

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака молочной железы

Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы)

Преимственность поколений отечественных онкогинекологов

Как уменьшить неизбежные побочные последствия лечения?

Возможности для лечения пациенток с сопутствующими заболеваниями

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

4

2019 / том 15

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

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



О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

4
ТОМ 15
'19

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 М.А. Андросова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.С. Останкова
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. 2019. Том 15. № 4. 1–92.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166

Отпечатано в типографии
ООО «Меднаколов»

Тираж 3000 экз.

www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

Семглазов 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)

Высокая 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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Коляндина Ирина Владимировна, член РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО 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 онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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 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)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Поляндин 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)

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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)

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)

Козаченко Владимир Павлович, д.м.н., действительный член РАЕН, профессор гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Грицац Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Козаченко Владимир Павлович, д.м.н., действительный член РАЕН, профессор гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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



TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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 **M.A. Androsova**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.S. Ostankova**

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. 2019.
Volume 15. No. 4. 1–92.

© PH "ABV-Press", 2019

Pressa Rossii catalogue index:
42166

Printed at the
Mediacolor LLC.

3,000 copies

www.ojrs.abvpress.ru

4^{VOL.15}
'19

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

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

Ulrikh Elena A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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)

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)

Kozachenko Vladimir P., MD, PhD, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, of the Department of Gynecologic Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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. Hertzen 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

Gritsay Anatoly N., MD, PhD, Professor, Leading Researcher 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 (Moscow, Russia)

Kozachenko Vladimir P., MD, PhD, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology of the Department of Gynecologic Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

Ulrikh Elena A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.В. Чёрная, П.И. Крживицкий, Е.А. Бусько, П.В. Криворотько, А.С. Артемьева, Н.С. Попова, В.В. Данилов, В.Ф. Семиглазов, С.Н. Новиков, С.В. Канаев*
Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc-метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы 12
- А.И. Беришвили, Т.М. Кочоян, А.К. Дмитриев, А.Н. Коновалов, В.А. Ульянов, А.Г. Кедрова*
СО₂-лазер в диагностике границ резекции опухолевой ткани молочной железы 23

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Р.М. Палтуев*
Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака молочной железы. 30
- В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов*
Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы) 50

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- И.В. Соболев, Р.И. Глушаков, А.Э. Протасова, П.Д. Шабанов, М.Э. Колпакова, Н.И. Тапильская*
Влияние гипо- и гипертиреоза на выживаемость больных диссеминированным раком яичника 58
- А.А. Мухин, А.В. Важенин, Л.Ф. Чернова, В.В. Саевец, И.Г. Шимоткина*
Хирургическое лечение рака вульвы у пациенток с осложненным соматическим статусом 66
- А.Г. Кедрова*
Профилактика атрофии влагалища после лечения опухолей органов женской репродуктивной системы. 73

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.М. Беляев, Е.В. Бахидзе, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих*
Петербургская школа онкогинекологии: преемственность поколений отечественных онкогинекологов 79

- ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 91**

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- A.V. Chernaya, P.I. Krzhivitskiy, E.A. Busko, P.V. Krivorotko, A.S. Artemyeva, N.S. Popova, V.V. Danilov, V.F. Semiglazov, S.N. Novikov, S.V. Kanaev*
The role of digital mammography, scintimammography with ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer12
- A.I. Berishvili, T.M. Kochoyan, A.K. Dmitriev, A.N. Kononov, V.A. Ulyanov, A.G. Kedrova*
CO₂ laser in the diagnostics of resection margins in breast tumors23

REVIEWS

- R.M. Paltuev*
Biological rationale for patient-specific treatment of breast cancer. Analysis of new data for breast cancer markers used in routine practice30
- V.F. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov*
General recommendations for the management of breast cancer (St. Gallen Expert Consensus developed at the 16th International Breast Cancer Conference)50

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- I.V. Sobolev, R.I. Glushakov, A.E. Protasova, P.D. Shabanov, M.E. Kolpakova, N.I. Tapilskaya*
Hypo- and hyperthyroidism and survival of ovarian cancer patients58
- A.A. Mukhin, A.V. Vazhenin, L.F. Chernova, V.V. Saevets, I.G. Shimotkina*
Surgical treatment of vulvar cancer in patients with concomitant disorders66
- A.G. Kedrova*
Prevention of vaginal atrophy after treatment for tumors of the female reproductive system73

REVIEWS

- A.M. Belyaev, E.V. Bakhidze, I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva, E.A. Ulrikh*
St. Petersburg School of Oncogynecology: the continuity of generations of Russian oncogynecologists79

- INFORMATION FOR AUTHORS**91

Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы

А. В. Чёрная, П. И. Крживицкий, Е. А. Бусько, П. В. Криворотко, А. С. Артемьева,
Н. С. Попова, В. В. Данилов, В. Ф. Семиглазов, С. Н. Новиков, С. В. Канаев

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

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

Введение. Разработка эффективных методов диагностики мультицентричного процесса у больных раком молочной железы (РМЖ) имеет большое клиническое значение, так как в значительной степени определяет тактику хирургического и лучевого лечения.

Цель исследования – сравнить диагностические возможности маммосцинтиграфии (МСГ), цифровой маммографии (ММГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике мультицентричного РМЖ.

Материалы и методы. В исследовании было включено 410 женщин с гистологически подтвержденным РМЖ. МСГ осуществляли в планарном режиме на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips, Нидерланды). Цифровую ММГ проводили всем женщинам на цифровом маммографе Senographe DS (GE Healthcare, США); 319 из 410 обследованных женщин было выполнено предоперационное УЗИ с высокочастотным (7–18 МГц) линейным датчиком высокого разрешения. Окончательный диагноз выставляли по результатам патоморфологического исследования. Критерием для постановки диагноза мультицентричного РМЖ было наличие 2 и более опухолевых узлов различной формы и структуры, расположенных в разных квадрантах молочной железы. Также признаком мультицентричности РМЖ считалось выявление отдельных дополнительных сгруппированных скоплений микрокальцинатов злокачественного типа (>15 на 1 см²).

Результаты. По данным патоморфологического исследования мультицентричный РМЖ был диагностирован у 51 из 410 пациенток. МСГ была эффективнее ММГ при выявлении мультицентричного РМЖ – ее чувствительность составила 84,3 % против 54,9 % ($p < 0,001$), специфичность – 98 % против 95,8 % ($p = 0,02$), точность – 96,3 % против 90,7 % ($p = 0,04$), предсказательная точность положительных и отрицательных результатов – 86 % против 65,1 % ($p = 0,004$) и 97,8 % против 93,7 % ($p = 0,01$) соответственно. Мультицентричный РМЖ был подтвержден гистологически у 44 из 319 пациенток, которым было проведено УЗИ молочных желез. Чувствительность, специфичность, точность, предсказательная точность положительных и отрицательных результатов для УЗИ составили 52,3; 94,5; 88,7; 60,5 и 92,5 % соответственно. МСГ значительно ($p < 0,001$) превосходила УЗИ по всем диагностическим показателям. Комбинация ММГ и МСГ обладала более высокой чувствительностью (94,1 %), специфичность составила 94,2 %, точность – 94,1 %, предсказательная точность положительных результатов – всего 69,6 %.

Выводы. МСГ намного более чувствительный метод (84,3 %), чем ММГ (54,9 %) и УЗИ (52,3 %), при выявлении мультицентричного РМЖ. Высокая предсказательная точность положительных результатов МСГ (86 %) подтверждает тот факт, что МСГ является эффективным методом при планировании оперативного вмешательства и лучевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, мультицентричный рак молочной железы, цифровая маммография, маммосцинтиграфия, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Чёрная А. В., Крживицкий П. И., Бусько Е. А. и др. Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):12–22.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-12-22



The role of digital mammography, scintimammography with ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer

A. V. Chernaya, P. I. Krzhivitskiy, E. A. Busko, P. V. Krivorotko, A. S. Artemyeva, N. S. Popova, V. V. Danilov,
V. F. Semiglazov, S. N. Novikov, S. V. Kanaev

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

Background. The development of effective methods for diagnosing multicentric breast cancer patients (BC) is of great clinical importance, because it determines the tactics of surgical and radiation treatment.

The aim of study: to compare diagnostic accuracy of scintimammography (SMG), digital mammography (MMG) and ultrasound (US) in the diagnosis of multicentric BC.

Materials and methods. 410 women with histologically confirmed BC were included in this analysis. SMG was performed with dual detector SPECT unit Forte (Philips, Netherlands). Mammographic digital images were obtained on Senographe DS unit (GE Healthcare, USA). In 319 of 410 evaluated women we were able to determine results of preoperative US with high-frequency (7–18 MHz), high resolution linear array transducer. The pathological report was used as the gold standard. Multicentric BC was defined as 2 or more distinct invasive tumors occupying more than one quadrant. Detection of additional grouped calcifications of malignant type occupying a small portion of breast tissue (more than 15 pieces per 1 sq. cm) was considered as another mammographic sign of multicentric BC.

Results. According to histopathological examinations multicentric BC was diagnosed in 51 of 410 patients. SMG was more effective than MMG in detecting multicentric BC: sensitivity – 84.3 % vs 54.9 % ($p < 0.001$), specificity – 98 % vs 95.8 % ($p = 0.02$), accuracy – 96.3 % vs 90.7 % ($p = 0.04$), positive and negative predictive values – 86 % vs 65.1 % ($p = 0.004$) and 97.8 % vs 93.7 % ($p = 0.01$), respectively. Histologically multicentric BC was revealed in 44 of 319 women that had US of the breasts. Sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values for US were 52.3 %, 94.5 %, 88.7 %, 60.5 % and 92.5 %, respectively. SMG significantly ($p < 0.001$) outperformed US for all diagnostic characteristics. Combination of MMG and SMG characterized by increased sensitivity (94.1 %), 94.2 % specificity, 94.1 % accuracy and positive predictive value of only 69,6 %.

Conclusions. SMG is significantly more sensitive (84.3 %) than MMG (54.9 %) and US (52.3 %) in detection of multicentric BC. High (86 %) positive predictive value of SMG advocates it as a tool for surgery and radiotherapy planning.

Key words: breast cancer, multicentric breast cancer, mammography, scintimammography, ultrasound

For citation: Chernaya A.V., Krzhivitskiy P.I., Busko E.A. et al. The role of digital mammography, scintimammography with ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(4):12–22. (In Russ.).

Введение

Своевременная и точная диагностика мультифокального (МФ) и мультицентричного (МЦ) процесса у больных раком молочной железы (РМЖ) имеет большое значение и для оценки прогноза заболевания, и для правильного выбора лечебной тактики. Прогностическое значение МЦ/МФ РМЖ было изучено в нескольких больших ретроспективных исследованиях. В частности, R. Yerushalmi и соавт. (2012) в группе из 19754 пациенток с РМЖ не обнаружили существенного снижения показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных МФ/МЦ РМЖ. Напротив, В. Ataseven и соавт. (2015) проанализировали результаты лечения 6134 пациенток с РМЖ и обнаружили, что показатели общей и безрецидивной выживаемости были существенно ниже у женщин с МЦ РМЖ по сравнению с больными с одним опухолевым очагом или мультифокальным РМЖ. В более поздних исследованиях было показано, что МФ РМЖ может быть эффективно излечен с помощью органосохраняющей операции с последующей лучевой терапией [1], но органосохраняющее лечение больных МЦ РМЖ приводит к значительному увеличению частоты местных рецидивов [2]. Неудивительно, что пациентки с МЦ РМЖ обычно не рассматриваются в качестве кандидатов на органосохраняющую операцию.

В настоящее время цифровая маммография (ММГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (МЖ) рассматриваются в качестве основных инструментов диагностики МФ/МЦ РМЖ [3, 4]. Вместе с тем известно, что в 19–33 % случаев МФ/МЦ

РМЖ не определяется при стандартном рентгенологическом обследовании [5, 6]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) МЖ обладает более высокой чувствительностью в выявлении новообразований МЖ и, вероятно, может рассматриваться в качестве эффективного метода диагностики МФ/МЦ РМЖ [7, 8]. Однако низкая специфичность МРТ МЖ ограничивает возможности широкого использования этого метода для планирования терапии [9–11]. Кроме того, ограниченная доступность и высокая стоимость исследования служат препятствием для рутинного использования МРТ МЖ у широкого круга больных РМЖ [12]. В последние десятилетия появились сообщения о высокой эффективности радионуклидных методов диагностики опухолей МЖ с помощью туморотропных радиофармпрепаратов на основе катионов, меченных ^{99m}Tc [4–6]. Накопленный нами опыт подтверждает высокую эффективность маммосцинтиграфии (МСГ) при диагностике РМЖ, в том числе небольших (<2 см) новообразований МЖ [3, 4]. Было показано, что у больных с рентгенологически плотной тканью МЖ МСГ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с ММГ и УЗИ [4, 7, 8, 13]. К сожалению, сведения о возможностях применения МСГ для выявления МЦ РМЖ немногочисленны, сравнительный анализ диагностических возможностей МСГ, ММГ и УЗИ не проводился.

Целью представленного исследования было проведение сравнительного анализа информативности ММГ, УЗИ и МСГ в диагностике МЦ РМЖ. Кроме того, были изучены перспективы совместного

использования указанных диагностических методов, в том числе для планирования противоопухолевого лечения.

Материалы и методы

Этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России одобрил данное исследование, в котором мы ретроспективно сравнили диагностические возможности цифровой ММГ, УЗИ и МСГ при выявлении МЦ РМЖ. Все вышеперечисленные инструментальные исследования проводились в период с 09.01.2014 по 01.06.2018. Изображения МЖ, полученные у 512 пациенток в возрасте 22–83 лет (средний возраст 55 лет), были независимо оценены рентгенологами и радиологами, имеющими значительный опыт работы в сфере визуализации МЖ. Основными показаниями для исследования являлись подозрительные изменения, выявленные при физикальном осмотре, при цифровой ММГ и УЗИ, а также результаты предоперационного локального стадирования. Патоморфологическую верификацию проводили всем пациенткам: в 468 случаях – после оперативного вмешательства, в 44 случаях – с помощью биопсии. У 410 пациенток с гистологически подтвержденным РМЖ были оценены данные цифровой ММГ и МСГ. Рентгенологам и радиологам не были известны результаты других исследований.

Цифровую ММГ осуществляли на аппарате Senographe DS (GE Healthcare, США), снабженном плоскопанельным детектором, размер изображения $24 \times 31 \text{ см}^2 = 7,4 \text{ Мп}$. Цифровую ММГ проводили с компрессией МЖ по стандартной методике в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, дополнительных проекциях, а также выполняли прицельные снимки на подозрительные изменения.

