 1175$), в сельской местности – 432,8⁰/₀₀₀₀

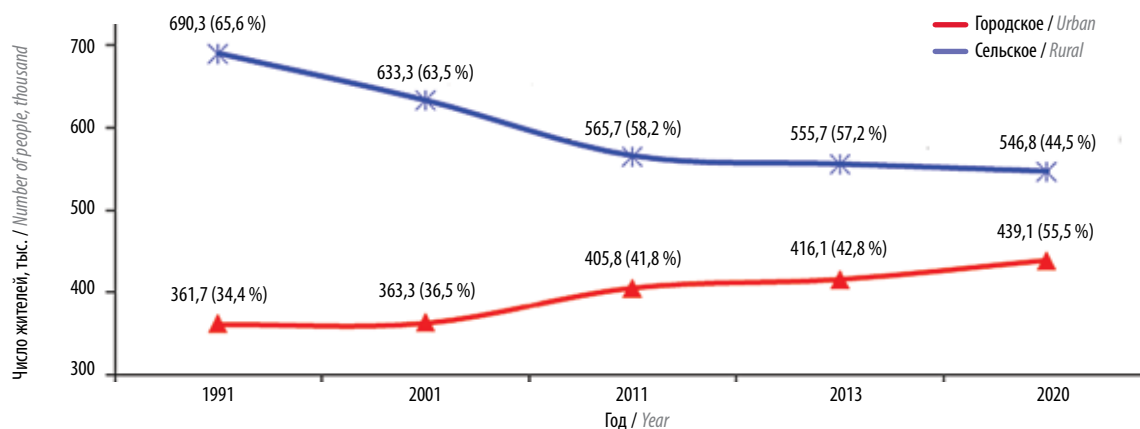


Рис. 1. Динамика численности городского и сельского населения Республики Бурятия с 1991 по 2020 г. [8]

Fig. 1. Dynamics of the urban and rural population in the Republic of Buryatia between 1991 and 2020 [8]

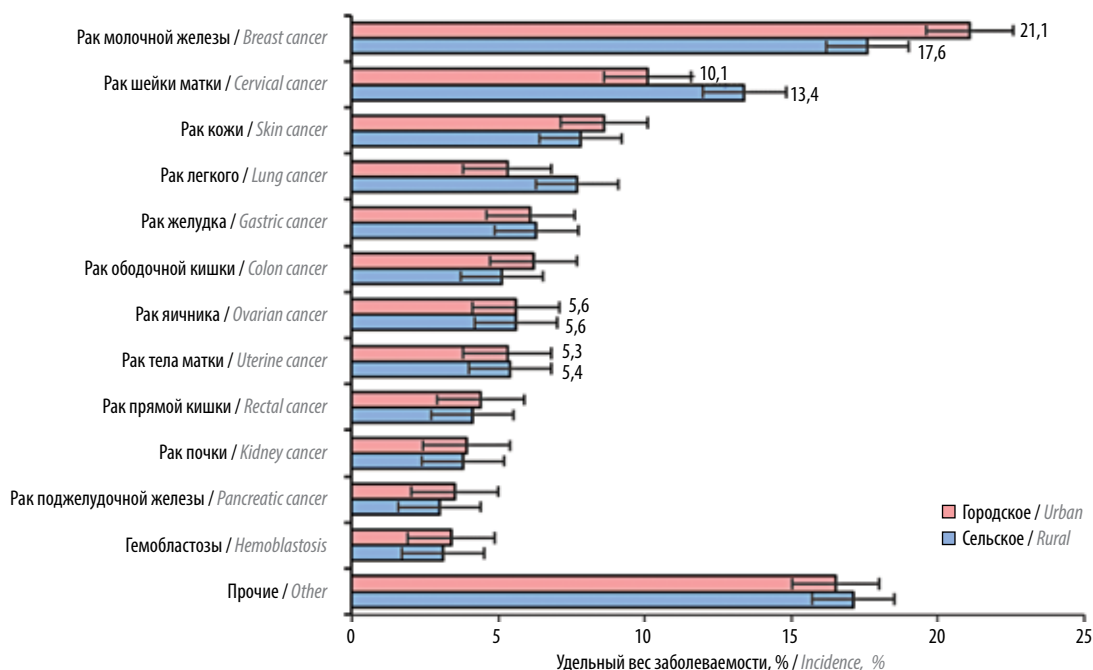


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского (городского и сельского) населения Республики Бурятия (2010–2019 гг.), %

Fig. 2. Cancer incidence among women residing in rural and urban areas of the Republic of Buryatia (1996–2019), %

($n = 879$), что на 22,1 % выше. В течение 2010–2019 гг. в РБ число случаев впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки составило 1 889, из них 791 пациентка – горожанки, 1 098 – сельские жительницы. В структуре онкологической заболеваемости женской популяции РБ как городского, так и сельского населения РШМ занимал 2-е ранговое место после рака молочной железы (рис. 2), на его долю приходилось 10,1 и 13,4 % соответственно.

При сравнении аналогичных локализаций в условиях города выше доля заболевших раком молочной железы ($n = 1 643$ (21,1 %)), кожи ($n = 672$ (8,6 %)), ободочной кишки ($n = 485$ (6,2 %)), прямой кишки ($n = 341$ (4,4 %)), почки ($n = 302$ (3,9 %)), поджелудочной железы ($n = 274$ (3,5 %)), гемобластозами ($n = 262$ (3,4 %)). В сельской местности выше доля заболевших РШМ ($n = 1 098$ (13,4 %)), легкого ($n = 628$ (7,7 %)), желудка ($n = 519$ (6,3 %)), тела матки ($n = 444$ (5,4 %)); доля заболевших раком яичника как в городе, так и в сельской местности составила 5,6 %, 435 и 459 человек соответственно.

Исследование динамики онкологической заболеваемости городского и сельского населения РБ без разделения на локализации с 1996 по 2019 г. (рис. 3) показало рост раковой патологии на всей территории РБ: прирост заболеваемости сельского населения составил 68,0 %, городского – 6,7 %. И если среди сельского населения наблюдался стабильный рост показателей, то полиномиальный тренд заболеваемости городского населения свидетельствует о тенденции снижения

темпов роста заболеваемости ЗНО. Так, в 1-й пятилетке в среднем заболеваемость городского населения была выше сельского на 29,5 %, тогда как в последующем темпы роста заболеваемости ЗНО в городе снижались, на селе – увеличивались, в результате в 4-й пятилетке средняя заболеваемость сельских жителей была на 12,7 % выше, чем городских. Прирост заболеваемости в целом по РБ за весь период исследования составил 53,5 %, следовательно, повышение заболеваемости ЗНО на территории Республики происходит главным образом за счет роста заболеваемости сельского населения (см. рис. 3).

Возраст является универсальным фактором и наиболее важной детерминантой риска развития ЗНО. Данные литературы свидетельствуют о том, что для каждой локализации рака имеется свой возрастной пик, который приходится на разные периоды жизни человека [9].

В РБ злокачественные опухоли шейки матки до 20-летнего возраста практически не встречались (рис. 4). Затем наблюдался быстрый рост заболеваемости, в результате удельный вес РШМ в структуре онкозаболеваемости женщин в РБ за возрастной период от 24 до 44 лет увеличился с 1,0 до 14,9 %; среди сельского населения аналогичный показатель вырос с 0,7 до 16,8 % (в 24 раза), достигнув в возрасте 40–44 лет пика заболеваемости РШМ.

Среди городского населения процесс роста заболеваемости имел некоторые особенности: у горожанок случаи заболевания РШМ были диагностированы

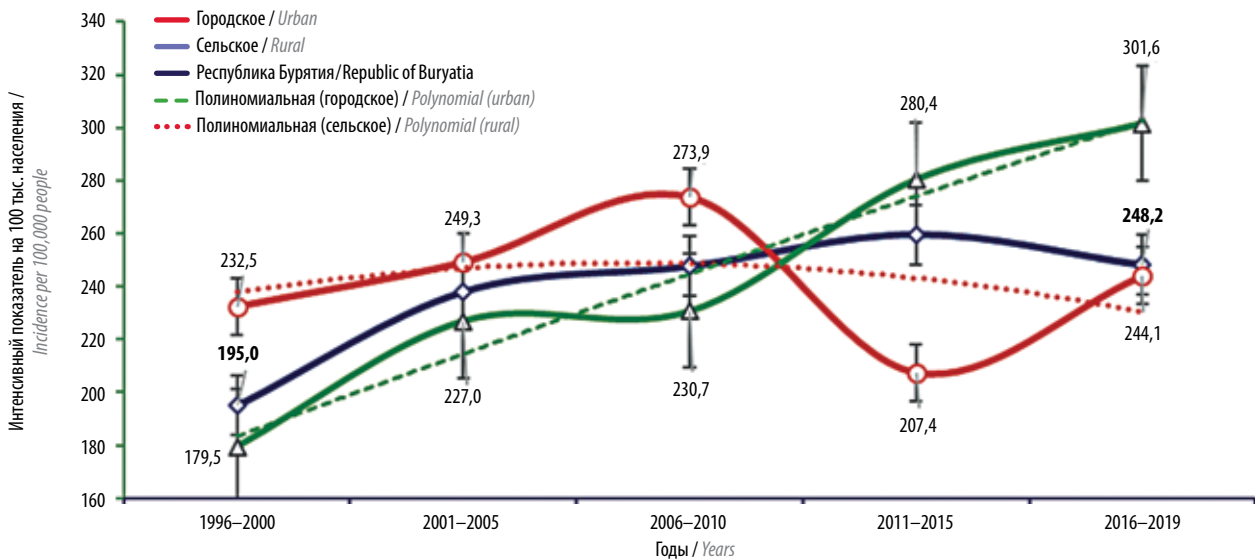


Рис. 3. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями сельского, городского и всего населения Республики Бурятия (1996–2019 г.).

Fig. 3. Dynamics of cancer incidence among people residing in rural and urban areas and in the entire population of the Republic of Buryatia (1996–2019)

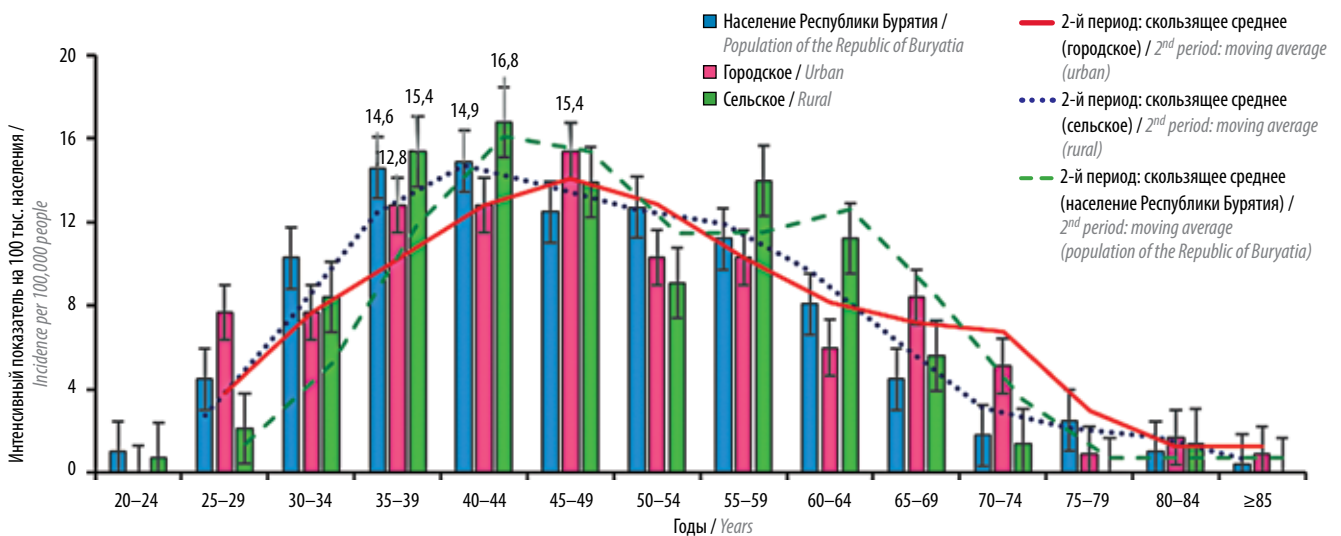


Рис. 4. Удельный вес рака шейки матки в структуре онкологической заболеваемости в различных возрастных группах женского населения Республики Бурятия в целом (2010–2019 гг.) и городского и сельского населения (2019 г.).

Fig. 4. Proportion of cervical cancer cases in the structure of cancer incidence in different age groups of the entire female population of the Republic of Buryatia (2010–2019) and among women residing in urban and rural areas (2019)

в более раннем возрасте – в 25–29 лет, в этот период доля больных РШМ составила 7,7 %. Пик заболеваемости (удельный вес – 15,4 %) в городской популяции сместился на возрастной период 45–49 лет.

Анализ заболеваемости показал, что в РБ за период исследования у большей части женщин ($n = 1245$) РШМ был диагностирован в возрастной период от 35 до 54 лет, в этот период удельный вес больных РШМ составил 65,7 % с максимумом в возрастной период 40–44 года ($n = 282$ (14,9 %)). Это трудоспособная часть женского населения, это возраст, который является самым продуктивным периодом в жизни женщин.

Обобщая результаты исследования, можно отметить, что в РБ РШМ является ведущей онкогенитальной патологией; заболеваемость раком данной локализации у городских жительниц выше, чем у жительниц сельской местности, однако и у последних отмечается тенденция к росту заболеваемости. В целом по региону в течение анализируемого периода сформировалась тенденция к росту заболеваемости РШМ, причем в наиболее активной в трудовом и социальном плане возрастной группе – 30–59 лет. Выявленные особенности следует учитывать при формировании групп повышенного риска и разработке мер профилактики РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eckert S., Kohler S. Urbanization and health in developing countries: a systematic review. *World Health Popul* 2014;15(1):7–20. DOI: 10.12927/whp.2014.23722.
- Rostampoor-Vajari M. Growing urbanization and its impact on the mental health of people in developing countries. *Hyperbolic Problems Theory Numerics Applications* 2012;67(2):889–98.
- Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А. и др. Заболеваемость раком легкого в различных городах мира (обзор). *Вопросы онкологии* 2020;66(3):239–46. [Zhuykova L.D., Choynzonov E.L., Ananina O.A. et al. Incidence of lung cancer in various cities around the world (review). *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2020;66(3):239–46. (In Russ.)].
- Шалгумбаева Г.М., Сагидуллина Г.Г., Сандыбаев М.Н. и др. Факторы риска развития рака шейки матки в Семейском регионе. *Наука и здравоохранение* 2014;(4):23–5. [Shalgumbaeva G.M., Sagidullina G.G., Sandybaev M.N. et al. Risk factors for cervical cancer in Semei region. *Nauka i zdravookhraneniye = Science and Healthcare* 2014;(4):23–5. (In Russ.)].
- Чимитдоржиева Т.Н., Кременецкий И.Г. Экологическая ситуация и заболеваемость населения злокачественными опухолями в республике Бурятия. *Российский онкологический журнал* 2008;(2):36–8. [Chimitdorzhieva T.N., Kremenetskiy I.G. Environmental situation and cancer incidence in the Republic of Buryatia. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2008;(2):36–8. (In Russ.)].
- Чимитдоржиева Г.Д., Чимитдоржиева Т.Н., Цыбенков Ю.Б., Валова Е.Э. Экологическая ситуация на территории г. Улан-Удэ и анализ заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. *Вестник Томского государственного университета. Биология* 2015;2(30):151–70. [Chimitdorzhieva G.D., Chimitdorzhieva T.N., Tsybenov Yu.B., Valova E.E. Environmental situation in Ulan-Ude and analysis of cancer incidence among its population. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Tomsk State University. Biology* 2015;2(30):151–70. (In Russ.)].
- Чимитдоржиева Т.Н., Ляхова Н.П., Чимитдоржиева Г.Д. Заболеваемость населения Республики Бурятия злокачественными новообразованиями и анализ экологического состояния ее территории. *Российский онкологический журнал* 2018;23(1):35–42. [Chimitdorzhieva T.N., Lyakhova N.P., Chimitdorzhieva G.D. Cancer incidence in the Republic of Buryatia and analysis of the environmental situation. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2018;23(1):35–42. (In Russ.)].
- Писарева Л.Ф., Перинов Д.А., Одинова И.Н. и др. Эпидемиология рака молочной железы в Республике Бурятия. Томск: Изд-во Томского университета, 2017. 190 с. [Pisareva L.F., Perinov D.A., Odintsova I.N. et al. Epidemiology of breast cancer in the Republic of Buryatia. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2017. 190 p. (In Russ.)].
- Шихнабиева Н.Д. Заболеваемость раком шейки матки в сельской местности республики Дагестан. *Научное обозрение. Медицинские науки* 2014;(2):189. [Shikhnabieva N.D. Incidence of cervical cancer in rural areas of the Republic of Dagestan. *Nauchnoe obozreniye = Scientific Review. Medicine* 2014;(2):189. (In Russ.)].