Полученные изображения были проанализированы и описаны в соответствии с терминологией BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [14]. Категории 1–3 считали отрицательными, а категории 4 и 5 – положительными. МЦ РМЖ определялся как 2 или более различных инвазивных образования, выявленные в более чем 1 квадранте или на расстоянии $>4 \text{ см}$ от первичной опухоли. Обнаружение дополнительных сгруппированных кальцинатов злокачественного типа, занимающих небольшую часть ткани МЖ ($>15 \text{ на } 1 \text{ см}^2$), рассматривалось как еще один ММГ-признак МЦ РМЖ.

Рентгеновскую плотность МЖ оценивали в соответствии с классификацией BI-RADS: А – жировая, В – жировая с рассеянной фиброгландулярной тканью, С – неоднородно плотная и D – чрезвычайно плотная. В нашем исследовании случаи с С и D плотностью МЖ рассматривались как плотная ткань МЖ.

Из 410 пациенток с гистологически подтвержденным РМЖ плотная ткань МЖ была у 139 пациенток. Маммоцинтиграфию с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) осуществляли на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips, Нидерланды) с 2 детекторами, снабженными низкоэнергетическими коллиматорами. Исследование обеих МЖ выполняли через 10–15 мин после инъекции 740 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI в вену стопы. Сцинтиграфические изображения были получены в переднем (на спине) и боковом (наклонном) положениях с использованием специальной подушки со свинцовым вкладышем, помещенной между МЖ. Изображения были получены через 10 мин после введения радиофармпрепарата, детекторы гамма-камеры располагались в непосредственной близости от МЖ. Особое внимание было уделено стандартизации основных параметров сбора данных: активности вводимого препарата, времени после инъекции, времени экспозиции и расстояния между МЖ и детекторами.

При анализе историй болезни у 319 из 410 обследованных женщин мы смогли оценить результаты предоперационных УЗИ. УЗИ проводили с использованием аппаратов Hitachi Avius и Hitachi Noblus (Япония). Обе МЖ были исследованы с использованием высокочастотного (7–18 МГц) линейного датчика высокого разрешения. Во всех случаях были выполнены доплерография и эластография.

Наконец, 262 из 410 обследованных женщин была проведена мастэктомия, а оставшимся 148 пациенткам – органосохраняющие операции. Удаленные ткани МЖ были исследованы патоморфологом, имеющим значительный опыт работы в онкомаммологии, и опухоли были классифицированы как унифокальные, МФ или МЦ. Патоморфологическое заключение было «золотым стандартом». Если заключение лучевых методов исследования о МЦ РМЖ совпадало с патоморфологическими данными, результат считали истинно положительным, если патоморфологическое заключение указывало на унифокальный и МФ РМЖ – ложноположительным. Заключение расценивали как истинно отрицательное, если унифокальный и МФ РМЖ при лучевых исследованиях был выявлен и при патоморфологическом исследовании. Заключение расценивали как ложноотрицательное, если МЦ РМЖ, определяемый при лучевых методах исследования, не был выявлен при патоморфологическом исследовании. Были рассчитаны чувствительность, специфичность, точность, предсказательная точность положительных и отрицательных результатов. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica. Критерий χ^2 использовали для оценки статистической достоверности различий диагностических показателей МСГ, цифровой ММГ, УЗИ, а также их комбинаций.

Результаты

У 410 обследованных больных РМЖ был диагностирован при патоморфологическом исследовании послеоперационного материала: унифокальная и МФ формы – у 359 женщин, в остальных 51 случаях – МЦ РМЖ. У пациенток с МЦ РМЖ инвазивная протоковая карцинома была диагностирована в 33 случаях, инвазивная протоковая карцинома с обширным внутрипротоковым компонентом – в 5, дольковая карцинома – в 13. При цифровой ММГ МЦ РМЖ был установлен в 28 случаях и пропущен у 23 женщин. Истинно отрицательные результаты получены в 344 случаях, ложноположительные – в остальных 15 случаях.

При МСГ истинно положительные случаи МЦ РМЖ выявлены у 43 пациенток, истинно отрицательные – у 352, ложноотрицательные – у 8, ложноположительные – у 7.

Диагностические показатели цифровой ММГ, МСГ и их комбинации представлены в табл. 1. Чувствительность МСГ с ^{99m}Tc-MIBI составила 84,3 % и была значительно выше, чем чувствительность цифровой ММГ ($p < 0,0001$). Кроме того, МСГ продемонстрировала значительно более высокую специфичность (98 %, $p = 0,02$) и общую точность (96,3 %, $p = 0,04$) при выявлении МЦ РМЖ. Предсказательная точность отрицательных и положительных результатов МСГ составили 86 и 97,8 % соответственно.

При проведении сравнительного анализа диагностических возможностей МСГ и цифровой ММГ было показано, что ложноотрицательные заключения при МСГ (5 наблюдений) наблюдались в тех случаях, когда МЦ РМЖ проявлялся на маммограмме в виде фокуса нарушения архитектоники (рис. 1) или группы микрокальцинатов с нечеткими границами, различной плотности и формы, расположенных вдоль извитых протоков в нескольких сегментах МЖ.

У 2 женщин с ложноотрицательным заключением МСГ в 1 случае дополнительные опухолевые узлы были < 10 мм в диаметре. В 1 наблюдении МЦ РМЖ манифестировал в виде микрокальцинатов (> 15 на 1 см^2). Напротив, ложноположительные результаты МСГ наиболее часто (в 5 случаях) отмечались у женщин с пролиферативными фиброаденомами больших размеров (диаметром ≥ 30 мм).

Основной причиной ложноотрицательных заключений ММГ (20 случаев) была высокая плотность тканей МЖ, которая препятствовала эффективной визуализации анатомических изменений, вызванных опухолевыми поражениями (рис. 2).

В 2 случаях ложноотрицательные результаты были получены у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией и в 1 случае, когда опухолевые узлы располагались в недоступных анатомических зонах на маммограммах. Участки МЖ, которые могут не визуализироваться

Таблица 1. Сравнительный анализ диагностических показателей цифровой маммографии, маммосцинтиграфии, их комбинации и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы

Table 1. Comparison of the diagnostic performance of mammography, scintimammography, their combination and ultrasonography in detection of multicentric breast cancer

Исследование Examination	Истинно положительные случаи, n True positive, n	Ложноположительные, n False positive, n	Ложноотрицательные, n False negative, n	Истинно отрицательные, n True negative, n	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Точность, % Accuracy, %	Предсказательная точность положительных результатов, % Positive predictive value, %	Предсказательная точность отрицательных результатов, % Negative predictive value, %
Маммография Mammography	28	15	23	344	54,9	95,8	90,7	65,1	93,7
Маммосцинтиграфия Scintimammography	43	7	8	352	84,3	98,0	96,3	86,0	97,8
Маммография + маммосцинтиграфия Mammography + scintimammography	48	21	3	338	94,1	94,2	94,1	69,6	99,1
Ультразвуковое исследование Ultrasound	23	15	21	260	52,3	94,5	88,7	60,5	92,5

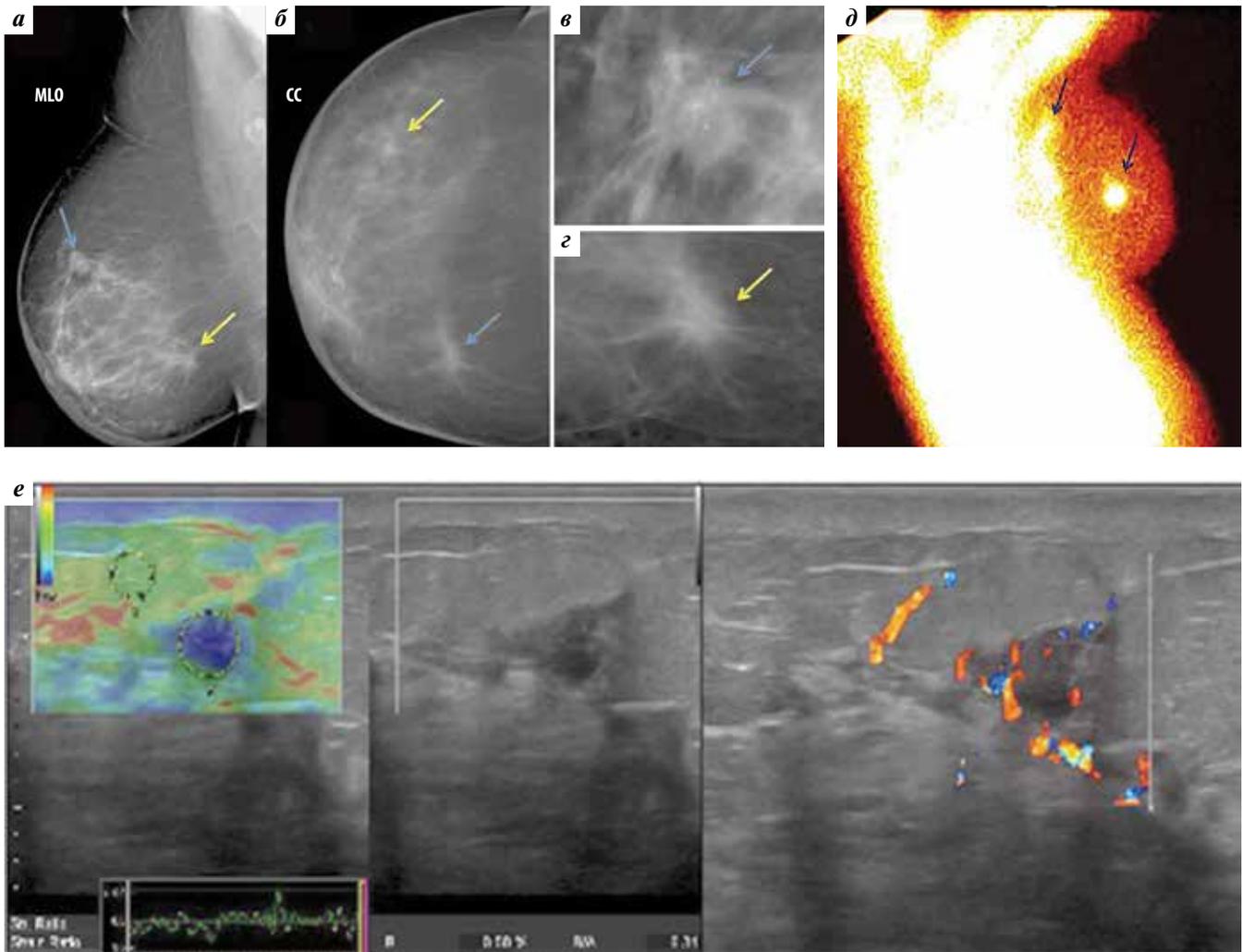


Рис. 1. Маммограммы: а – медиолатеральная проекция (MLO), б – краниокаудальная проекция (CC); результаты маммосцинтиграфии (д) и ультразвукового исследования (сонографии) (е) 60-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в CC (б) и MLO (а) проекциях в правой железе на фоне небольшого отека ткани (B-тип плотности молочной железы по ACR) в верхне-внутреннем квадранте (голубая стрелка) выявляется узловое образование с лучистыми контурами, в структуре немногочисленные плеоморфные кальцинаты (в). В нижне-наружном квадранте (желтая стрелка) выявляется фокус нарушения архитектоники ткани размерами 12 × 15 мм с плотным центром и единичными точечными кальцинатами (з). Кожа утолщена на всем протяжении. BI-RADS 5, карцинома правой железы (мультицентричная форма рака молочной железы).

Фрагмент маммосцинтиграммы (д) той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc-технетрилом. В правой железе определяются 1 очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата размерами до 20 мм в диаметре (индекс накопления очаг/фон – 3,0) и 1 очаг гиперфиксации в лимфатических узлах подмышечной области (синие стрелки). Других очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено.

Сонография (е) той же больной, где при В-режиме, энергетическом картировании и эластографии выявляется 1 солидное образование неоднородной гипозоногенной эхоструктуры за счет микрокальцинатов с последующей акустической тенью, при цветовом доплеровском картировании гиперваскулярное, отмечается ассиметричный кровоток, при соноэластографии картируется 5-м эластотипом, Strain Ratio – 10,29 (пороговое значение 4,0).

Морфологическая верификация: инвазивный дольковый рак (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах

Fig. 1. Mammograms: а – mediolateral projection (MLO), б – craniocaudally projection (CC); results of scintimammography (д) and ultrasound (е) of a 60-year-old patient with a palpable lesion in the right breast. On mammograms in CC (б) and MLO (а) projections a mass with spiculated margins is detected in the right breast in the background of a tissue edema (B type of breast density in ACR) in the upper inner quadrant (blue arrow), a few pleomorphic calcifications in the structure (в). In the lower outer quadrant (yellow arrow), architectural distortion 12 × 15 mm is revealed with a dense center and single point calcifications (z). The skin is thickened. BI-RADS category 5, carcinoma of the right gland (multicentric form).

Fragment of scintimammogram (д) of the same patient in lateral projection with ^{99m}Tc-technetrit. One focus of ^{99m}Tc uptake was identified 20 mm in diameter (focal/background accumulation index – 3.0) in the right breast and in the lymph nodes of the axillary region (blue arrows). There were no other foci of radiopharmaceutical uptake.

Sonography (f) of the same patient in B-mode, color flow mapping and elastography. One solid mass is revealed with a heterogeneous hypoechoic echostructure due to micro calcifications with subsequent acoustic shadow, hypervascular, asymmetric blood flow is noted, of 5 elastotype, Strain Ratio – 10.29 (threshold value 4.0).