Вклад авторов

Т.Н. Чимитдоржиева, Е.А. Шухоева: сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

T.N. Chimitdorzhieva, E.A. Shukhoeva: collecting and analysis of the data, a review of publications on the theme of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Чимитдоржиева / T.N. Chimitdorzhieva: <https://orcid.org/0000-0002-1565-9137>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Dorji Banzarov Buryat State University.

Статья поступила: 15.02.2021. Принята к публикации: 24.03.2021.

Article submitted: 15.02.2021. Accepted for publication: 24.03.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-58-64



Возможность реконструктивно-пластического компонента после хирургического лечения гигантской кондиломы Бушке–Лёвенштейна

А.А. Мухин¹, А.В. Важенин^{1,2}, В.В. Саевец^{1,2}, А.Ю. Шаманова^{1,2}, А.В. Таратонов¹

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

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Арсентий Андреевич Мухин pobokon@mail.ru

В статье рассмотрены возможность хирургического лечения пациентки с гигантской кондиломой Бушке–Лёвенштейна и возможности реконструктивно-пластического компонента. Приведены положительные стороны хирургической методики с реконструктивно-пластическим компонентом. Вопрос о закрытии раневого дефекта после обширных резекций вульвы и проведении пластических методик всегда вызывал неоднозначные споры различных авторов и привел к усложнению пластического компонента, а также к снижению показаний или отказу от данного вида операции.

Ключевые слова: гигантская кондилома Бушке–Лёвенштейна, реконструктивно-пластический компонент, вульвэктомия

Для цитирования: Мухин А.А., Важенин А.В., Саевец В.В. и др. Возможность реконструктивно-пластического компонента после хирургического лечения гигантской кондиломы Бушке–Лёвенштейна. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):58–64. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-58-64.

Possibility of reconstruction after surgical treatment for giant Buschke–Löwenstein condyloma

A.A. Mukhin¹, A.V. Vazhenin^{1,2}, V.V. Saevets^{1,2}, A.Yu. Shamanova^{1,2}, A.V. Taratonov¹

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

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

Contacts: Arsentiy Andreevich Mukhin pobokon@mail.ru

The article considers the possibility of surgical treatment of a patient with giant Buschke–Löwenstein condyloma and the possibility of a reconstructive plastic component. The positive aspects of the surgical technique with a reconstructive plastic component are presented. The question of closing a wound defect after extensive vulva resections and performing plastic techniques has always caused ambiguous disputes among various authors, and has led to the complication of the plastic component, as well as a decrease in indications or refusal of this type of operation.

Key words: giant condyloma (Buschke–Löwenstein tumor), reconstructive surgery, vulvectomy

For citation: Mukhin A.A., Vazhenin A.V., Saevets V.V. et al. Possibility of reconstruction after surgical treatment for giant Buschke–Löwenstein condyloma. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):58–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-58-64.

Аногенитальные бородавки – мелкие бородавчатоподобные папилломы, сливающиеся между собой и образующие очаг поражения с широким основанием. Аногенитальные бородавки, также известные как остроконечные кондиломы, являются распространенным заболеванием, вызываемым вирусом папилломы

человека (ВПЧ) и передаваемым половым путем среди мужчин и женщин, чаще встречаются у мужчин с соотношением мужчин и женщин 2,7–3,5:1 [1–3]. L.J. Trombetta и соавт. отметили, что это заболевание становится все более распространенным среди молодых людей, с частотой возникновения 3,5 случая у лиц

в возрасте до 50 лет [4]. Риск заражения ВПЧ на протяжении жизни составляет от 50 до 80 % [5]. Подсчитано, что среди людей, контактирующих с ВПЧ, у 90 % не возникнут аногенитальные бородавки, несмотря на то, что они способны передавать болезнь [6]. Примерно у 10 % людей инфекция не излечивается, и у них развивается хроническая инфекция с риском развития остроконечных кондилом [7]. Около 90 % случаев генитальных бородавок вызваны типами ВПЧ низкого риска (6 и 11), характеризуются доброкачественными гистологическими признаками, но с чрезмерным локальным ростом, высокой частотой рецидивов и риском злокачественной трансформации [2, 8]. Вероятность злокачественной трансформации составляет 30–56 % [3]. Редко аногенитальные бородавки могут быть связаны с типами ВПЧ высокого риска, такими как ВПЧ 16-го типа [9–11], так, ДНК этих вирусов обнаруживается в гигантских кондиломах [9]. Самый высокий уровень генитальной инфекции ВПЧ выявлен у взрослых в возрасте от 18 до 28 лет [12] – около 0,1 % в общей популяции [13].

Гигантская остроконечная кондилома – чрезвычайно редкая клиническая форма остроконечных кондилом, характеризующаяся ростом, который распространяется на нижележащие структуры дермы [14]. Обычно это доброкачественное обширное новообразование, по внешнему виду напоминающее цветную капусту, поражает гениталии, особенно у пациентов с ослабленным иммунным статусом. Гигантская кондилома вульвы, также называемая опухолью Бушке–Лёвенштейна, была впервые описана Абрахамом Бушке и Лёвенштейном Людвигом в 1925 г. [15]. Основным местом появления опухоли Бушке–Лёвенштейна у женщин является вульва, и ей почти всегда предшествует остроконечная кондилома [16]. Чрезмерный рост приводит к проблемам с гигиеной, увеличивает риск вторичных инфекций и искажает образ половых органов, что приводит к социальному и психологическому ущербу. В редких случаях гигантская кондилома может быть связана с образованием свищей. Иммунодефицит играет ключевую роль в прогрессировании болезни и развитии рецидивов [17].

Сообщалось о различных терапевтических вариантах, отдельно или в комбинации, для лечения опухоли Бушке–Лёвенштейна, таких как хирургическое вмешательство, лучевая терапия, местная и внутривагинальная химиотерапия, применение системного интерферона α -2b или интерлейкина 2, местные методы лечения, включая подофиллин, фторурацил, имиквимод, цидофовир, лазерная терапия на углекислом газе и фотодинамическая терапия [18, 19]. Однако в качестве наиболее важного терапевтического вмешательства рекомендуется широкое хирургическое местное иссечение. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых испытаний, оценивающих идеальное

лечение опухоли Бушке–Лёвенштейна [20]. Различные методы, такие как местные средства (например, подофиллин, трихлоруксусная кислота, имиквимод), внутривагинальные инъекции интерферонов, химиотерапия, лучевая терапия и хирургия, дали разные результаты [1, 12, 20, 21]. Как правило, образование не реагирует на химиотерапию и лучевую терапию [14]. В настоящее время хирургическое вмешательство считается лучшим методом лечения опухоли Бушке–Лёвенштейна в большинстве отчетов и серий случаев, с высоким успехом и низкой частотой рецидивов [14, 22–24]. М. Tripoli и соавт. в своей серии из 27 пациентов, получавших радикальное иссечение и пересадку кожного трансплантата, не отметили рецидивов в ходе последующего наблюдения, а 94 % пациентов были удовлетворены косметикой и внешним видом [24].