The pathological diagnosis was invasive lobular cancer (multicentric growth) with metastases in axillary lymph nodes

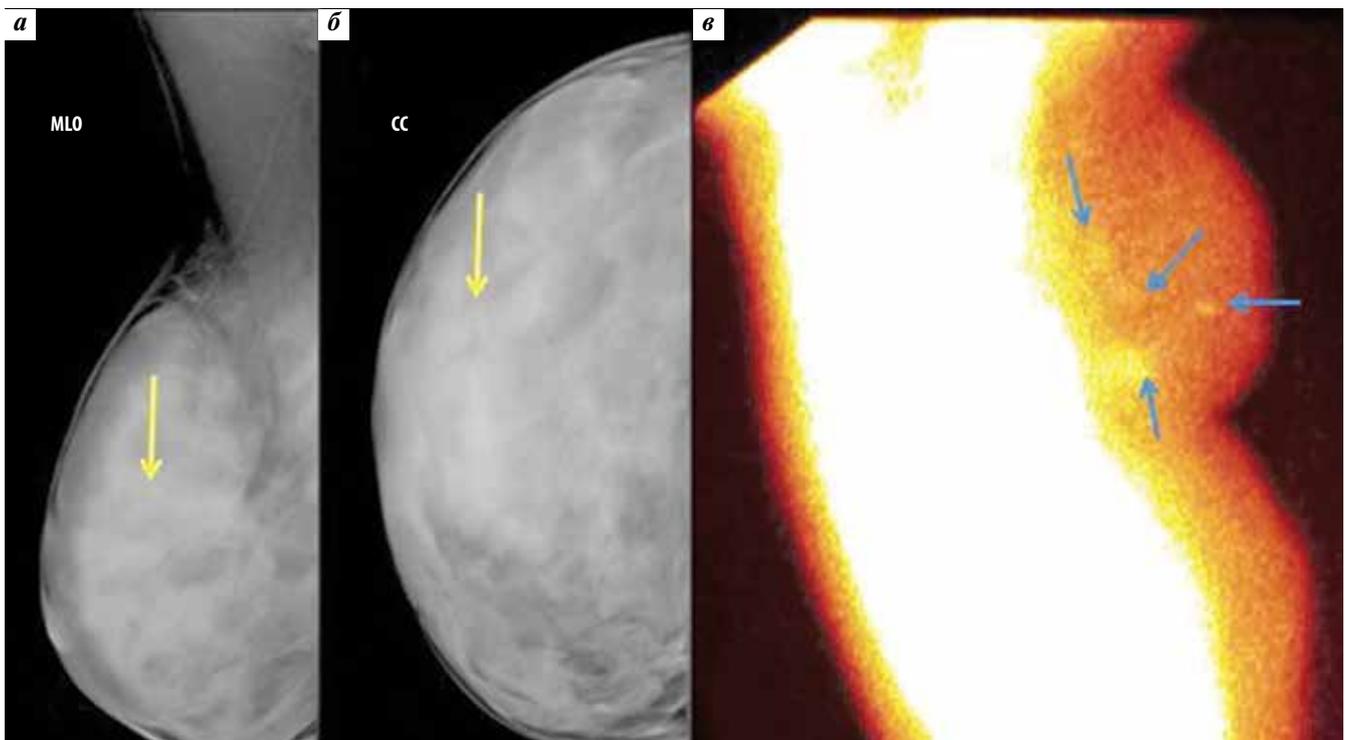


Рис. 2. Маммограммы: а – медиолатеральная проекция (MLO), б – краниокаудальная проекция (CC) и маммосцинтиграмма (в) 40-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в MLO (а) и CC (б) проекциях в правой железе на фоне плотной ткани железы (D-тип плотности молочной железы по ACR) узловых образований не выявлено. В верхненаружном квадранте правой железы выявляется скопление точечных микрокальцинатов (желтые стрелки). Кожа не изменена – BI-RADS 0.

Фрагмент маммосцинтиграммы (в) той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом: в правой железе определяются 4 очага патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (голубые стрелки) размерами от 12 до 26 мм в диаметре (индекс накопления очаг/фон от 2,1 до 4,6) в железе и лимфатических узлах подмышечной области. Других очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено.

Морфологическая верификация: инвазивный протоковый рак (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах

Fig. 2. Mammograms: а – mediolateral projection (MLO), б – craniocaudally projection (CC) and scintimammogram (в) of a 40-year-old patient with a palpable lesion in the right breast. On mammograms in MLO (а) and CC (б) projections in the right breast no mass is detected in the background of dense tissue (D type of breast density in ACR). Point calcifications (yellow arrows) are revealed in upper outer quadrant of the breast. The skin is not changed – BI-RADS category 0.

Fragment of scintimammogram (в) of the same patient in lateral projection with ^{99m}Tc -technetrit. In the right breast four foci of radiopharmaceutical uptake are determined (blue arrows) with sizes from 12mm to 26mm in diameter (focus/background accumulation index – 2.1 to 4.6) and in axillary lymph nodes. There were no other foci of uptake.

The pathological diagnosis was invasive ductal cancer (multicentric growth) with metastases in axillary lymph nodes

на маммограммах, – ретромаммарные и аксиллярные отделы (рис. 3).

Наиболее частыми причинами ложноположительных заключений при ММГ были дисгормональные гиперпластические заболевания МЖ (10 наблюдений) и фиброзно-кистозные заболевания (5 женщин). Принимая во внимание существенные различия в характере ложноотрицательных и ложноположительных заключений при МСГ и цифровой ММГ, мы предположили, что комбинация этих методов повысит точность обнаружения МЦ РМЖ или, по крайней мере, значительно увеличит чувствительность. Полученные данные показывают, что в случаях, когда МЦ РМЖ был диагностирован у пациенток с МСГ- или ММГ-признаками МЦ РМЖ, число истинно положительных результатов повышалось до 48 случаев при одновременном увеличении числа

ложноположительных заключений до 21 случая. В целом комбинация цифровой ММГ и МСГ характеризовалась значительным увеличением чувствительности при одновременном снижении специфичности (см. табл. 1). Однако следует отметить, что комбинация МСГ и цифровой ММГ не продемонстрировала статистически значимого увеличения чувствительности по сравнению с одной МСГ ($p = 0,11$). Напротив, снижение специфичности и предсказательной точности положительных результатов оказалось статистически значимым: $p = 0,007$ и $0,04$ соответственно.

Ультразвуковое исследование было выполнено у 319 из 410 обследованных пациенток. В 23 случаях при УЗИ установлен МЦ РМЖ, в 15 случаях заключения УЗИ оказались ложноположительными, в 21 – ложноотрицательными и в 260 – истинно отрицательными. Чувствительность, специфичность,

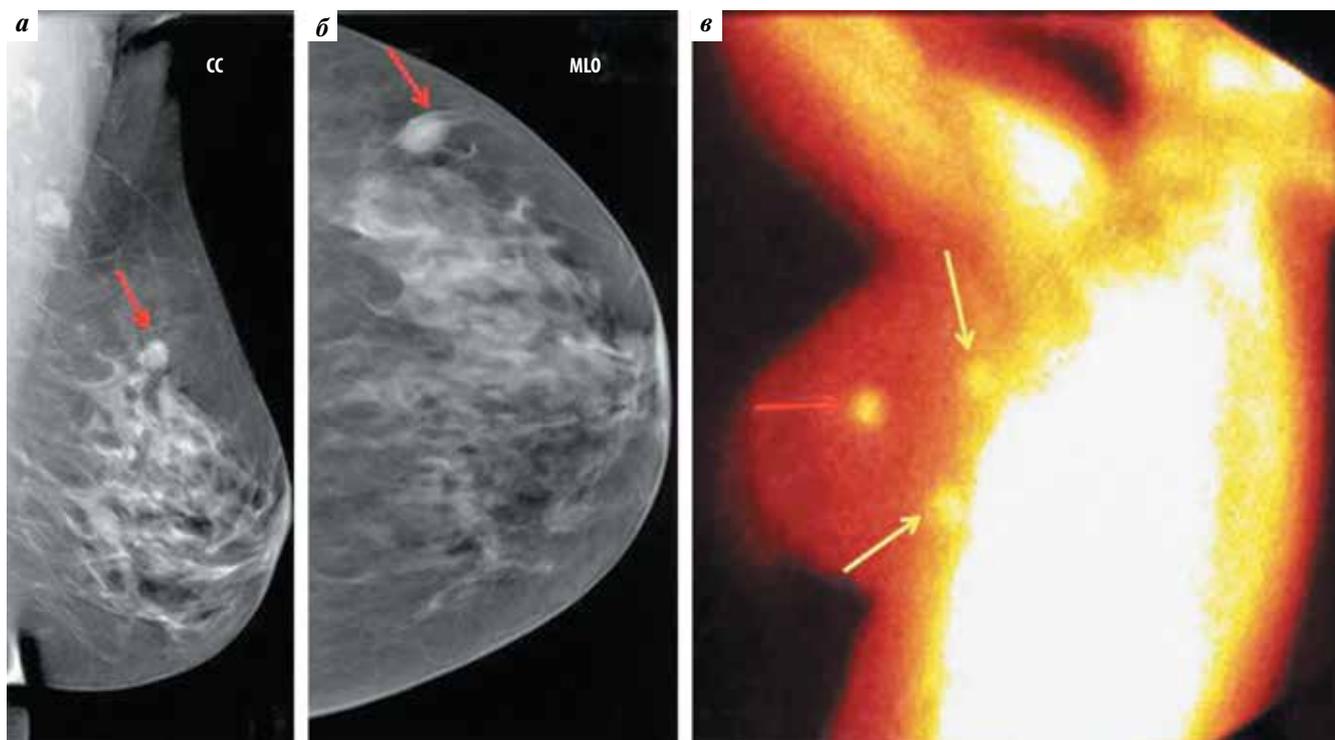


Рис. 3. Маммограммы: а – медиолатеральная проекция (МЛО), б – краниокаудальная проекция (СС) и маммосцинтиграмма (в) 40-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения левой молочной железы. На маммограммах в МЛО (а) и СС (б) проекциях в левой железе на фоне неоднородно плотной ткани железы (С-тип плотности молочной железы по АСР) в верхненаружном квадранте (красные стрелки) выявляется узловое образование с неровными нечеткими контурами размерами 20 × 18 мм, других узловых образований не выявлено. BI-RADS 5 – узловатая форма карциномы.

Фрагмент маммосцинтиграммы (в) той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом. В левой железе определяются 3 очага гиперфиксации радиофармпрепарата размерами до 20мм в диаметре (индекс накопления очаг/фон от 2,1 до 4,6), 2 из которых расположены близко к грудной мышце (желтые стрелки).

Морфологическая верификация: инвазивный неспецифицированный рак (мультицентричный рост)

Fig. 3. Mammograms: а – mediolateral projection (MLO), б – craniocaudally projection (CC) and scintimammogram (в) of a 40-year-old patient with a palpable lesion of the left breast. On mammograms in MLO (а) and CC (б) projections in the left breast against the background of heterogeneous dense gland tissue (C type of breast density in ACR) in the upper outer quadrant (red arrows), mass with indistinct margins 20 × 18mm is detected, other masses are not identified. BI-RADS category 5 – nodular form of carcinoma.

Fragment of scintimammogram (в) of the same patient in lateral projection with ^{99m}Tc -technetrit. Three foci of pathological radiopharmaceutical uptake are determined up to 20mm in the left breast (foci/background accumulation index – 2.1 to 4.6), two of which are located close to the pectoral muscle (yellow arrows).

The pathological diagnosis was invasive non-specific cancer (multicentric growth)

точность, предсказательная точность отрицательных и положительных результатов для УЗИ составили 52,3; 94,5; 88,7; 60,5; 92,5 % соответственно. МСГ значительно ($p < 0,001$) превзошла УЗИ по всем диагностическим показателям.

Как упоминалось выше, МЦ РМЖ чаще всего пропускаться при цифровой ММГ у женщин с высокой рентгеновской плотностью МЖ. Поэтому мы сравнили диагностические показатели цифровой ММГ и МСГ у женщин с нормальной (А, В) и плотной (С, D) тканью МЖ (табл. 2). Установлено, что диагностические показатели при цифровой ММГ и МСГ были сопоставимы у женщин с нормальной плотностью МЖ, но у пациенток с высокой плотностью МСГ была значительно более чувствительной при выявлении МЦ РМЖ.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте МЦ РМЖ, которая у обследованных нами женщин составила 12,4 %. По данным других авторов [15–17], частота МЦ РМЖ варьирует от 4,4 до 9,5 % и может достигать 21 % [18]. Согласно критериям, использованным в нашем исследовании, МЦ РМЖ определялся тогда, когда опухолевые образования были расположены в различных квадрантах МЖ и/или расстояние между ними превышало 4см. Этот факт может объяснить достаточно высокую частоту выявления МЦ РМЖ в представленной группе больных.

Маммография и УЗИ являются базовыми методами диагностики и стадирования РМЖ. Однако накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что у женщин с небольшими размерами опухоли

Таблица 2. Диагностические показатели цифровой маммографии и маммосцинтиграфии в зависимости от рентгеновской плотности ткани молочной железы в диагностике мультицентричного рака молочной железы

Table 2. Mammography and scintimammography diagnostic performance in detection of multicentric breast cancer related to mammographic breast density

Исследование Examination	Плотность ткани Breast density	Истинно положительные случаи, n True positive, n	Ложноположительные, n False positive, n	Ложноотрицательные, n False negative, n	Истинно отрицательные, n True negative, n	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Точность, % Accuracy, %	Предсказательная точность поло- жительных результатов, % Positive predictive value, %	Предсказательная точность отри- цательных результатов, % Negative predictive value, %
Маммография Mammography	Нормальная Normal	27	10	18	243	60,0	96,0	90,6	72,9	93,1
	Высокая Dense	1	5	5	101	16,7	95,3	91,1	16,7	95,3
Маммосцинти- графия Scintimammography	Нормальная Normal	38	5	7	248	84,4	98,0	95,9	88,4	97,3
	Высокая Dense	5	2	1	104	83,3	98,1	97,3	71,4	99,0
Маммография + маммосцинти- графия Mammography + scintimammography	Нормальная Normal	43	18	2	235	95,5	92,9	93,3	70,5	99,1
	Высокая Dense	6	3	0	103	100	97,2	97,3	66,7	100

и/или высокой плотностью ткани МЖ чувствительность цифровой ММГ и УЗИ при диагностике РМЖ снижается до 61–67 % [10]. Имеются указания на то, что применение дополнительных методов (МРТ, позитронно-эмиссионная томография, МСГ) позволяет повысить эффективность выявления раннего РМЖ, а также его МФ/МЦ форм [19].

Важность использования МСГ для обнаружения МФ и МЦ РМЖ была показана в работе J.В. Swikla и соавт. [20], которые провели сравнительный анализ результатов МСГ, цифровой ММГ с данными последующего патоморфологического исследования МЖ, удаленной при мастэктомии, у 353 первичных больных РМЖ. Авторы обнаружили, что чувствительность МСГ (52 %) при выявлении МФ/МЦ РМЖ была выше по сравнению с комбинацией ММГ и УЗИ (22 %). В нашем исследовании у 51 женщины с патоморфологически установленным МЦ РМЖ МСГ позволила выявить МЦ характер опухолевого процесса в 43 случаях со специфичностью 98 %. В целом чувствительность МСГ значительно превзошла таковую цифровой ММГ (54,9 %) и УЗИ (52,3 %). Многообещающие результаты были получены у женщин с плотной тканью МЖ. В этой группе для МСГ чувствительность

и специфичность составили 83,3 и 98,1 % соответственно, в то время как для цифровой ММГ – всего 16,7 и 95,3 %. Этот результат не является неожиданным, так как в проведенном ранее исследовании нами была отмечена более высокая чувствительность МСГ с ^{99m}Tc-MIBI по сравнению с цифровой ММГ и УЗИ при выявлении раннего РМЖ у женщин с высокой рентгеновской плотностью МЖ.