Помимо внешнего вида гигантских кондилом вульвы и сложности хирургического лечения, еще более важно отметить, что бородавчатая карцинома вульвы должна быть включена в дифференциальную диагностику гигантских кондилом вульвы. В публикациях J. Zekan и соавт. есть упоминание о случае гигантской кондиломы вульвы, которая не поддавалась консервативной терапии и подвергалась хирургическому лечению 5 раз. При окончательном патологоанатомическом исследовании материала выявлен поверхностный рак вульвы [25]. G. Liu и соавт. описали 6 случаев бородавчатой карциномы вульвы, и 3 из них были случайно диагностированы как гигантские кондиломы вульвы [26]. Авторы предложили различать гигантскую остроконечную кондилому и высокодифференцированную плоскоклеточную карциному.

Гигантскую кондилому Бушке–Лёвенштейна вульвы в ряде источников относят к злокачественному новообразованию, которое рассматривается в качестве веррукозной карциномы [8, 27]. Наряду с этим, кондилома Бушке–Лёвенштейна имеет локальный инвазивный рост, но в большинстве случаев гистологически является доброкачественной опухолью. Вопрос о морфологической классификации остается спорным. Часть авторов относят данную патологию к гигантским кондиломам (доброкачественным опухолям), другие – к переходной форме опухоли с малигнизацией в карциному [28]. При этом есть описанные случаи гигантской кондиломы Бушке–Лёвенштейна с наличием признаков злокачественного процесса при отсутствии морфологического подтверждения такового [29].

Морфологическая картина веррукозной карциномы вульвы представлена бородавчатоподобными разрастаниями стромы новообразования, высокой дифференцировкой клеточных элементов с минимальной ядерной атипией, с обильной эозинофильной цитоплазмой клеток, нормальными фигурами редких митозов, переменными признаками гиперкератоза [8], тогда как случаи гистологической картины веррукозной

карциномы вульвы, которые морфологически характеризуются выраженной койлоцитарной атипией в ассоциации с ВПЧ, согласно Классификации опухолей женского репродуктивного тракта (2014) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), следует классифицировать как гигантскую кондилому [8, 30, 31].

Наряду с этим, в Классификации ВОЗ опухолей женского репродуктивного тракта (2014) выделяют редкий вариант высококодифференцированной плоскоклеточной инвазивной карциномы, специфическое для вульвы новообразование — бородавчатый кондиломатозный рак, часто сочетающийся с инфицированием ВПЧ 16-го типа. Новообразование может достигать гигантских размеров и полностью нарушать строение вульвы, морфологически нередко сочетается с остроконечной кондиломой в непосредственной близости или с переходом на нее. Имеет выраженные признаки койлоцитоза — перинуклеарные цитоплазматические просветления в поверхностных эпителиальных клетках на фоне увеличения, гиперхроматоза и сморщивания ядер. Наряду с этим, необходимо помнить, что в обычных остроконечных кондиломах нередко определяются атипические изменения в виде больших клеток с умеренным ядерным полиморфизмом и гиперхроматозом, которые не следует считать признаком малигнизации. Лишь при наличии атипических митозов, выраженного полиморфизма и значительного гиперхроматоза ядер могут быть основания для диагностики карциномы [32].

В поверхностных участках карциномы вульвы может определяться койлоцитоз, что, в свою очередь, может имитировать остроконечную кондилому при патологоанатомическом исследовании скудного, поверхностно взятого биопсийного материала, тогда как выраженная клеточная и ядерная атипия, инвазивный характер роста опухоли могут остаться вне объема исследуемого биопсийного материала [33].

Целью данной работы является демонстрация метода пластики кожно-фасциальным лоскутом обширного дефекта промежности после удаления гигантской опухоли Бушке—Лёвенштейна.

Клинический пример

Пациентка Н., 47 лет, находилась на лечении в онкологическом гинекологическом отделении ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с диагнозом гигантской кондиломы вульвы (гигантской кондиломы Бушке—Лёвенштейна). Сопутствующий основному диагноз: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, ремиссия; хронический бронхит, ремиссия; варикозная болезнь вен нижних конечностей; хроническая венозная недостаточность IC по CEAP.

Считает себя больной в течение 15 лет, когда впервые появились высыпания на половых органах, прогрес-

сивно увеличивающиеся в размерах и распространяющиеся на подлежащие участки кожного покрова. Начало заболевания ни с чем не связывает, самостоятельно не лечилась. С ее слов, обращалась к гинекологу, была рекомендована консервативная терапия в виде иммуномодулирующих препаратов. Документов, подтверждающих факт обращения за медицинской помощью, не предоставила.

При поступлении в отделение состояние удовлетворительное, телосложение правильное, повышенного питания. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, число дыхательных движений — 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания, пальпаторно мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез без особенностей. Локальный статус (рис. 1): кожа аногенитальной области покрыта множественными кондиломами от лобка до перианальной области с распространением на анус, сливающимися между собой, от 0,8 до 3,0 см в диаметре.

В онкологическом гинекологическом отделении ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» выполнена пластика послеоперационной раны после кожной вульвэктомии с сохранением малых половых губ, клитора, с резекцией кожи перианальной области (рис. 2) и реконструкцией с применением пластического компонента (рис. 3). После выполнения широкого иссечения у пациенток образуется обширный раневой дефект (см. рис. 2), который невозможно ушить, стянув края послеоперационной раны. Таким образом, выполняется ушивание раневого дефекта от области задней спайки путем последовательного сшивания кожи перианальной области с задней стенкой влагалища капроновыми нитями, на передней поверхности раневого дефекта ушивают следующим образом: сшивают с правым и левым медиальными краями кожи, формируя Y-образный вид послеоперационной раны, центрально-передний край послеоперационной раны в области лобкового симфиза сшивают с последующим сформированным лоскутом, оставшиеся края раны в передней части сшивают между собой капроновыми нитями, далее формируют кожный лоскут, который должен закрывать всю лобковую область. Лоскут выкраивают с помощью скальпеля с правой медиальной поверхности бедра, размерами не более 2 (высота) к 1 (ширина). При выкраивании правого лоскута глубина разреза должна достигать широкой фасции бедра. Следующим этапом накладывают прочный шов МакМиллан—Донати между передним углом и ягодичной складкой, где закончил формироваться лоскут. Место забора лоскута ушивают наглухо непрерывным швом викрилом от внутреннего края к наружному, с последующим наложением отдельных узловых швов, что уменьшает риск инфицирования. Далее лоскут



Рис. 1. Внешний вид половых органов пациентки Н. до хирургического лечения

Fig. 1. Genitals of patient N. before surgical treatment



Рис. 2. Широкое иссечение кожи вульвы и перианальной области

Fig. 2. Wide excision of the skin of the vulva and perianal area



Рис. 3. Реконструкция вульвы и промежности после хирургического лечения

Fig. 3. Reconstruction of the vulva and perineal area after surgical treatment

перемещают на рану после вульвэктомии и фиксируют с помощью капроновых нитей по часовой стрелке от прочного шва МакМиллан—Донати, наложенного ранее, до кожи в области малых половых губ. Подкожная жировая клетчатка лоскута не ушивается. Сформировавшийся нижний край лоскута последовательно подшивают к коже в области капюшона клитора. Далее оставшуюся часть в области резецированного противоположного края не ушивают, а формируют кожный лоскут с медиальной поверхности бедра. Размер лоскута зависит от длины резецированной поверхности. Данный лоскут выкраивают с медиальной поверхности бедра, не доходя до фасциального футляра, ввиду высокой толщины формирующегося лоскута; сформированный лоскут подшивают к оставшейся части кожи левой малой половой губы, оставшемуся нижнему краю противоположного лоскута, закрывая тем самым обширный раневой дефект промежности. Таким образом, лоскуты ротированные кожно-фасциальный с медиальной поверхности правого бедра и кожный с медиальной поверхности левого бедра (см. рис. 3) обеспечивают полное закрытие раневого дефекта без натяжения краев послеоперационной раны, что увеличивает возможность заживления послеоперационной раны, реконструкции вульвы и промежности, а также снижает риск возможных осложнений в раннем послеоперационном периоде, предупреждает рубцовое сужение влагалища и дает возможность сохранить репродуктивную функцию.

После проведенного хирургического лечения заживление происходило практически первичным натяжением, образовался незначительный диастаз с места забора лоскута правого бедра, пациентка выписана на 20-е сутки после операции.

Тканевой материал образования вульвы исследовался из разных участков. Гистологическая картина образования с признаками тканевой атипии, представлена

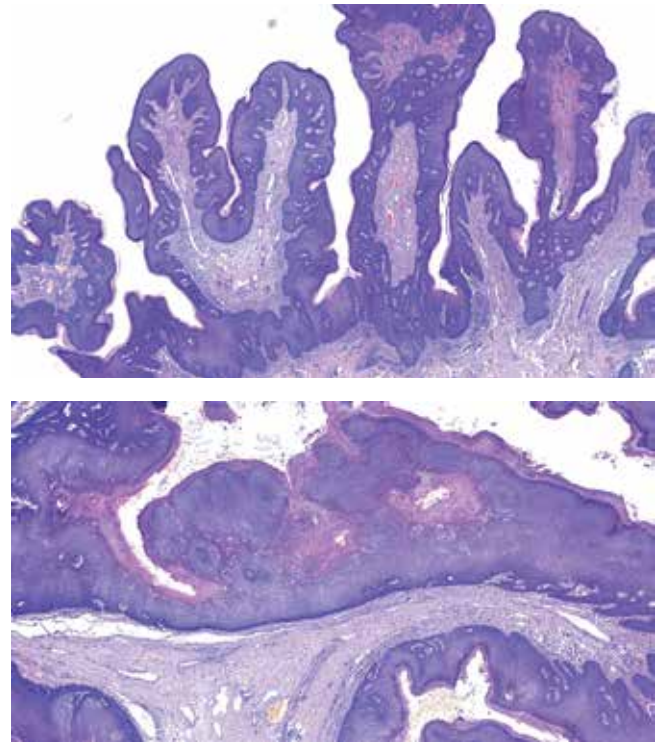


Рис. 4. Остроконечная кондилома. Папиллярные структуры новообразования, покрытые многослойным плоским эпителием с признаками гиперкератоза, акантоза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 2$

Fig. 4. Genital condyloma. Papillary structures of the tumor are covered with stratified squamous epithelium with signs of hyperkeratosis and acanthosis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 2$

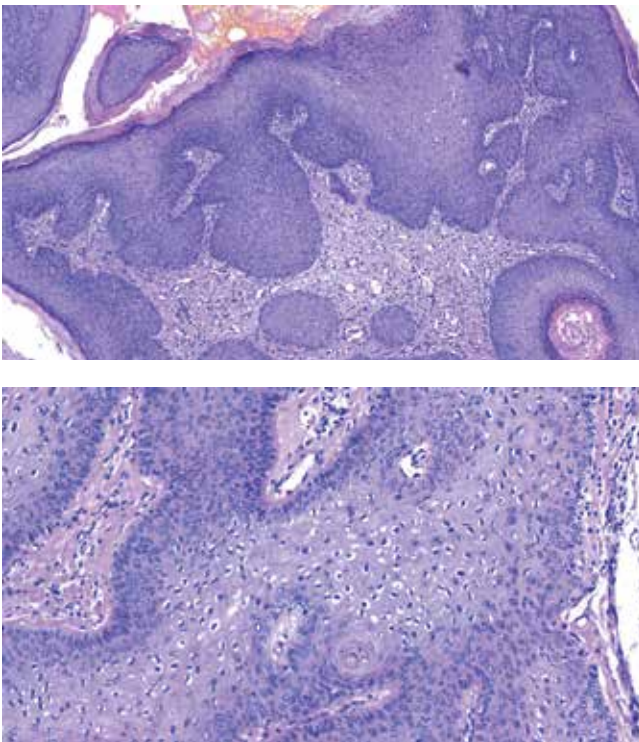


Рис. 5. Остроконечная кондилома. Гистологические признаки гиперкератоза, акантоза, койлоцитарной трансформации эпителиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 5. Genital condyloma. Histological signs of hyperkeratosis, acanthosis, and koilocytes. Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$

обширными фиброзно-васкулярными стержнями, выстланными с поверхности многослойным плоским ороговевающим эпителием. Эпителиоциты без клеточной и ядерной атипичии. Отмечаются акантоз, папилломатоз и койлоцитарная трансформация клеток эпителия. Подлежащая соединительная ткань со скудной лимфогранулоцитарной инфильтрацией. Морфологические признаки акантоза, выраженные в той или иной степени в разных полях зрения. Акантотические тяжи разделены узкими соединительнотканнвыми прослойками. Отсутствуют признаки инвазивного роста (рис. 4, 5).

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что исследуемый способ является эффективным и позволяет снизить риск инфекционных осложнений, обострения экстрагенитальной патологии, сохранить репродуктивную функцию ввиду реконструкции вульвы и промежности, уменьшить число послеоперационных койко-дней, а также радикально выполнить хирургическое лечение с оценкой опухолевого процес-



Рис. 6. Внешний вид половых органов пациентки Н. через 3 мес

Fig. 6. Genitals of patient N. after 3 months

са и максимальным исключением злокачественного новообразования.

Таким образом, данный метод хирургического лечения и закрытия раневого дефекта возможен у пациенток с распространенным генитальным кондиломатозом вульвы и позволяет радикально удалить новообразование без сокращения объема операции, а также дает возможность сохранить эластичность влагалища и малые половые губы (рис. 6), что обеспечивает удовлетворительный косметический и репродуктивный функциональный результат, как продемонстрировано у нашей пациентки.