На протяжении длительного времени возможности МСГ при диагностике новообразований МЖ диаметром до 10 мм оценивались как скромные [4, 6]. В связи с этим попытки применения МСГ для обнаружения МЦ РМЖ были немногочисленны. Полученные нами результаты указывают на то, что стандартизация протокола МСГ, применение достаточных (740 МБк) доз туморотропного радиофармпрепарата обеспечивают высокую эффективность метода. Значительное расстояние между опухолевыми очагами (>4 см) при МЦ РМЖ также способствует повышению информативности МСГ при визуализации каждого опухолевого образования. Следует отметить, что у части больных (36 %), вошедших в исследование, выполнялось органосохраняющее хирургическое лечение, и это позволяет предположить возможность

недооценки частоты ложноотрицательных заключений МСГ, цифровой ММГ и УЗИ.

Особого внимания заслуживает тот факт, что с точки зрения развития технологии у МСГ имеются очевидные перспективы, связанные с появлением специализированных МСГ-гамма-камер с новым поколением СЗТ-детекторов высокого разрешения, адаптированных к геометрии МЖ. Основным преимуществом этих методов визуализации МЦ РМЖ является возможность обнаружения злокачественных новообразований МЖ размером ≤ 4 мм с пространственным разрешением, которое варьирует от 4,4 до 6 мм [21–23]. Неудивительно, что чувствительность так называемых технологий молекулярной визуализации РМЖ превысила 90 % [22, 24] и стала сопоставимой с таковой МРТ. В то же время специфичность молекулярной диагностики РМЖ достигает 80–85 % [23], что значительно превышает возможности МРТ, специфичность которой варьирует в пределах 60–70 % [10]. Систематический обзор 19 исследований, посвященный изучению информативности МРТ у 2610 больных РМЖ, показал, что с помощью МРТ дополнительные очаговые образования МЖ были выявлены в 16 % случаев, но в представленном анализе отмечалась очень высокая частота ложноположительных заключений (33 %). С другой стороны, С. Edwards и соавт. [25] отметили, что среди 218 женщин, которым выполнялась МСГ с ^{99m}Tc -MIBI (препарат, аналогичный ^{99m}Tc -технетрилу), тактика лечения была изменена в 11,9 % случаев – вместо органосохраняющей операции выполнялась мастэктомия. Интересно, что авторы не указывают на случаи гипердиагностики, когда степень распространенности РМЖ была завышена по данным радионуклидного исследования. В литературе имеются и другие публикации, которые указывают на то, что молекулярная визуализация РМЖ на специализированных МСГ-гамма-камерах позволяет выявить МЦ/МФ РМЖ у 18–22 % обследованных пациенток при частоте ложноположительных заключений, не превышающей 7–10 % [8]. В частности, Т. Even-Sapir и соавт. [19] сообщают, что в группе больных локализованным РМЖ ($n = 61$), у которых после завершения стандартного обследования с помощью УЗИ и ММГ планировалось выполнение органосохраняющего хирургического лечения, проведение дополнительного исследования с ^{99m}Tc -MIBI позволило обнаружить дополнительные опухолевые образования МЖ в 25 % случаев. Данные радионуклидного исследования МЖ изменили первичную тактику лечения в 15 % случаев.

Полученные нами результаты подтвердили высокую специфичность (98 %) и общую точность (96,3 %) МСГ с ^{99m}Tc -MIBI в диагностике МЦ РМЖ даже тогда, когда исследование выполнялось на стандартных эмиссионных томографах. Дополнительно было установлено, что при совместном проведении МСГ и цифровой ММГ чувствительность диагностики МЦ РМЖ

достигает 94,1 %. К сожалению, низкая предсказательная точность положительных заключений (69,6 %) данной комбинации методов ставит под сомнение целесообразность ее применения в качестве инструмента планирования хирургического лечения, но позволяет рекомендовать ее при отборе пациенток для парциального ускоренного облучения ложа удаленной опухоли после органосохраняющего лечения (рис. 4).

Во-первых, следует отметить, что исследование носит ретроспективный характер, что увеличивает риск возникновения систематических ошибок при статистическом анализе данных. Кроме того, как уже указывалось выше, значительному числу женщин (12,4 %) было проведено органосохраняющее хирургическое лечение. По этой причине возможна недооценка истинной частоты МЦ РМЖ у обследованных нами пациенток. Кроме того, на принятие решений об оптимальном объеме хирургического лечения оказывали существенное влияние результаты цифровой ММГ, УЗИ и МСГ, что может повлиять на точность оценки информативности каждого указанного метода. Из-за ретроспективного характера исследования у 91 из 410 (22 %) пациенток мы не смогли определить результаты УЗИ. Это может поставить под сомнение точность сравнения диагностических возможностей МСГ и УЗИ. Напротив, МСГ и цифровая ММГ использовались в качестве

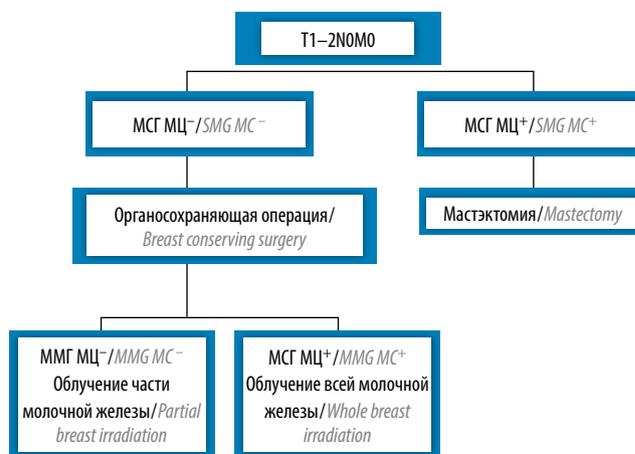


Рис. 4. Диаграмма, характеризующая мультимодальный подход (применение маммографии и маммосцинтиграфии) при планировании лечения больных раком молочной железы T1–2N0M0. МСГ МЦ⁻ – отсутствуют маммосцинтиграфические признаки мультицентричного рака молочной железы, МСГ МЦ⁺ – присутствуют маммосцинтиграфические признаки мультицентричного рака молочной железы, ММГ МЦ⁻ – отсутствуют маммографические признаки мультицентричного рака молочной железы, ММГ МЦ⁺ – присутствуют маммографические признаки мультицентричного рака молочной железы

Fig. 4. Flow-chart that shows role of use of scintimammography and mammography for therapy planning in patients with T1–2N0M0 breast cancer. SMG MC⁻ – scintimammography without signs of multicentric breast cancer, SMG MC⁺ – scintimammography demonstrated signs of multicentric breast cancer, MMG MC⁻ – mammography without signs of multicentric breast cancer, MMG MC⁺ – mammography demonstrated signs of multicentric breast cancer

обязательных методов при стадировании всех больных РМЖ. Следует учитывать, что в ретроспективных исследованиях на характер диагностических заключений может оказывать влияние дополнительная информация о результатах других диагностических исследований. Мы попытались преодолеть это ограничение путем слепого повторного анализа данных МСГ и цифровой ММГ. Именно эти данные использовались при проведении сравнительного анализа.

Заключение

Маммосцинтиграфия с отечественным опухолевым радиофармпрепаратом ^{99m}Tc-технетрил является эффективным методом диагностики МЦ РМЖ: ее чувствительность, специфичность и общая точность составляют 84,3; 98 и 96,3 % соответственно.

Сравнительный анализ возможностей МСГ, цифровой ММГ и УЗИ в диагностике МЦ РМЖ

указывает на достоверные преимущества МСГ в связи с ее более высокой чувствительностью: 84,3; 54,9; 52,3 % соответственно.

У женщин с плотной тканью МЖ чувствительность МСГ превосходит таковую цифровой ММГ почти в 5 раз (83,3 % против 16,7 %) при сопоставимых показателях специфичности (98,1 и 95,3 %).

Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности позволяет рассматривать МСГ в качестве эффективного метода отбора больных для органосохраняющего хирургического лечения РМЖ.

Совместное использование МСГ и цифровой ММГ обеспечивает высокую чувствительностью (94,1 %) при выявлении МЦ РМЖ, что позволяет рекомендовать применение данной диагностической комбинации при отборе пациенток для частичного ускоренного облучения ложа удаленной опухоли МЖ после органосохраняющего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yerushalmi R., Tyldesley S., Woods R. et al. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Ann Oncol* 2012;23(4):876–81. DOI: 10.1093/annonc/mdr326.
2. Chung A.P., Huynh K., Kidner T. et al. Comparison of outcomes of breast conserving therapy in multifocal and unifocal invasive breast cancer. *J Am Coll Surg* 2012;215(1):137–46. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.006.
3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и др. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики. *Вопросы онкологии* 2011;57(5):622–6. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Semiglazov V.F. et al. Role of scintimammography and ultrasound in diagnosis of early (less than 10 mm) breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2011;57:622–6. (In Russ.)].
4. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc-MIBI при выявлении минимального рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):274–80. [Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Diagnostic accuracy of mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in detection of minimal breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2017;63(2):274–80. (In Russ.)].
5. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Методические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью ^{99m}Tc-технетрила. *Вопросы онкологии* 2012;58(6):768–72. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Interpretation of breast imaging with ^{99m}Tc-MIBI by semiquantitative lesion characterization. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2012;58(6):768–72. (In Russ.)].
6. Тицкая А.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. *Маммосцинтиграфия. Библиотека практического радиолога. М., Зеленоград: ООО «НТЦ Амплитуда», 2014. 32 с. [Ticckaya A.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Standardized methods for radionuclide diagnostics. Scintimammography. Practical Radiologist Library. Moscow, Zelenograd: "NTC Amplituda" LLC, 2014. 32 p. (In Russ.)].*
7. Криворотко П.В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии при мультицентричном раке молочной железы. *Вопросы онкологии* 2013;59(1):59–64. [Krivorotko P.V. Diagnostic accuracy of mammography and mammoscintigraphy in multicentric breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2013;59(1):59–64. (In Russ.)].
8. Berg W.A., Gutierrez L., NessAiver M.S. et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233:830–49.
9. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Маммография и маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc-MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(6):876–81. [Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2017;63(6):876–81. (In Russ.)].
10. Bitencourt A.G., Pereira N.P., França L.K. et al. Role of MRI in the staging of breast cancer patients: does histological type and molecular subtype matter? *Br J Radiol* 2015;88:20150458. DOI: 10.1259/bjr.20150458.
11. Zhang Y., Ren H. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2017;13(5):862–8. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_678_17.
12. Houssami N., Ciatto S., Macaskill P. et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3248–58.
13. Phi X.A., Tagliafico A., Houssami N. et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):380. DOI: 10.1186/s12885-018-4263-3.
14. Sickles E.A., D'Orsi C.J., Bassett L.W. et al. *ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston: American College of Radiology, 2013.*
15. Ataseven B., Lederer B., Blohmer J.U. et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1118–27. DOI: 10.1245/s10434-014-4122-7.

16. Vera-Badillo F.E., Napoleone M., Ocana A. et al. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(2):235–44. DOI: 10.1007/s10549-014-3018-3.
17. Lynch S.P., Lei X., Hsu L. et al. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. *Oncologist* 2013;18(11):1167–73. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0167.
18. Spanu A., Chessa F., Battista Meloni G. et al. Scintimammography with high resolution dedicated breast camera and mammography in multifocal, multicentric and bilateral breast cancer detection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53(2):133–43. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2108.
19. Even-Sapir T., Golan O., Menes T. et al. Breast imaging utilizing dedicated gamma camera and ^{99m}Tc-MIBI: experience at the Tel Aviv Medical Center and review of the literature breast imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2016;46:286–93. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.01.001.
20. Cwikla J.B., Buscombe J.R., Holloway B. et al. Can scintimammography with ^{99m}Tc-MIBI identify multifocal and multicentric primary breast cancer? *Nucl Med Commun* 2001;22(12):1287–93.
21. Rhodes D.J., Hruska C.B., Connors A.L. et al. Journal club: molecular breast imaging at reduced radiation dose for supplemental screening in mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(2):241–51. DOI: 10.2214/AJR.14.13357.
22. Spanu A., Sanna D., Chessa F. et al. The clinical impact of breast scintigraphy acquired with a breast specific γ -camera (BSGC) in the diagnosis of breast cancer: incremental value versus mammography. *Int J Oncol* 2012;41(2):483–9. DOI: 10.3892/ijo.2012.1495.
23. Hruska C.B. Molecular breast imaging for screening in dense breasts: state of the art and future directions. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(2):275–83. DOI: 10.2214/AJR.16.17131.
24. Tadwalkar R.V., Rapelyea J.A., Torrente J. et al. Breast-specific gamma imaging as an adjunct modality for the diagnosis of invasive breast cancer with correlation to tumour size and grade. *Br J Radiol* 2012;85(1014):e212–6. DOI: 10.1259/bjr/34392802.
25. Edwards C., Williams S., McSwain A.P. et al. Breast-specific gamma imaging influences surgical management in patients with breast cancer. *Breast J* 2013;19(5):512–9. DOI: 10.1111/tbj.12147.

Вклад авторов

А.В. Чёрная: разработка дизайна исследования, сбор данных, написание текста рукописи;
 П.И. Крживицкий: получение данных маммосцинтиграфии, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Е.А. Бусько: получение данных ультразвукового исследования, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;
 П.В. Криворотко: разработка дизайна исследования, сбор данных;
 А.С. Артемьева: получение и анализ данных патоморфологического исследования;
 Н.С. Попова: получение данных маммосцинтиграфии, анализ полученных данных;
 В.В. Данилов: обзор публикаций по теме статьи;
 С.Н. Новиков: написание текста рукописи;
 В.Ф. Семиглазов, С.В. Канаев: разработка дизайна исследования, консультативная помощь.

Authors' contributions

A.V. Chernaya: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
 P.I. Krzhivitskiy: obtaining scintimammography data, analysis of the obtained data, article writing;
 E.A. Busko: obtaining ultrasound data, analysis of the obtained data, developing the research design;
 P.V. Krivorotko: developing the research design, obtaining data for analysis;
 A.S. Artemyeva: obtaining and analysis of pathomorphological data;
 N.S. Popova: obtaining scintimammography data, analysis of the obtained data;
 V.V. Danilov: reviewing of publications of the article's theme;
 S.N. Novikov: article writing;
 V.F. Semiglazov, S.V. Kanaev: developing the research design, advisory assistance.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Чёрная/A.V. Chernaya: <http://orcid.org/0000-0002-7975-3165>
 П.И. Крживицкий/P.I. Krzhivitskiy: <http://orcid.org/0000-0002-6864-6348>
 Е.А. Бусько/E.A. Busko: <http://orcid.org/0000-0002-0940-6491>
 П.В. Криворотко/P.V. Krivorotko: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
 А.С. Артемьева/A.S. Artemyeva: <http://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
 Н.С. Попова/N.S. Popova: <http://orcid.org/0000-0002-3130-3624>
 В.В. Данилов/V.V. Danilov: <http://orcid.org/0000-0002-9902-9414>
 В.Ф. Семиглазов/V.F. Semiglazov: <http://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
 С.Н. Новиков/S.N. Novikov: <http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>
 С.В. Канаев/S.V. Kanaev: <http://orcid.org/0000-0002-1753-7926>

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.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.11.2019. **Принята к публикации:** 14.12.2019.
Article submitted: 04.11.2019. **Accepted for publication:** 14.12.2019.

CO₂-лазер в диагностике границ резекции опухолевой ткани молочной железы

А.И. Бершвили¹, Т.М. Кочоян², А.К. Дмитриев³, А.Н. Коновалов³, В.А. Ульянов³, А.Г. Кедрова⁴

¹Университетская клиника «Центр высоких медицинских технологий»; Грузия, 0128 Тбилиси, ул. Цинандали, 9;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук; Россия, 108840 Троицк, ул. Пионерская, 2;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

Контакты: Александр Ильич Бершвили aberishvili@yandex.ru

Для диагностики испарения опухолевой ткани излучением одномодового медицинского CO₂-лазера предложен метод лазерной доплеровской диагностики, основанный на автодинном детектировании (прием на резонатор лазера) обратно рассеянного из зоны испарения излучения. Интраоперационная диагностика процесса лазерного испарения ткани в реальном времени поможет хирургу точно определить границы оперируемого участка, обеспечить полное выпаривание опухолевой ткани и избежать излишней травматизации здоровых тканей. Границы чувствительности метода исследованы на образцах злокачественной и доброкачественной опухолей молочной железы вместе с участками здоровой ткани *in vitro*. Показано, что участки опухолевой ткани хорошо определяются автодинным методом в 80 % случаев.

Ключевые слова: CO₂-лазер, рак молочной железы, края резекции

Для цитирования: Бершвили А.И., Кочоян Т.М., Дмитриев А.К. и др. CO₂-лазер в диагностике границ резекции опухолевой ткани молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):23–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-23-29



CO₂ laser in the diagnostics of resection margins in breast tumors

A.I. Berishvili¹, T.M. Kochoyan², A.K. Dmitriev³, A.N. Konovalov³, V.A. Ulyanov³, A.G. Kedrova⁴

¹University clinic "High technology medical center"; 9 Tsinandali St., Tbilisi 0128, Georgia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Sciences; 2 Pionerskaya St., Troitsk 108840, Russia;

⁴Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia

To diagnostics of the evaporation of tumor tissue by radiation of single-mode medical CO₂ laser is proposed a laser Doppler diagnostic method based on autodyne detection (reception on a laser resonator) of backscattered radiation from the evaporation zone. Intraoperative diagnostics of laser tissue evaporation lets surgeon to determine in real time tumour margins and evaporate it without additional normal tissue traumatization. The sensitivity limits of the method were studied on samples of malignant and benign tumors of breast together with plots of healthy tissue *in vitro*. It was shown that areas of tumor tissue are well determined by the autodyne method in 80 % of cases.

Key words: CO₂ laser, breast cancer, resection margins

For citation: Berishvili A.I., Kochoyan T.M., Dmitriev A.K. et al. CO₂ laser in the diagnostics of resection margins in breast tumors. Opuhkholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):23–9. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым видом рака и первой причиной смертности от онкологических заболеваний у женщин в развитых и развивающихся странах. Еще 100 лет

назад, в эру Холстеда, РМЖ лечился с помощью хирургии в объеме радикальной мастэктомии и подмышечной лимфаденэктомии вне зависимости от стадии заболевания. Согласно гипотезе Холстеда РМЖ метастазирует от молочной железы через грудные

мышцы к подмышечным лимфатическим узлам, что требует полного удаления перечисленных выше структур. Сегодня в эру персонализированной терапии опухоли устремления хирургов обращены к минимизации объемов хирургического вмешательства с учетом биологических характеристик опухоли, стадии заболевания и эстетического эффекта от операции [1].

За последние годы достигнуты значительные успехи в комплексной терапии РМЖ, в связи с этим все более актуальным является вопрос о повышении качества жизни больных, что достигается широким внедрением органосохраняющих операций. Рядом рандомизированных исследований показано, что объем хирургического вмешательства не влияет на продолжительность общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), а сочетание органосохраняющих операций с лучевой терапией позволяет снизить частоту развития локальных рецидивов до показателей, наблюдающихся после выполнения мастэктомии. В частности, 20-летнее исследование NSABP B-06 показало значительно более низкую частоту местных рецидивов при сочетании органосохраняющих операций с лучевой терапией и не выявило различий в БРВ и ОВ при сравнении с группой пациенток, подвергшихся радикальной мастэктомии [2]. Результаты 20-летнего миланского исследования показали большую частоту местных рецидивов в группе пациенток, получивших органосохраняющие операции с лучевой терапией, по сравнению с группой больных, подвергшихся мастэктомии по Холстеду, но БРВ и ОВ в обеих группах не имели статистически достоверных различий [3]. Однако в данном исследовании химиотерапия применялась только при наличии метастазов в региональных лимфатических узлах, что несколько отличается от современной практики, когда к статусу лимфатических узлов добавляется еще и молекулярный профиль опухоли.

Одним из ключевых аспектов снижения частоты местных рецидивов при инвазивном РМЖ является достижение чистых краев резекции. Последний консенсус SSO/ASTRO 2014 указывает на отсутствие опухолевых клеток в крае резекции для оценки адекватности хирургического вмешательства без необходимости дополнительного иссечения ткани молочной железы [4]. Наличие положительных краев резекции связано с 2-кратным увеличением риска развития местного рецидива заболевания в зависимости от подтипа опухоли или используемой адъювантной терапии. Универсальная техника достижения чистых краев резекции при выполнении таких хирургических вмешательств до сих пор не определена.

Лазерное удаление опухолей является одним из эффективных методов лечения онкологических заболеваний [5]. И хотя большинство онкологических операций сводятся к радикальному удалению

опухолевой ткани из-за угрозы метастазирования, на ранних этапах роста опухоли (>30 % случаев) риск метастазирования минимален. В связи с этим появляется возможность прецизионного удаления опухолей практически без повреждения здоровой ткани. Отдельно необходимо выделить случаи, когда участок опухолевой ткани соседствует с тканями, отличными от опухолевой как по своей структуре, так и по составу. Тогда органосохраняющая лазерная операция будет подразумевать полное испарение пораженного участка ткани одного типа вплоть до границы раздела тканей. Такая граница не всегда может быть обнаружена визуально хирургом во время операции, и часто лазерный луч повреждает прилежащие к опухоли участки здоровой ткани, затрудняя последующее заживление раневой поверхности. Интраоперационная диагностика процесса лазерного испарения ткани в реальном времени поможет хирургу точно определить границы оперируемого участка, обеспечить полное выпаривание опухолевой ткани и избежать излишней травматизации здоровых тканей.

Для контроля испарения опухолевой ткани излучением одномодового медицинского CO₂-лазера нами предложен новый метод лазерной доплеровской диагностики, основанный на автодинном детектировании (прием на резонатор лазера) обратно рассеянного из зоны испарения излучения [6].

В работе были исследованы границы чувствительности метода на образцах злокачественной и доброкачественной опухолей молочной железы вместе с участками здоровой ткани *in vitro*.

Материалы и методы

Суть метода автодинного детектирования заключается в регистрации временных изменений амплитуды и частоты обратно рассеянного излучения, дающих информацию о динамических характеристиках светорассеивателей [5]. Принципиальным достоинством этого метода является то, что операционное излучение одновременно и диагностическое. Это дает возможность организовать эффективную и технически простую обратную связь для диагностики и управления процессами лазерного испарения биотканей в реальном времени. Схема автодинного приема представлена на рис. 1.

В основе процедуры выделения информационной составляющей автодинного сигнала лежит фурье-анализ. Процедура обработки сигнала и выделения информационной компоненты включает регистрацию формирующегося на кадмиево-ртутно-теллурическом приемнике фототока, применение к регистрируемому сигналу быстрого (оконного) фурье-преобразования и получение доплеровского спектра как зависимости автодинного сигнала от доплеровского сдвига частоты. Для количественной характеристики получаемого спектра использовались спектральная мощность

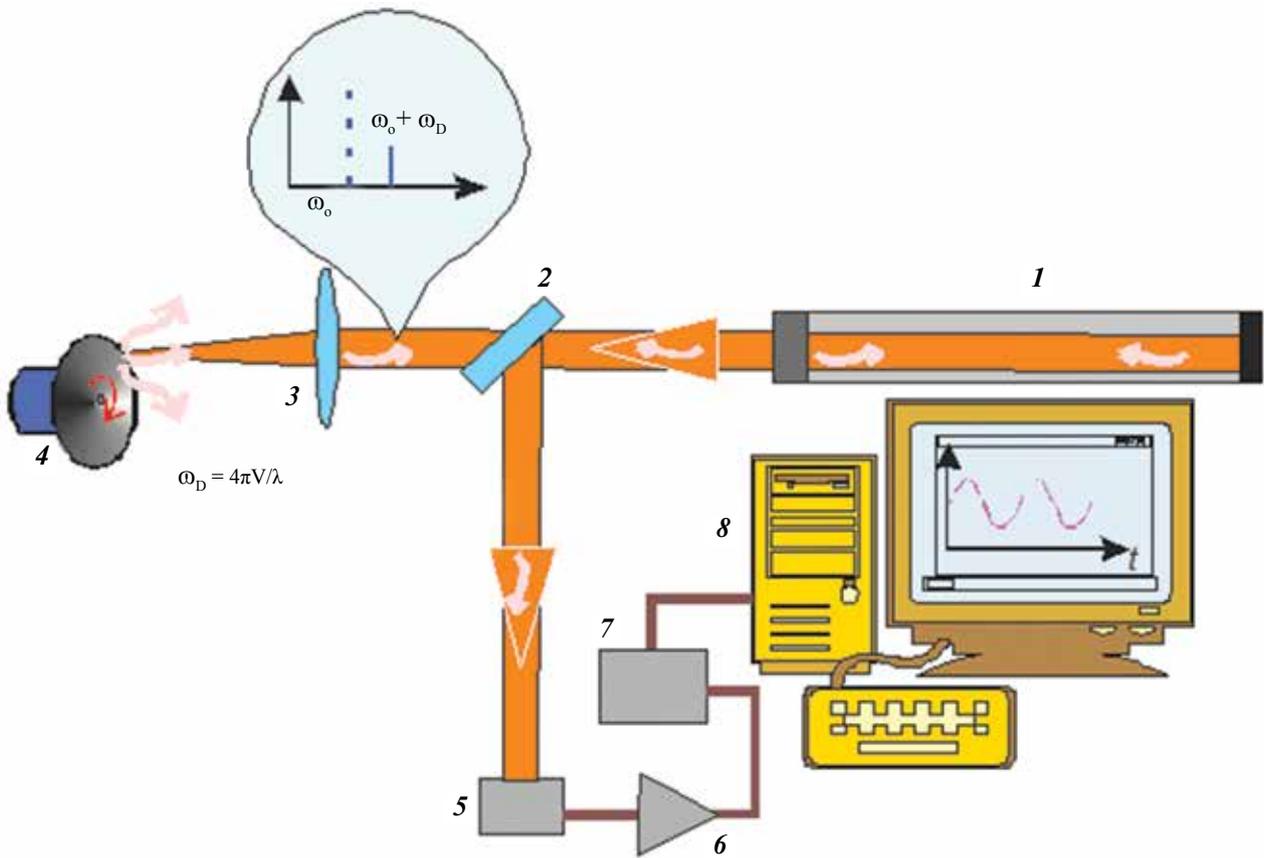


Рис. 1. Схема автодинного метода: 1 – одномодовый CO₂-лазер; 2 – светоделитель; 3 – линза; 4 – источник обратно рассеянного излучения (вращающийся диск, биоткань); 5 – инфракрасный фотоприемник; 6 – усилитель; 7 – аналого-цифровой преобразователь; 8 – компьютер с программным обеспечением

Fig. 1. Scheme of autodyne method: 1 – single-mode CO₂ laser; 2 – beam splitter; 3 – lens; 4 – source of backscattered radiation (rotating disc or biotissue sample); 5 – infrared photodetector; 6 – amplifier; 7 – analog to digital converter; 8 – personal computer with software

сигнала W в выбранном диапазоне частот $\Delta\nu = \nu_2 - \nu_1$, вычисляемая по площади спектра в этом спектральном диапазоне, и средневзвешенная частота f как центр тяжести данного участка спектра. Контроль и управление процессом испарения биоткани в реальном режиме времени основываются на динамике изменения величин $f(t)$ и $W(t)$. По характеру изменения этих величин делается вывод о наступлении момента прохождения лазерного излучения через границу раздела биотканей. Критерий перехода задается в виде порогового значения p_{th} и условия «больше» либо «меньше». При выполнении данного условия система вырабатывает управляющий сигнал на выбор режима работы лазера.

Система оперативной диагностики была разработана на основе хирургической установки серии «Ланцет» с волноводным одномодовым CO₂-лазером с высокочастотной накачкой активной среды мощностью до 20 Вт.

Для регистрации, обработки и анализа исходного сигнала, выделения информационной составляющей

в процессе лазерного испарения биотканей, организации управляющих воздействий и обеспечения взаимодействия системы оперативного контроля с системой управления хирургической установки в реальном масштабе времени разработана программа Real Time Monitoring, включающая 3 программных модуля. Основные функциональные возможности этой программы:

- управление работой аналого-цифрового преобразователя и считывание оцифрованного сигнала в память компьютера;
- обработка сигнала и выделение информационной составляющей;
- проверка выполнения условия перехода границы раздела разных биотканей;
- подача управляющего сигнала на систему управления лазером (изменение уровня мощности излучения, прекращение, прерывание или возобновление лазерного воздействия), выдача звукового или светового сигнала;
- протоколирование операции (запись исходного сигнала в течение всей операции).

Объектом настоящего исследования стали 25 образцов опухолевой ткани молочной железы. Образцы ткани злокачественной и доброкачественной опухолей молочной железы вместе с участками здоровой ткани изымали после проведения операций мастэктомии в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Объем образцов не превышал 1–2 см³. Использовали образцы 3 видов: целиком состоящие из опухолевой (доброкачественной или злокачественной) ткани, целиком состоящие из здоровой ткани (как правило, из жировой клетчатки), и образцы, содержащие участки как здоровой ткани, так и опухолевой. В первых 2 случаях, чтобы обеспечить прохождение лазерного излучения через границу раздела биотканей, оба образца вплотную прижимали друг к другу. Образцы рассекали с захватом здоровых и патологических участков ткани сфокусированным лучом CO₂-лазера мощностью 5 Вт.