Для успешной точной гистологической верификации процесса и дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной опухоли при клинически диагностированной гигантской кондиломе Бушке–Лёвенштейна вульвы необходимо исследование тканевого материала из разных участков новообразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Trottier, H., Burchell A.N. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics* 2009;12:291–307. DOI: 10.1159/000214920.
- Aubin F., Pr  tet J.-L., Jacquard A.-C. et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a large french national study (EDiTH IV). *Clin Inf Dis* 2008; 47(5):610–15.
- Bertram P., Treutner K.H., R  b  n A. et al. Invasive squamous-cell carcinoma in giant anorectal condyloma (Buschke–Löwenstein tumor). *Langenbecks Archiv fur Chirurgie* 1995;380(2):115–8. DOI: 10.1007/BF00186418.
- Trombetta L.J., Place R.J. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001;44(12):1878–86. DOI: 10.1007/BF02234473.
- Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virology* 2005;32(Suppl 1):S16–24. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.12.008.
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24(Suppl 1):S16–22. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.09.002.
- Moscicki A.B., Schiffman M., Burchell A. et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(Suppl5):S24–33. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
- WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Eds.: R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C. Simon. Lyon: IARC, 2014.
- Bhageerathy P.S., Cecilia M., Sebastian A. et al. Human papilloma virus-16 causing giant condyloma acuminata. *J Surg Case Rep* 2014;(1):rjt126. DOI: 10.1093/jscr/rjt126.
- Agarwal, S., Nirwal G.K., Singh H. Buschke–Löwenstein tumour of glans penis. *Int J Surg Case Rep* 2014;5:215–8. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.01.023.
- Syrjanen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* 2010;118:494–509. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3–8. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)00177-0.
- Ahsaini M., Tahiri Y., Tazi M.F. et al. Verrucous carcinoma arising in an extended giant condyloma acuminatum (Buschke–Löwenstein tumor): a case report and review of the literature. *J Med. Case Rep* 2013;7:273. DOI: 10.1186/1752-1947-7-273.
- Von Krogh G., Lacey C.J., Gross G. et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000;76:162–8. DOI: 10.1136/sti.76.3.162.
- Steffen C. The men behind the eponym – Abraham Buschke and Ludwig Löwenstein: Giant condyloma (Buschke–Löwenstein). *Am J Dermatopathol* 2006;28(6):526–36.
- Petrini C., Melli P., Magnani P. et al. Giant condyloma (Buschke–Löwenstein tumor) in a 16-year-old patient. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia/RBGO Gynecol Obstet* 2016;38(09):471–76. DOI: 10.1055/s-0036-1593776.
- Niazy F., Rostami K., Motabar A.R. Giant condyloma acuminatum of vulva frustrating treatment challenge. *World J Plast Surg* 2015;4(2):159–62.
- Nambudiri V.E., Mutyambizi K., Walls A.C. et al. Successful treatment of perianal giant condyloma acuminatum in an immunocompromised host with systemic interleukin 2 and topical cidofovir. *JAMA Dermatol* 2013;149:1068–70.
- Paraskevas K.I., Kyriakos E., Poulis E.E. et al. Surgical management of giant condyloma acuminatum (Buschke–Löwenstein tumor) of the perianal region. *Dermatol Surg* 2007;33:638–44.
- Fathi, R., Tsoukas M.M. Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies. *Clin Dermatol* 2014;32:299–306. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.014.
- Ilkay A.K., Chodak G.W., Vogelzang N.J., Gerber G.S. Buschke–Löwenstein tumor: therapeutic options including systemic chemotherapy. *Urology* 1993;42:599–602.
- Balik E., Eren T., Bugra D. A surgical approach to anogenital Buschke–Löwenstein tumours (giant condyloma acuminata). *Acta Chir Belg* 2009;109:612–6. DOI: 10.1080/00015458.2009.11680497.
- Renzi A., Bruscianno L., Giordano P. et al. Buschke–Löwenstein tumor. Successful treatment by surgical electrocautery excision alone: a case report. *Chir Ital* 2004;56:297–300.
- Tripoli M., Cordova A., Maggi F., Moschella F. Giant condylomata (Buschke–Löwenstein tumours): our caseload in surgical treatment and review of the current therapies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:747–51.
- Zekan J., Petrovic D., El-Safadi S. et al. A surgical approach to giant condyloma (Buschke–Löwenstein tumour) with underlying superficial vulvar carcinoma: a case report. *Oncol Lett* 2013;5(2):541–3.
- Liu G., Li Q., Shang X. et al. Verrucous carcinoma of the vulva: a 20 year retrospective study and literature review. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20(1):114–8.
- Патологическая анатомия: национальное руководство. Под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кakturского, О.В. Зайратьянц. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1264 с. [Pathological Anatomy: A National Guide. Ed. by M.A. Paltseva, L.V. Kaktursky, O.V. Zayratyants. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 1264 p. (In Russ.)].
- Зароченцева Н.В., Ефанов А.А., Боcharova И.И. и др. Клиническое наблюдение: беременность, инфекция вирусом папилломы человека и гигантские кондиломы Бушке–Л  венштейна. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2017;(4):62–7. [Zarochentseva N.V., Efanov A.A., Bocharova I.I. et al. Case report: pregnancy, human papillomavirus infection, and giant Buschke–Löwenstein condylomas. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2017;(4):62–7. (In Russ.)].
- Колбашова Ю.Н., Афанасьев Д.В., Философов С.Ю., Бурцев В.В. Гигантская кондилома Бушке–Л  венштейна (клиническое наблюдение). *Тазовая хирургия и онкология* 2019;9(3):54–8. [Kolbashova Yu.N., Afanasyev D.V., Filosofov S.Yu., Burtsev V.V. Giant Buschke–Löwenstein condyloma (case report). *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(3):54–8. (In Russ.)].
- Мрочковски Т.Ф., Милликан Л.Э., Париш Л.С. Генитальные и перианальные заболевания. Пер. с англ. под ред. В.А. Молочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 368 с. [Mroczkowski T.F., Millikan L.E., Parish L.C. Genital and perianal diseases. Transl. from Eng. Ed. by V.A. Molochkov. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 368 p. (In Russ.)].
- Badiu D.C., Manea C.A., Mandu M. et al. Giant perineal condyloma acuminatum (Buschke–Löwenstein tumour): a case report. *Chirurgia* 2016;111(5):435–8.
- Хмельницкий О.К. Патология вульвы. В кн.: Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.: Сотис, 1994. С. 23–28. [Khmelnitskiy O.K. Pathology of the vulva. In: Pathomorphological diagnostics of gynecological diseases. Saint Petersburg: Sotis, 1994. Pp. 23–28. (In Russ.)].
- Нейштадт Э.Л., Ожиганова И.Н. Опухоли вульвы и влагалища. СПб.: Фолиант, 2019. 316 с. [Neyshtadt E.L., Ozhiganova I.N. Tumors of the vulva and vagina. Saint Petersburg: Foliant, 2019. 316 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.А. Мухин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.В. Важенин: разработка дизайна исследования;
В.В. Саевец: обзор публикаций по теме статьи;
А.Ю. Шаманова: обзор публикаций по теме статьи, микрофотография;
А.В. Таратонов: написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.A. Mukhin: obtaining data for analysis, analyzing the obtained data;
A.V. Vazhenin: development of research design;
V.V. Saevets: review of publications on the theme of the article;
A.Yu. Shamanova: review of publications on the theme of the article, microphotography;
A.V. Taratonov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Важенин / A.V. Vazhenin: <http://orcid.org/0000-0002-7912-9039>
В.В. Саевец / V.V. Saevets: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-65-69



Материалы заседания экспертного совета «Нерешенные вопросы в лечении неоперабельного рака эндометрия в России»

Proceedings of the Expert Council "Treatment of inoperable endometrial cancer in Russia: issues that have not yet been addressed"

Для цитирования: Материалы заседания экспертного совета «Нерешенные вопросы в лечении неоперабельного рака эндометрия в России». Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):65–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-65-69.

For citation: Proceedings of the Expert Council "Treatment of inoperable endometrial cancer in Russia: issues that have not yet been addressed". Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):65–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-65-69.

Модераторы: Тюляндина Александра Сергеевна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии № 4, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), e-mail: atjulandina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>
Нечушкина Валентина Михайловна, д.м.н., заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии, заведующая онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1855-9692>

Участники: Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>
Коломиец Лариса Александровна, д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, руководитель НИЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>
Урманчева Адели Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>
Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
Волкова Мария Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФGAOY BO «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», заведующий отделением ГБУЗ НО «Новосибирский областной онкологический диспансер», Новосибирск
Саевец Валерия Владимировна, к.м.н., заведующая отделением ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (Челябинск), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

Москва, 15 июля 2020 г.

15 июля 2020 г. состоялось совещание экспертов, посвященное теме «Нерешенные вопросы в лечении неоперабельного рака эндометрия в России». Целью совещания было обсуждение нерешенных медицинских задач и современных мировых стандартов лечения распространенного и метастатического рака эндометрия (РЭ), рассмотрение результатов клинических исследований о применении комбинации ленватиниба и пембролизумаба в лечении распространенного и метастатического РЭ, получение экспертного мнения относительно перспектив применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в лечении распространенного и метастатического РЭ. В заседании Совета экспертов приняли участие 12 ведущих специалистов в области лечения РЭ.

На момент проведения экспертного совета в России было получено разрешение на внесение следующих изменений в инструкцию по применению Ленвима[®] – ленватиниба (регистрационное удостоверение ЛП-003398 от 29.12.2015 с изменениями от 10.06.2020) [1]: препарат Ленвима[®] показан в комбинации с пембролизумабом для терапии пациенток с распространенным РЭ (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицита системы репарации ДНК (mismatch repair deficient, dMMR), комплекса белков, осуществляющих восстановление ДНК при появлении ошибок в результате копирования во время деления клеток [2]) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

Нерешенные проблемы в лечении неоперабельного РЭ. Несмотря на то, что 67 % случаев РЭ диагностируются на ранних стадиях и 5-летняя выживаемость при локализованных формах может достигать 95 %, пациентки с распространенным и метастатическим РЭ имеют неблагоприятный прогноз и низкий объективный ответ на стандартную химиотерапию.

Эффективность каждой опции лечения распространенного РЭ во многом зависит от индивидуальных особенностей опухоли (гистологического подтипа, экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, наличия микросателлитной нестабильности/dMMR). Таким образом, для планирования тактики терапии с целью получения максимальной клинической пользы необходим персонифицированный подход, где ключевым является знание предикторов ответа.