Результаты и обсуждение

Чувствительность метода по отношению к различению здоровой и опухолевой тканей определяется возможностью найти такое пороговое значение спектральной мощности сигнала W_{th} , для которого будет выполняться условие «больше» либо «меньше». Тогда мощность автодинного сигнала, превышающая W_{th} , будет однозначно свидетельствовать о лазерном испарении здоровой ткани, в противном случае ($W < W_{th}$) лазерный луч задевает опухоль. Это условие автоматически выполняется, когда амплитуды сигналов от разных типов ткани не перекрываются (рис. 2, 3) или перекрываются незначительно (рис. 4, 5).

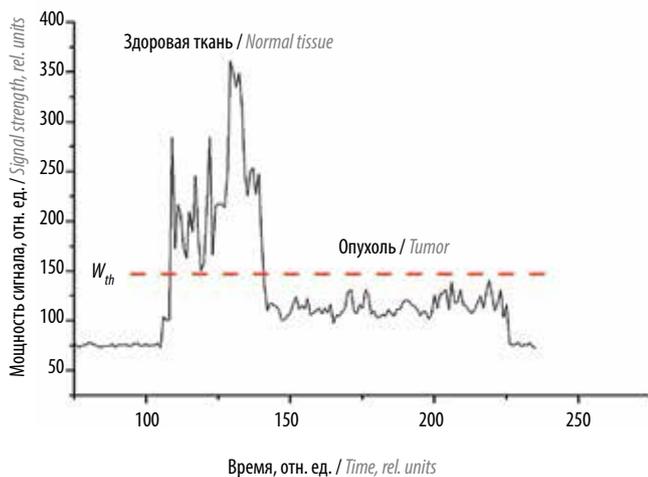


Рис. 2. Переход «здоровая ткань/опухоль». W_{th} – пороговое значение мощности сигнала

Fig. 2. Transition “normal tissue/tumor”. W_{th} – threshold value of signal power

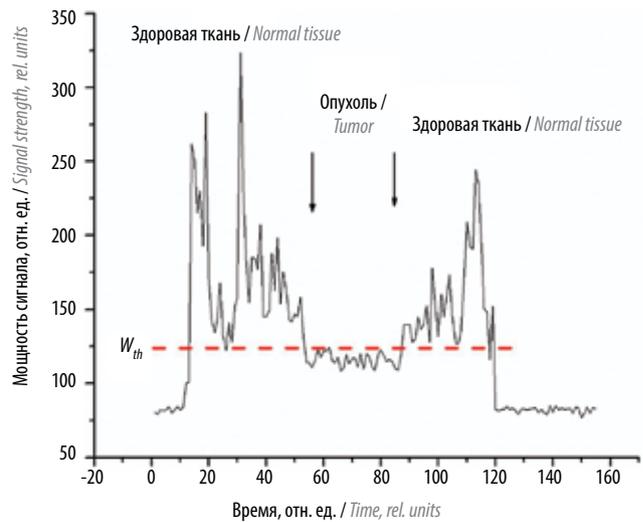


Рис. 3. Переход «здоровая ткань/опухоль/здоровая ткань». Стрелки указывают границу между тканями. W_{th} – пороговое значение мощности сигнала

Fig. 3. Transition “normal tissue/tumor/normal tissue”. Arrows indicate the border between the tissues. W_{th} – threshold value of signal power

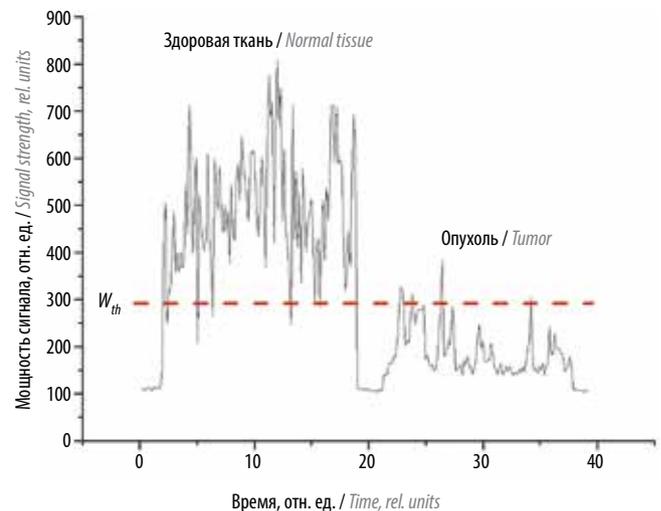


Рис. 4. Переход «здоровая ткань/опухоль». W_{th} – пороговое значение мощности сигнала

Fig. 4. Transition “normal tissue/tumor”. W_{th} – threshold value of signal power

В некоторых случаях перекрытие сигнала довольно значительное, но носит случайный характер. Часто это наблюдалось для образцов опухолевой ткани, содержащих и фрагменты здоровой ткани, и наоборот. Участки здоровой ткани не всегда удавалось определить визуально и тактильно (опухолевая ткань имела более плотную консистенцию). На графике это проявлялось в сильных и достаточно устойчивых выбросах сигнала (рис. 6, 7).

Единственным фрагментом была представлена доброкачественная опухоль – фиброаденома. Для диагностики фиброаденомы был составлен сложный

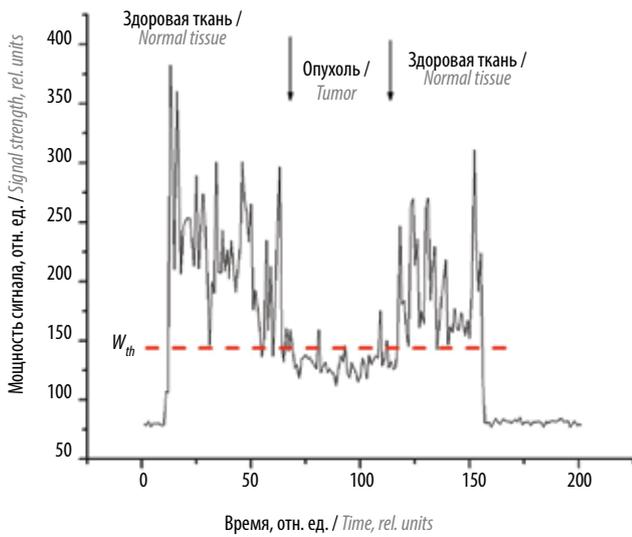


Рис. 5. Переход «здоровая ткань/опухоль/здоровая ткань». Стрелки указывают границу между тканями. W_{th} — пороговое значение мощности сигнала

Fig. 5. Transition “normal tissue/tumor/normal tissue”. Arrows indicate the border between the tissues. W_{th} — threshold value of signal power

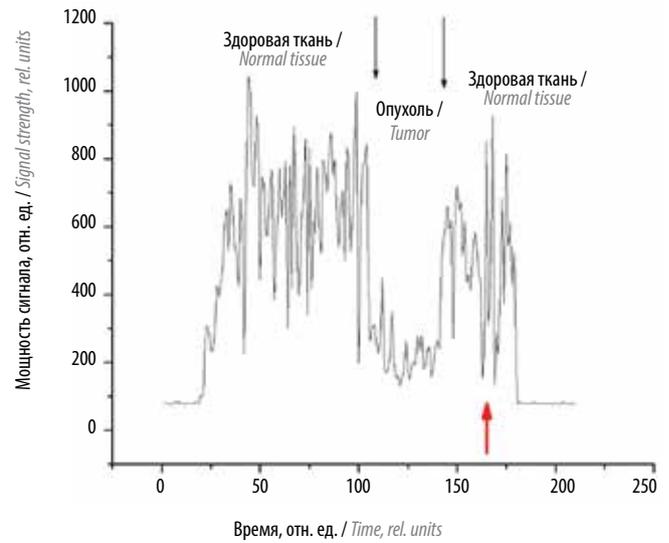


Рис. 7. Переход «здоровая ткань/опухоль/здоровая ткань». Красной стрелкой отмечен участок опухоли, черными стрелками — границы между здоровыми тканями и опухолью

Fig. 7. Transition “normal tissue/tumor/normal tissue”. Red arrow shows tumor, black arrows show the border between normal tissues and опухолью

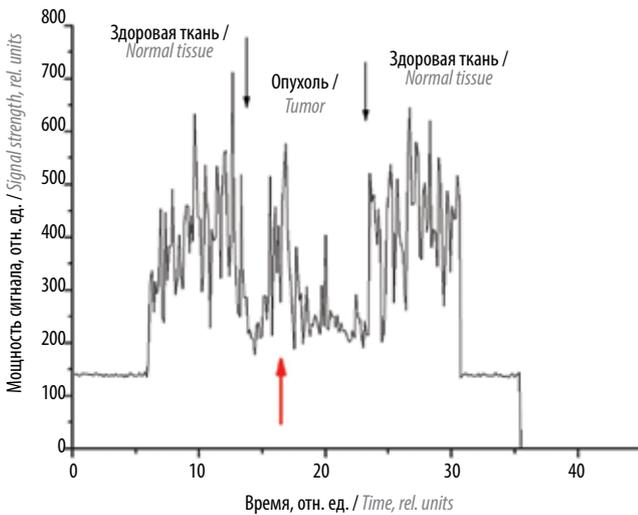


Рис. 6. Переход «здоровая ткань/опухоль/здоровая ткань». Красной стрелкой отмечен участок здоровой ткани, черными стрелками — границы между здоровыми тканями и опухолью

Fig. 6. Transition “normal tissue/tumor/normal tissue”. Red arrow shows normal tissue, black arrows show the border between normal tissues and опухолью

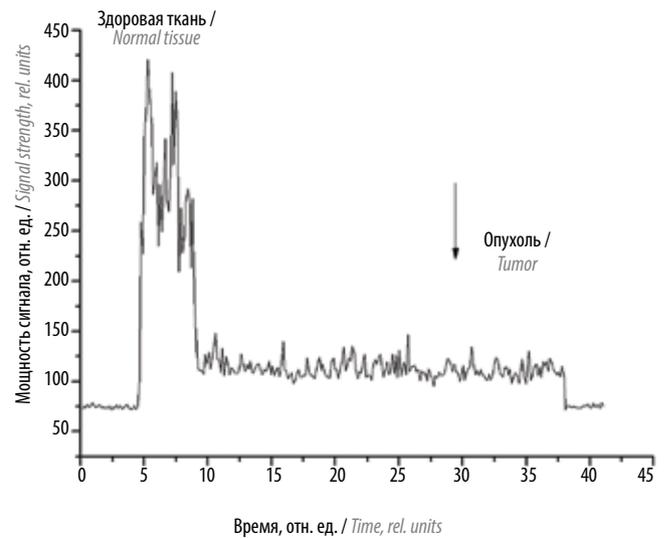


Рис. 8. Переход «здоровая ткань/фиброаденома/опухоль». Стрелка указывает границу между фиброаденомой и опухолью

Fig. 8. Transition “normal tissue/fibroadenoma/tumor”. Arrow shows the border between fibroadenoma and опухолью

образец, содержащий слой здоровой ткани, фиброаденомы и злокачественной опухоли, которые рассекались последовательно лазерным лучом (рис. 8).

Как видно из рисунка, фиброаденома и опухоль практически не различаются автодиным методом (опухоль близки по структуре и плотности ткани), но их граница со здоровой тканью определяется четко.

В некоторых случаях переход между здоровой тканью и опухолью обладает недостаточным конт-

растом для устойчивой идентификации типа ткани (рис. 9), особенно если опухолевая ткань имеет такую же плотность, как здоровая (рис. 10).

Таким образом, всего обработано 25 образцов, содержащих здоровую ткань и опухоль. Из них в 20 (80 %) образцах достоверно определялась граница между различными типами тканей, в остальных граница определялась неточно либо ее невозможно было определить данным методом.

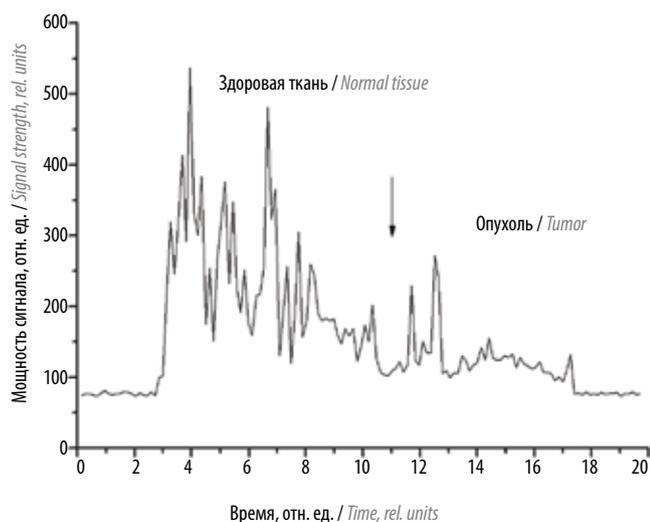


Рис. 9. Переход «здоровая ткань/опухоль». Стрелка указывает границу между здоровой тканью и опухолью

Fig. 9. Transition "normal tissue/tumor". Arrow shows the border between normal tissue and tumor

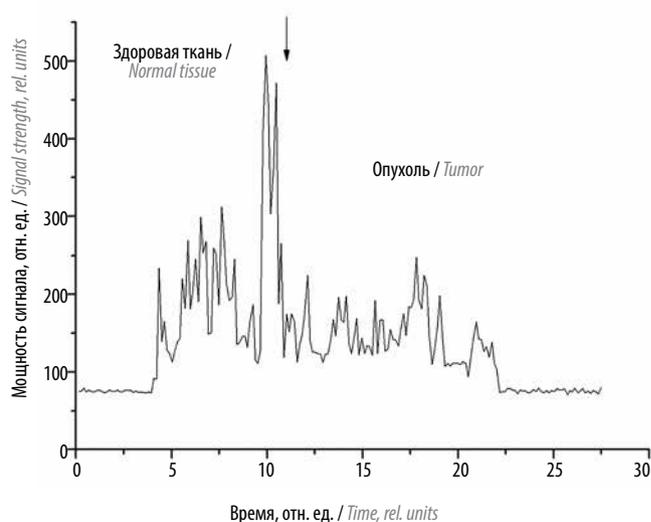


Рис. 10. Переход «здоровая ткань/опухоль». Стрелка указывает границу между здоровой тканью и опухолью

Fig. 10. Transition "normal tissue/tumor". Arrow shows the border between normal tissue and tumor

Выводы

Продемонстрирована возможность контролируемого испарения новообразований молочной железы. Предложенная экспериментальная методика показала свою эффективность в определении участков и границ

опухолевой ткани (в 80 % случаев). Ее дальнейшее изучение и внедрение в практику позволят улучшить как косметические, так и онкологические результаты при выполнении органосохраняющих операций при опухолях молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирогова М.С., Летагин В.П., Петерсон С.Б. Органосохраняющие операции в комплексном лечении ранних форм рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;(4):23–6. [Pirogova M.S., Letyagin V.P., Peterson S.B. Organ-sparing surgeries in comprehensive treatment of early-stage breast cancer. Opuhohli zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2008;(4):23–6. (In Russ.)].
2. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152.
3. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989.
4. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Ann Surg Oncol 2014;21:704–16. DOI: 10.1245/s10434-014-3481-4.
5. Лазеры в хирургии. Под ред. О.К. Скобелкина. М.: Медицина, 1989. 254 с. [Lasers in surgery. Ed. by O.K. Skobelkin. Moscow: Meditsina, 1989. 254 p. (In Russ.)].
6. Дмитриев А.К., Коновалов А.Н., Панченко В.Я. и др. Новые подходы к прецизионному и малотравматичному испарению биотканей на основе интеллектуальных лазерных хирургических систем. Лазерная медицина 2013;17(1):4–10. [Dmitriev A.K., Konovalov A.N., Panchenko V.Ya. et al. New approaches to precise and low-traumatic evaporation of tissues using intelligent surgical laser systems. Lazernaya meditsina = Laser Medicine 2013;17(1):4–10. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.И. Беришвили: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
Т.М. Кочоян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.К. Дмитриев, А.Н. Коновалов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
В.А. Ульянов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование рукописи;
А.Г. Кедрова: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.I. Berishvili: developing the research design, article writing;
T.M. Kochoyan: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.K. Dmitriev, A.N. Konovalov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
V.A. Ulyanov: developing the research design, article writing, scientific editing of the article;
A.G. Kedrova: scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа поддержана Министерством науки и высшего образования РФ в рамках выполнения работ по государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук в части выделения информационной компоненты автодинного сигнала и грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-29-02069-мк в части диагностики новообразований.