Используемая система оценки риска рецидива РЭ предполагает определение (включая глубину инвазии в миометрий и поражение лимфатических узлов), гистологического подтипа и степени дифференцировки опухоли [3, 4]. Определение генетических факторов пока не стало стандартом для использования в оценке прогноза [3, 4].

Наиболее значимым исследованием молекулярной основы РЭ, согласно Атласу ракового генома (The Cancer Genome Atlas), стало выделение 4 подгрупп по наличию следующих изменений [5]:

- POLE-мутация (7 %);
- MSI-H (30 %);

- низкий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-L) и микросателлитная стабильность (microsatellite stable, MSS) (65 %);
- увеличение количества копий генов (26 %).

Микросателлитная нестабильность ДНК – ключевая характеристика опухолей с dMMR. Опухоли с MSI-H характеризуются накоплением плотных иммунных инфильтратов [6], которые являются терапевтической мишенью для воздействия пембролизумаба, моноклонального антитела к PD-1 рецептору, восстанавливающего доступность опухолевых клеток для воздействия иммунной системы [7].

Используемая в клинической практике лекарственная терапия распространенного и рецидивирующего РЭ имеет ограниченную эффективность, гормоно- и химиотерапия демонстрируют эффект только у 30 % больных, причем медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни составляют от 6 до 12 мес соответственно [8]. Наибольшее применение в рутинной клинической практике получила комбинация паклитаксела и карбоплатина, обладающая наибольшей эффективностью из всех ранее изученных режимов лечения [9].

Большинство существующих химиотерапевтических опций, используемых при лечении РЭ, ассоциированы со значимой токсичностью и ограниченной эффективностью, что делает важными дальнейшие усилия по изучению биологии и молекулярных основ РЭ, направленному на поиск специфических таргетных и иммунотерапевтических подходов [10].

Основные положения исследования применения ленватиниба в комбинации с пембролизумабом у пациенток с распространенным РЭ. Ленватиниб – ингибитор нескольких тирозинкиназ, блокирующий активацию сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR1–3, фактора роста фибробластов FGFR1–4, тромбоцитарного фактора роста альфа PDGFR α , рецептора фактора стволовых клеток KIT и рецептора протоонкогена RET [11]. Эти рецепторы являются определяющими для опухолевого ангиогенеза, и ленватиниб воздействует на ангиогенез, ингибируя их активацию. Кроме того, FGFR-, RET-, PDGFR α - и KIT-рецепторы вовлечены в пролиферацию опухолевых клеток, что объясняет блокаду ленватинибом роста опухоли [11].

Существующие данные дают основание полагать, что ленватиниб может влиять на микроокружение опухоли и модулировать противоопухолевый ответ [12].

Блокада VEGFR1-сигнального пути приводит к множественным эффектам, включая индукцию гипоксии и привлечение опухоль-ассоциированных макрофагов [13]. Эти механизмы связаны с увеличением экспрессии PD-L1, формированием TAM-M1-фенотипа макрофагов, осуществляющих привлечение и активацию Т-лимфоцитов в опухоли, что в конечном итоге приводит к увеличению эффективности иммунотерапии, в частности пембролизумаба [13].

Совместная блокада VEGF- и PD-1-сигнальных путей комбинацией ингибитора контрольных точек пембролизумаба и мультикиназного ингибитора ленватиниба может рассматриваться как эффективная противоопухолевая стратегия [14].

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба стала первой зарегистрированной комбинацией иммунотерапевтического и таргетного препаратов при распространенном РЭ [14]. Одобрение было получено по результатам 111/KEYNOTE-146, мультикогортного мультицентрового открытого исследования II фазы, включившего 108 пациенток с распространенным и метастатическим РЭ с прогрессированием после системной терапии.

Наиболее частыми гистологическими подтипами были эндометриоидная аденокарцинома (50,9 %) и серозный рак (32,4 %), 49,1 % опухолей были PD-L1-положительными. Все пациентки получали пероральную терапию ленватинибом в дозе 20 мг 1 раз в сутки и пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 нед (максимально до 35 введений). Средняя продолжительность терапии составила 8,5 мес.

В когорте из 94 пациенток без MSI-H (non-MSI-high) и dMMR комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала объективный ответ у 38,8 % (95 % доверительный интервал 29–49): полный ответ у 10,6 % пациенток ($n = 10$) и частичный ответ у 27,7 % пациенток ($n = 26$). У пациенток с зарегистрированным ответом медиана длительности ответа не была достигнута (интервал от 1,2 до 33,1 мес), при этом у 69 % пациенток продолжительность ответа составила более 6 мес. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями, отмечавшимися более чем у 20 % больных, были слабость, мышечная боль, гипертонзия, диарея, снижение аппетита, гипотиреоз, тошнота, стоматит, рвота, уменьшение массы тела, головная боль, запоры, инфекции мочевых путей, дисфония, кровотечения, гипомагнемия, ладонно-подошвенный синдром, диспноэ, кашель и сыпь [10].

В настоящее время проходят 2 исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности терапии комбинацией пембролизумаба и ленватиниба при распространенном РЭ: одно – по сравнению с комби-

нацией карбоплатина и паклитаксела в 1-й линии, другое – по сравнению с терапией по выбору врача у пациенток, получивших не менее 1 линии лечения метастатического или распространенного РЭ.

Особенности лечения пациентов комбинацией тирозинкиназного ингибитора и ингибитора контрольных точек. Комбинация таргетного препарата ленватиниба и ингибитора иммунных точек пембролизумаба в исследовании распространенного РЭ продемонстрировала аналогичный профиль токсичности каждого из препаратов, применявшихся в монотерапии [10].

Стоит отметить, что при комбинированной терапии наблюдаются нежелательные явления, которые характерны как для ингибиторов тирозинкиназ, так и для ингибиторов контрольных точек (иммуноопосредованные) [15].

Необходимо отметить следующие ключевые компоненты ведения пациенток, получающих комбинацию ленватиниба и пембролизумаба: определение факторов риска развития нежелательных явлений, заблаговременное информирование пациенток, мониторинг для раннего обнаружения нежелательных явлений, оценка степени тяжести нежелательных явлений, дифференциальная диагностика иммуноопосредованных нежелательных явлений и нежелательных явлений, связанных с тирозинкиназными ингибиторами, выбор тактики коррекции режима противоопухолевой терапии, выбор адекватной тактики лечения нежелательного явления в зависимости от зоны поражения и степени тяжести.

Выводы. Обсудив существующие потребности и новые возможности терапии распространенного РЭ, эксперты пришли к следующим выводам:

1. РЭ является наиболее частой опухолью женских половых органов. Прогноз пациенток во многом определяется стадией заболевания: 5-летняя общая выживаемость при I стадии достигает 96 %, в то время как при метастатической болезни снижается до 18 %, что значительно повышает потребность в эффективной терапии распространенной и метастатической болезни. РЭ представляет собой социально значимое заболевание, являясь наиболее частой онкогинекологической патологией, что требует дальнейших исследований и поиска эффективных терапевтических опций.

2. *Достаточно ли существующих опций лечения распространенного РЭ?* Большинство имеющихся опций лечения распространенного РЭ обладают ограниченной эффективностью, что требует разработки молекулярной и биологической направленной терапии. Существующих опций терапии недостаточно ввиду ограниченности эффективности режимов гормоно- и химиотерапии.

3. *Существует ли потребность в сокращении применения химиотерапевтических режимов с низкой эффективностью?* Да, при наличии более эффективных схем лечения, не включающих цитостатические агенты.

Менее эффективные режимы могут использоваться в клинической практике при исчерпании возможностей более эффективных режимов терапии или при наличии противопоказаний к более эффективным режимам.

4. *Как может повлиять появление комбинации ленватиниба и пембролизумаба на клиническую практику?* Эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба подтверждена в исследовании 111/KEYNOTE-146 по оценке терапии распространенного РЭ без микросателлитной нестабильности/dMMR, где комбинация продемонстрировала частоту объективных ответов 38 % и частоту полных ответов 10 %. Мы ожидаем появления возможности использования комбинации ленватиниба и пембролизумаба в рутинной клинической практике.

5. *Каков профиль пациенток, которые получают наибольшую клиническую пользу при терапии распространенного РЭ комбинацией ленватиниба и пембролизумаба?* Исследование 111/KEYNOTE-146 продемонстрировало эффективность комбинации у пациенток с рецидивирующим РЭ после 1-й линии терапии и у пациенток при быстром прогрессировании в течение 6 мес после окончания адъювантной химиотерапии, включающей препараты платины и паклитаксел.

6. *Достаточен ли уровень осведомленности специалистов-онкологов и химиотерапевтов в проблематике микросателлитной нестабильности/dMMR?* РЭ – генетически гетерогенное злокачественное новообразование, состоящее из различных фенотипов. Отсутствие MSI-H является основанием для использования комбинации тирозинкиназных ингибиторов и ингибиторов контрольных точек при этой злокачественной опухоли. Осведомленность первичных онкологов недостаточна, требуются методические рекомендации для практических специалистов, где необходимо осветить роль микросателлитной нестабильности и методы ее выявления. Полезным может быть проведение экспертных советов по обсуждению значения микросателлитной нестабильности в терапии РЭ.

7. *Какой охват тестированием опухолей эндометрия на микросателлитную нестабильность/dMMR необходим в клинической практике?* Для использования эффективных режимов терапии необходимо охватить тестированием на микросателлитную нестабильность всех больных с рецидивирующим РЭ.

8. *Знакомы ли специалисты-онкологи и химиотерапевты с диагностикой и управлением нежелательными явлениями, возникающими на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ и ингибиторами контрольных точек?* Существует необходимость мониторинга и терапии нежелательных явлений при лечении комбинацией ленватиниба и пембролизумаба. Такой подход может улучшить возможность получения полных доз препаратов и тем самым получить больший контроль над опухолью. Существует потребность в повышении уровня

знаний по диагностике нежелательных явлений и управлению ими. Требуются методические руководства для специалистов по управлению нежелательными явлениями при терапии комбинацией ингибиторов тирозинкиназ и ингибиторов контрольных точек. Полезными могут быть рекомендации для пациентов по диагностике и коррекции нежелательных явлений.

9. *Требуется ли привлечение мультидисциплинарной команды для лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба пациенток с распространенным РЭ?* Для констатации невозможности проведения хирургического и лучевого лечения обязательно требуется привлечение мультидисциплинарной команды. Для лучшего контроля нежелательных явлений необходимы мультидисциплинарный подход и программы обучения специалистов.

10. *Является ли обоснованным включение комбинации ленватиниба и пембролизумаба в российские рекомендации по лечению РЭ (RUSSCO, AOP)?* На основании обсужденных данных ленватиниб в комбинации с пембролизумабом является эффективной опцией для пациенток с распространенным РЭ без микросателлитной нестабильности/dMMR. Для назначения комбинации ленватиниба и пембролизумаба пациенткам с распространенным РЭ после неэффективной системной терапии и при невозможности проведения лучевого и хирургического лечения требуется включение данной комбинации в российские рекомендации по лечению РЭ (RUSSCO, AOP).

11. *Требуется ли проведение дальнейших исследований для определения эффективности и безопасности терапии ленватинибом и пембролизумабом? Каких?* Необходимы дальнейшие исследования с учетом персонализированного подхода с выявлением групп пациенток, которые могут получить наибольший терапевтический эффект. Необходимо получение данных исследований III фазы по анализу эффективности и безопасности терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии лечения и после 1 линии лечения распространенного РЭ.

Идеальный портрет пациентки с распространенным РЭ при отсутствии MSI-H или dMMR для назначения комбинации ленватиниба и пембролизумаба:

- пациентка с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, если хирургическое лечение или лучевая терапия не показаны;
- с прогрессированием в интервале до 6 мес после окончания адъювантной терапии.

Таким образом, Совет экспертов считает возможным рекомендовать следующее:

1. Для планирования стратегии лечения необходимо формирование программы обучения специалистов по тестированию на наличие микросателлитной нестабильности в рутинной клинической практике всем пациентам.

2. Для улучшения лечения пациенток с распространенным РЭ следует включить тестирование на наличие микросателлитной нестабильности в систему финансирования за счет ОМС.

3. Для повышения осведомленности онкологов о переносимости комбинации ленватиниба и пембролизумаба и об особенностях мониторинга за нежелательными явлениями целесообразно создание брошюры для врачей по коррекции нежелательных явлений.

Для увеличения числа пациентов с осознанным подходом к лечению и улучшения переносимости терапии целесообразно создание брошюры для пациентов, получающих терапию комбинацией ленватиниба и пембролизумаба.

Для обсуждения и консолидации опыта применения целесообразно в рамках проведения научно-медицинских мероприятий «Эйсай» уделять внимание разбору клинических случаев и анализу реальной клинической практики лечения ленватинибом и пембролизумабом.

Необходимо включение ленватиниба в комбинации с пембролизумабом в клинические рекомендации по лечению РЭ как эффективной опции для пациенток с распространенным РЭ без микросателлитной нестабильности/dMMR.

С целью формирования более глубокого понимания роли комбинации ленватиниба и пембролизумаба в стратегии лечения больных РЭ необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ленвима® (Lenvima®). Регистрационное удостоверение ЛП-003398 с изменениями от 10.06.2020. [Medication package insert for Lenvima®. Registration number LP-003398 with amendments dated 10.06.2020. (In Russ.)].
2. Stelloo E., Bosse T., Nout R.A. et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28:836–44. DOI: 10.1038/modpathol.2015.43.
3. 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 № 3s2, 2019 (том 9). С. 218–232. [Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of uterine cancer and uterine sarcoma. Malignant tumors: practical guideline by RUSSCO № 3s2, 2019 (vol. 9). Pp. 218–232. (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации АОР 2020. Рак тела матки и саркомы матки. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf. [Clinical guideline by the Russian Association of Oncologists 2020. Uterine cancer and uterine sarcoma. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf. (In Russ.)].
5. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [published correction appears in *Nature* 2013;500(7461):242]. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113.
6. Pakish J.B., Zhang Q., Chen Z. et al. Immune microenvironment in microsatellite-instable endometrial cancers: hereditary or sporadic origin matters. *Clin Cancer Res* 2017;23: 4473–81. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2655.
7. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–64. DOI: 10.1038/nrc3239.
8. Базаева И.Я., Хохлова С.В., Феденко А.А. Лекарственное лечение рецидивов и диссеминированного рака тела матки. Сибирский онкологический журнал 2018;17(1):55–63. [Bazaeva I.Ya., Khokhlova S.V., Fedenko A.A. Pharmacotherapy of recurrent and disseminated uterine cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2018;17(1):55–63. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63.
9. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Эволюция лечения рака тела матки. Злокачественные опухоли 2016;4(специальный выпуск 1):92–8. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Kuznetsov V.V. Evolution of treatment for uterine cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2016;4(special issue 1):92–8. (In Russ.)].
10. Makker V., Green A.K., Wenham R.M. et al. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:19. DOI: 10.1186/s40661-017-0056-7.
11. Suyama K., Iwase H. Lenvatinib: A promising molecular targeted agent for multiple cancers. *Cancer Control* 2018;25(1):1073274818789361. DOI: 10.1177/1073274818789361.
12. Capozzi M., De Divitiis C., Ottiano A. et al. Lenvatinib, a molecule with versatile application: from preclinical evidence to future development in anti-cancer treatment. *Cancer Manag Res* 2019;11:3847–60. DOI: 10.2147/CMAR.S188316.
13. Incio J., Tam J., Rahbari N.N. et al. PIGF/VEGFR-1 signaling promotes macrophage polarization and accelerated tumor progression in obesity. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2993–3004. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1839.
14. Ott P.A., Hodi F.S., Buchbinder E.I. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol* 2015;5:202.
15. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.

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

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

Статья поступила: 09.03.2021. **Принята к публикации:** 31.03.2021.

Article submitted: 09.03.2021. **Accepted for publication:** 31.03.2021.

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 подрисовочными 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 подрисовочной 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.