Financing. This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of Russia as part of the state assignment for Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Sciences, in terms of extracting the information component of the autodyne signal and the Russian Foundation for Basic Research Grant No. 18-29-02069-мк in terms of the diagnosis of neoplasms.

Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака молочной железы

Р.М. Палтуев

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

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. Более 1,7 млн случаев в мире выявляется ежегодно. Заболеваемость РМЖ в РФ выросла на 64 % за последние 20 лет. Распространенность выросла в 1,43 раза (с 297 до 457 случаев на 100 000 населения) за период с 2005 по 2017 г. В 2012 г. в РФ было зарегистрировано 59 538 новых случаев РМЖ. В структуре онкологической заболеваемости в РФ РМЖ занимает 1-е место среди женщин в возрастном диапазоне 40–85 лет, 2-е место (18,9 %) — в возрастном диапазоне 15–39 лет (после рака шейки матки). Наиболее частая встречаемость отмечается в группе 40–54 года (29,5 %). Ежегодно в РФ отмечается свыше 66 тыс. новых случаев РМЖ. В 2017 г. на территории РФ зарегистрировано 70 293 новых случая РМЖ. Число случаев с I–II стадией РМЖ в 2017 г. составило 49 134 (69,9 % от общего числа новых случаев). Увеличение доли новых случаев РМЖ I–II стадий в период с 2016 по 2017 г. составило 0,02 %. По этой причине важно глубокое изучение маркеров РМЖ, используемых в рутинной практике для персонализации лечения пациенток с РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, маркеры рака молочной железы, персонализация лечения

Для цитирования: Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):30–49.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-30-49



Biological rationale for patient-specific treatment of breast cancer. Analysis of new data for breast cancer markers used in routine practice

R. M. Paltuev

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

Breast cancer is the most common malignancy in females. More than 1.7 million of cases are detected annually worldwide. The incidence of breast cancer in Russia has increased by 64 % over the last 20 years. There was a 1.43-fold increase in the prevalence of breast cancer (from 297 to 457 cases per 100,000) between 2005 and 2017. A total of 59,538 new cases were registered in the Russian Federation in 2012. In Russia, breast cancer is the most common malignancy among women aged 40–85 years and the second most common cancer among women aged 15–39 (after cervical cancer). The disease is primarily detected in women aged between 40 and 54 years (29.5 %). More than 66,000 of new cases of breast cancer are registered in the Russian Federation annually. In 2017, there were 70,293 new cases of breast cancer; of them, 49,134 patients (69.9 %) had stage I–II breast cancer. There was a 0.02 % increase in the proportion of new cases of stage I–II breast cancer in 2016–2017. For this reason, it is important to study in depth the markers of breast cancer used in everyday practice in order to personalize the treatment of patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, breast cancer markers, patient-specific treatment

For citation: Paltuev R. M. Biological rationale for patient-specific treatment of breast cancer. Analysis of new data for breast cancer markers used in routine practice. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):30–49. (In Russ.).

Персонализация классификации TNM за счет интеграции в систему дополнительных прогностических категорий

С момента внедрения в клиническую практику в 1940-х годах система TNM, основанная на работе

Pierre Denoix, стала универсальным инструментом определения стадии опухолевого заболевания [1]. В настоящее время система стадирования TNM отражает размер первичной опухоли, включая ее отношение к соседним структурам, состояние регионарных

лимфатических узлов (ЛУ) (число пораженных ЛУ, степень вовлечения ЛУ и экстракапсулярное распространение метастазов), наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Система TNM регулярно претерпевает изменения: с момента внедрения в клиническую практику было опубликовано 8 версий. Последняя версия системы стадирования была опубликована в 2016 г. Принципиальным отличием последней версии системы от всех предыдущих является применение биомаркеров для стадирования болезни. Данные существенные изменения в системе TNM коснулись и рака молочной железы (РМЖ). Заболевание в настоящее время включает 4 молекулярных подтипа, каждый из которых имеет свой характерный генетический портрет. С учетом того, что анализ генетического профиля практически малодоступен для рутинной практики, молекулярная классификация адаптирована к клинической практике за счет использования стандартных биомаркеров: рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), Ki-67. Определение молекулярного подтипа не только играет важную роль в выборе лечебного подхода, но и имеет прогностическую значимость. Таким образом, включение данных параметров в систему стадирования имеет очевидную практическую целесообразность.

При разработке последней версии системы TNM перед экспертным советом стояла задача создать наиболее эффективную систему стадирования, которая бы включала валидизированные прогностические маркеры и при этом сохраняла в себе анатомическую классификацию, позволяющую проводить стадирование в таких условиях, где использование прогностических маркеров по каким-либо причинам недоступно.

Ряд изменений, касающихся анатомической классификации РМЖ, был внесен в 8-ю версию системы TNM. Прежде всего, из классификации был исключен дольковый рак *in situ*, в том числе в категории pTis. Данное изменение обосновывается недостаточным количеством данных, свидетельствующих о злокачественном характере данного вида новообразований.

Изменения также коснулись категории T1–3. С учетом округления размеров до одной десятой миллиметра для измерения микроинвазивных опухолей, практические диапазоны оценки размера опухоли в настоящее время следующие: pT1mi (микро) 0,1–1,0 мм, pT1a 1,1–5,4 мм, pT1b 5,5–10,4 мм, pT1c 10,5–20,4 мм, pT2 20,5–50,4 мм и pT3 $\geq 50,5$ мм.

Уточнения также коснулись первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ. В классификации указывается, что воспалительный РМЖ – это клинико-морфологический диагноз с рядом характерных клинических признаков и наличием морфологически подтвержденной опухоли. Эритема или отек кожи

должны быть диффузными и вовлекать не менее 1/3 площади кожи молочной железы, темпы развития опухоли должны быть интенсивными – интервал от момента появления симптомов до постановки диагноза не должен превышать 6 мес [2]. Данные критерии позволяют отделить первичную отечно-инфильтративную форму от местно-распространенного РМЖ. Также в классификации упоминается клинический вариант течения заболевания, при котором присутствуют все признаки первичной отечно-инфильтративной формы, но в процесс вовлечено менее одной трети кожи молочной железы. Данную клиническую ситуацию рекомендуется расценивать как T4b–c [2].

Изменения не коснулись категории (p)N. При использовании морфологической верификации для описания степени вовлечения ЛУ до хирургического лечения используется клиническая категория – cN. Для уточнения способа верификации добавляются следующие символы: f – при тонкоигольной аспирационной пункции или при core-/трепанобиопсии, sn – при биопсии сигнального ЛУ (например, cN1(f)). Категория pN используется после хирургического лечения – удаления первичной опухоли и аксиллярных ЛУ [2]. Обозначение наличия отдельных опухолевых клеток в ЛУ не изменилось – pN0(i⁺), но в 8-й классификации TNM присутствуют категории pN0(mol⁺) и pN0(mol⁻) для описания выявленных, но морфологически незначимых клеток.

Также изменения не коснулись категории M. Изолированные опухолевые клетки в отдаленных анатомических областях (циркулирующие опухолевые клетки и опухолевые клетки в костном мозге) обозначаются как M0(i⁺). Для описания изолированных опухолевых клеток, выявленных с помощью молекулярных методов, существуют категории M0(mol⁺) и M0(mol⁻) [3].

После проведения неoadьювантной терапии используются категории ypT и ypN, оценка которых проводится с помощью измерения наибольшего из сохраняющихся узлов резидуальной инвазивной опухоли без включения зоны фиброза вокруг капсулы опухоли или вовлеченного ЛУ.

Изменения в системе стадирования коснулись определения размеров первичных опухолей маленького размера, размера T при наличии множественных первичных опухолевых узлов, при наличии сателлитных опухолевых узлов в коже. Также изменения затронули определение размеров метастазов в аксиллярных ЛУ, категорий cNx, cM1 и pM1.

Для постнеoadьювантного раздела классификации были внесены следующие изменения: определение размеров ypT, определение размеров резидуальных метастазов в подмышечных ЛУ, пересмотренное определение полной морфологической ремиссии (ПМР).

Имеются существенные различия системы TNM-8 Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control, UICC) и системы TNM-8 Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Анатомические классификации в обеих системах идентичны, но TNM-8 AJCC позволяет выделять более сложные прогностические стадии. Помимо общих категорий T, N и M, для оценки прогностической стадии применяются такие параметры, как РЭ, РП, HER2. В дополнение может использоваться анализ генетического профиля, который позволяет снижать прогностическую стадию. Прогностическое стадирование позволяет распределять пациенток в определенные прогностические группы со сходным прогнозом. За счет применения дополнительных категорий в классификации прогностическая стадия может не совпадать с анатомической в ту или иную сторону.

Существует несколько базовых принципов того, как дополнительные прогностические факторы могут влиять на оценку прогноза заболевания на основании анатомической классификации. Таковым, например, является отсутствие РП при наличии экспрессии РЭ, что может повышать стадию заболевания. Наличие HER2 само по себе ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, однако за счет современной анти-HER2 терапии данный параметр может снижать прогностическую стадию. Тройной негативный фенотип, как правило, повышает прогностическую стадию. Степень злокачественности также может изменять стадию заболевания в ту или иную сторону.

Принципиальные изменения в классификации заключаются во внедрении в систему стадирования 4 биомаркеров: РЭ, РП, HER2 и степени злокачественности. Таким образом, к прогностическим параметрам системы T, N и M были добавлены молекулярные параметры, которые в совокупности позволили более точно формировать прогностические группы по стадиям.

Для пациенток, прошедших хирургическое лечение на 1-м этапе, последняя версия системы подразумевает возможность морфологической прогностической оценки (морфологическая оценка распространения опухоли – T и M в сочетании с биомаркерами). У больных, которым проводится неoadъювантная химиотерапия, используется постнеoadъювантное стадирование (ypT и ypN). В связи с недостаточным количеством накопленных статистических данных о пациентах, получавших неoadъювантную терапию, прогностическое стадирование для данной категории больных на данный момент не разработано.

Также в данной версии классификации TNM осуществляется попытка интеграции анализа генного профиля опухоли для стадирования заболевания. За прошедшие 2 десятилетия несколько исследова-

тельских групп сформировали панели генов, анализ которых позволяет более точно определять прогностическую перспективу в каждом конкретном клиническом случае. Одна из таких методик, MammaPrint, была изучена в проспективном исследовании MINDACT (Microarray In Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy), где проводилось сравнение с клинико-морфологической методикой и алгоритмом оценки прогноза Adjuvant!Online [4, 5]. После хирургического лечения пациенткам с гормоноположительным, HER2-отрицательным РМЖ с поражением или отсутствием поражения аксиллярных ЛУ, с низким риском на основании обоих методов была назначена только адъювантная гормонотерапия. Пациенткам с высоким риском на основании обеих методик была назначена адъювантная химиотерапия. Пациентки в группе с промежуточным риском были рандомизированы и получали оба вида лечения. Целью исследования было сравнение результатов оценки риска с помощью обеих методик. При первичном анализе методика MammaPrint позволила выделить группу пациенток с благоприятным прогнозом, которая не нуждалась в адъювантной химиотерапии [6].

В исследовании TAILORx в качестве прогностического инструмента использовался анализ 21 гена с помощью методики OncotypeDX [7]. Пациентки с гормоноположительным, HER2-отрицательным РМЖ без поражения аксиллярных ЛУ и риском прогрессирования болезни <11 баллов получали только адъювантную гормонотерапию. Пациенткам с риском прогрессирования болезни от 25 баллов и выше была назначена адъювантная химиотерапия с последующей гормонотерапией. Пациентки с промежуточным прогнозом (11–24 балла) были рандомизированы и получали только гормонотерапию или химиотерапию с последующей гормонотерапией. В настоящее время проанализированы результаты только в группе низкого риска: безрецидивная выживаемость в течение 6,9 года составила 98,6 %. Аналогичные результаты анализа 3 крупных баз данных SEER [8], западногерманской исследовательской группы PlanB [9] и Clalit [10] свидетельствуют о высокой воспроизводимости данного метода и позволяют с уверенностью отказываться от проведения адъювантной химиотерапии в группе пациенток с низким риском.

Две упомянутые выше методики применялись у более чем 100 тыс. больных и являются весомым доказательством воспроизводимости метода и его прогностической точности. На основании этих результатов стадия болезни у пациенток с гормоноположительным, HER2-отрицательным РМЖ с размером первичной опухоли T1–2 и отрицательными аксиллярными ЛУ может клинически расцениваться как Ia стадия независимо от размера опухоли. В текущей версии

классификации экспертный совет рекомендует такой подход к стадированию только для пациенток с низким риском прогрессирования болезни на основании анализа 21 гена с помощью методики OncotypeDX.

Система TNM-8 версии AJCC, позволяющая выделять прогностические группы пациентов, является попыткой более персонализированной классификации пациентов за счет интеграции в систему дополнительных прогностических категорий (PЭ, PП, HER2, степень злокачественности, анализ генетического профиля опухоли).

Прогностическое значение статуса аксиллярных лимфатических узлов

Статус аксиллярных ЛУ является одним из важных прогностических факторов для РМЖ [11, 12]. Пятилетняя выживаемость больных РМЖ при наличии положительных аксиллярных ЛУ на 40 % меньше таковой пациенток с отрицательным статусом аксиллярных ЛУ [13–15]. Увеличение количества пораженных аксиллярных ЛУ приводит к уменьшению общей выживаемости независимо от размера первичной опухоли и других факторов [16]. Кроме того, риск локорегионарного рецидива (ЛРР) также повышается в зависимости от количества пораженных ЛУ [17]. Помимо характеристик первичной опухоли, состояние аксиллярных ЛУ также определяет показания к адъювантной системной и лучевой терапии.

Классификация TNM не подразумевает удаления конкретного числа аксиллярных ЛУ. AJCC рекомендует удаление не менее 6 ЛУ, но общепринято удаление не менее 10 ЛУ для адекватного стадирования [18, 19]. Неадекватная лимфодиссекция может приводить к необоснованному снижению стадии заболевания. Ряд авторов вынесли предположение о том, что отношение числа пораженных ЛУ к числу удаленных ЛУ может являться прогностическим фактором. В нескольких клинических исследованиях изучалось предположение о том, что это отношение является более значимым фактором в сравнении с абсолютным числом пораженных аксиллярных ЛУ [20, 21].

P. R. Rosen и соавт. (1989) провели исследование, наблюдая за группой из 644 больных РМЖ с I стадией (T1N0M0) и II стадией (T1N1M0). Длительность наблюдения составила 18,2 года. После завершения периода наблюдения 23 % пациенток умерли, у 3 % отмечалось прогрессирование заболевания, 74 % были без признаков прогрессирования заболевания. Вероятность рецидива болезни имела прямую связь с распространением болезни: 16 % рецидивов заболевания и 25 % летальных исходов возникли в период 2-й декады наблюдения. При стратификации по размеру опухоли пациентки с T1N0M0 и первичной опухолью размером ≤ 1 см имели существенно более высокую 20-летнюю безрецидивную выживаемость

(86 %) в сравнении с пациентками с T1N0M0 и первичной опухолью размером 1,1–2,0 см (69 %) [14].

В ретроспективном исследовании M. Schaapveld и соавт. (2006) были проанализированы результаты лечения 5314 больных РМЖ, получивших мастэктомию или органосохраняющую операцию, в период с 1994 по 1999 г. Проводилась оценка прогностического эффекта количества оцененных ЛУ. Медиана числа ЛУ, оцененных гистологически, составила 12 (1–43 ЛУ), у 59 % пациенток отсутствовало поражение ЛУ. Количество оцениваемых ЛУ было обратно пропорционально возрасту ($p < 0,001$) и прямо пропорционально размеру первичной опухоли ($p < 0,001$). Общая выживаемость была хуже среди пациенток, у которых количество проанализированных ЛУ составило < 10 , в сравнении с пациентками, у которых было проанализировано ≥ 10 ЛУ ($p < 0,001$). После поправки на возраст, размер опухоли, количество пораженных ЛУ оказалось, что количество оцененных ЛУ не влияло на относительную выживаемость [19].

P. J. M. Dings и соавт. (2013) провели ретроспективное исследование с использованием данных канцер-регистра Нидерландов. В исследование было включено 25 315 случаев РМЖ с поражением аксиллярных ЛУ за период 1999–2005 гг. Больные были разделены на группы в соответствии с отношением количества пораженных ЛУ к количеству удаленных ЛУ (низкое $\leq 0,20$; промежуточное 0,21–0,65; высокое $> 0,65$). Выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Мейера. Для всей когорты 5- и 10-летняя выживаемость составила 78 и 62 % соответственно. Количество пораженных ЛУ коррелировало с общей выживаемостью (5-летняя общая выживаемость 84; 72; 55 % для больных с 1–3, 4–9, 10 и более пораженных ЛУ соответственно, $p < 0,001$). Отношение количества пораженных ЛУ к количеству удаленных ЛУ также коррелировало с общей выживаемостью (5-летняя общая выживаемость составила 86, 75 и 54 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно, $p < 0,001$). При многофакторном анализе риск смерти увеличивался пропорционально увеличению отношения количества пораженных ЛУ к количеству удаленных ЛУ ($p < 0,001$) [13].

Прогностическая роль возраста на момент постановки диагноза

В настоящее время РМЖ в большей степени рассматривается не как единая нозология, а как гетерогенная группа заболеваний, включающая как минимум 4 основных подтипа: люминальный А, люминальный В, базальноподобный и HER2-положительный [22]. Подтипы различаются экспрессией PЭ и PП, экспрессией и/или амплификацией HER2 и пролиферативной активностью опухоли. Тройной негативный подтип характеризуется неблагоприятным прогнозом

прежде всего из-за ограниченной чувствительности к химиотерапии [23]. Установлена и четко прослежена связь между молекулярными подтипами РМЖ и различным прогнозом заболевания [23, 24]. Также известна четкая взаимосвязь между возрастом пациентки на момент постановки диагноза и неблагоприятным прогнозом заболевания, что подтверждается рядом исследований [23, 25]. Под молодым возрастом в современной литературе подразумевается возраст моложе 40–45 лет [26]. На основании наличия определенных факторов риска, исхода заболевания, биологических особенностей опухоли ряд авторов выделяют отдельную возрастную группу очень молодых больных до 35 лет [27].

Несмотря на современную диагностику и достижения в адъювантной терапии РМЖ, выживаемость данной возрастной категории пациенток все еще существенно более низкая в сравнении с другими группами больных [27]. Это обусловлено как неблагоприятными морфологическими характеристиками опухоли, характерными для данной возрастной группы, так и непосредственно возрастом больных, так как даже при наличии в опухоли благоприятных факторов риск рецидива болезни у этой категории больных существенно выше [27]. Общая выживаемость больных РМЖ возрастом до 40 лет значительно ниже, чем у женщин 40–50 лет [26].

Рак молочной железы среди молодых женщин (<40 лет) характеризуется высокой пролиферативной активностью, менее благоприятным прогнозом и более высокой смертностью в сравнении с РМЖ у женщин более старшего возраста (≥ 40 лет) [28]. Для молодых больных характерны более крупные опухоли, более высокая степень злокачественности, отрицательный рецепторный статус и более частое поражение ЛУ, что способствует менее благоприятному прогнозу [29]. Различия в распределении факторов риска (раса, тип конституции, репродуктивные функции) между более молодыми и менее молодыми больными также может быть связано с разными характеристиками опухолей.

По-прежнему существуют противоречивые данные о влиянии возраста пациенток при определенных молекулярных подтипах РМЖ на прогноз. В одном из крупных исследований Н.А. Azim и соавт. (2012) с использованием анализа данных микрочипов у 3522 больных РМЖ с помощью многофакторного анализа была установлена прогностическая роль возраста вне зависимости от молекулярного подтипа опухоли [30]. При этом результаты другого крупного исследования Е.О. Jenkins и соавт. (2014) с использованием анализа данных микрочипов у 3947 больных РМЖ свидетельствуют о том, что прогностическая роль возраста обусловлена исключительно биологическими особенностями молекулярных подтипов [31]. С. Liedtke и соавт. (2013) провели работу по изучению

морфологических и клинических данных у больных тройным негативным РМЖ ($n = 1732$). Пациентки были разделены на 5 возрастных когорт (≤ 30 , 31–40, 41–50, 51–60 и > 60 лет). При однофакторном и многофакторном анализе было установлено, что увеличение возраста на момент постановки диагноза коррелировало с улучшением безрецидивной выживаемости ($p = 0,0003$) и общей выживаемости ($p < 0,0001$). Медиана безрецидивной выживаемости для пациенток возрастом 31–40 лет и старше 60 лет составила 4 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 2–5) и 8 лет (95 % ДИ 5–14) соответственно ($p = 0,0003$). При многофакторном анализе размер первичной опухоли, статус аксиллярных ЛУ, степень злокачественности и возраст оказались независимыми прогностическими факторами. Больные моложе 40 лет имели существенно более неблагоприятный прогноз [32]. В другом исследовании С. Liedtke и соавт. (2015) с помощью микроматричного анализа данных 4467 больных выявили, что тройной негативный и HER2-положительный подтипы РМЖ чаще встречаются у молодых пациенток. Поданализ отдельных подтипов позволил установить, что достаточная прогностическая значимость возраста (<40 лет) наблюдается преимущественно для тройного негативного РМЖ, существенно ниже при люминальных подтипах и отсутствует при HER2-положительном подтипе. Молодой возраст ассоциировался с высокой частотой тройного негативного и HER2-положительного подтипов, с низкой частотой люминального А подтипа РМЖ. Пятилетняя выживаемость без рецидива и прогрессирования болезни у пациенток моложе 40 лет, в возрасте от 40 до 50 лет и старше 50 лет составила $54,3 \pm 3,5$; $68,5 \pm 1,9$ и $70,0 \pm 1,3$ % соответственно. Взаимосвязь возраста и молекулярного подтипа РМЖ свидетельствует о его важной роли в качестве прогностического фактора для больных [33].

L. Chollet-Hinton и соавт. (2016) провели ретроспективное исследование опухолевых характеристик и эпидемиологических факторов у пременопаузальных и молодых больных РМЖ, участвовавших в исследовании Carolina Breast Cancer Study. Всего было проанализировано 5309 случаев, численность контрольной группы составила 2022 пациентки. Как в пременопаузальной, так и в постменопаузальной группах у молодых пациенток отмечалась тенденция к более агрессивной болезни: более развернутая стадия заболевания, отрицательный рецепторный статус, высокая частота встречаемости базальных подтипов РМЖ, высокая частота положительных аксиллярных ЛУ, более крупный размер опухолей [34].

Для оценки частоты ЛРР у молодых больных ранним РМЖ и прогностических факторов, влияющих на данное событие, М.А. Bollet и соавт. (2007) провели исследование, в которое были включены 209 пациенток моложе 40 лет. Больным выполнялось

органосохраняющее оперативное лечение, адъювантная лучевая терапия ± адъювантная химиотерапия. Медиана возраста составила 37 лет, возраст 66 (32 %) пациенток составил ≤35 лет, 143 (68 %) больные были старше 35 лет. Медиана наблюдения составила 12 лет. Наиболее частыми характеристиками опухоли в группе были первичная опухоль T1 (75 %), статус аксиллярных ЛУ pN0 (60 %). За период наблюдения было отмечено 76 ЛРР: 61 случай местного рецидива, 6 случаев рецидива болезни в регионарных ЛУ, 9 случаев местного и регионарного рецидива болезни. Частота ЛРР составила 38 % за период 10 лет, частота развития контралатерального РМЖ – 12 %. Возраст оказался единственным прогностическим фактором для ЛРР, относительный риск развития ЛРР увеличивался на 7 % при уменьшении возраста на каждый год. Наиболее часто ЛРР встречался в интервале 2–3 года наблюдения [35].

Е.О. Jenkins и соавт. (2014) провели ретроспективный анализ 3947 случаев РМЖ. Особенностью исследования был акцент на группе пациенток пожилого возраста (≥70 лет). Для выявления молекулярных подтипов РМЖ использовался алгоритм анализа генных сигнатур PAM50. Оценивалась взаимосвязь возраста и молекулярного подтипа с безрецидивной, общей выживаемостью, выживаемостью, связанной непосредственно с заболеванием. Частота люминальных подтипов (А, В и А + В) увеличивалась с возрастом больных ($p < 0,01$; $< 0,0001$ и $< 0,001$ соответственно), в то время как частота базальноподобных опухолей снижалась ($p < 0,0001$). Среди пациенток в возрасте ≥70 лет люминальный В, HER2-положительный и базальноподобный подтипы РМЖ встречались с частотой 32, 11 и 9 % соответственно. Среди пожилых женщин при люминальных подтипах РМЖ наблюдались более благоприятные результаты лечения в сравнении с тройным негативным и HER2-положительными подтипами. После проведения многофакторного анализа молекулярных подтипов, лечения, размера опухоли, статуса регионарных ЛУ, степени злокачественности оказалось, что возраст по мере увеличения не оказывает негативного влияния на безрецидивную выживаемость и выживаемость, непосредственно связанную с заболеванием, в данной возрастной группе больных [31].

S. Loibl и соавт. (2015) изучали прогностическую значимость ПМР после неoadъювантной химиотерапии у молодых больных РМЖ. Был проведен метаанализ 8 исследований, в которых пациентки получали неoadъювантную терапию. В анализ вошло 8949 случаев РМЖ. Группу больных моложе 40 лет ($n = 1453$) сравнивали с группами больных 40–49 и старше 50 лет с учетом таких параметров, как ПМР, безрецидивная выживаемость, выживаемость без местного рецидива болезни, выживаемость без отдаленных метастазов, общая выживаемость, рецепторный статус, HER2-ста-

тус. Была выявлена четкая ассоциация ПМР с возрастом. Частота ПМР была значимо выше у молодых больных в сравнении с другими возрастными подгруппами (20,9 % против 17,7 и 13,7 %, $p < 0,001$). Данная зависимость прослеживалась для тройного негативного и гормоноположительного/HER2-отрицательного РМЖ. Безрецидивная выживаемость, выживаемость без местного рецидива болезни, выживаемость без отдаленных метастазов, общая выживаемость были существенно ниже в подгруппе молодых больных. Возраст оказался независимым прогностическим фактором для больных гормоноположительным/HER2-отрицательным РМЖ. Безрецидивная выживаемость оказалась самой низкой у пациенток моложе 40 лет и без ПМР. Частота ПМР была выше среди молодых больных, в особенности при гормоноположительном/HER2-отрицательном и тройном негативном РМЖ [36].

В ретроспективном исследовании L.С. Collins и соавт. (2012) были проанализированы патоморфологические характеристики и распределение молекулярных подтипов в зависимости от возраста в группе больных РМЖ моложе 40 лет ($n = 399$). В исследуемой когорте люминальный А подтип встречался в 33 % случаев, люминальный В – в 35 %, HER2-положительный – в 11 % и тройной негативный подтип – в 21 % случаев. В сравнении с обычной популяцией больных РМЖ, в исследуемой группе частота люминального В подтипа была выше (35 % против 10–25 %), частота люминального А подтипа была ниже (33 % против 60–70 %). Отличий в частоте стадий заболевания, в степени злокачественности опухолей в исследуемой группе по сравнению с обычной популяцией не наблюдалось [37].

Е.Т. Warner и соавт. (2013) провели ретроспективное изучение взаимосвязи между репродуктивными факторами и риском развития РМЖ в пременопаузальном возрасте среди женщин моложе 40 лет в сравнении с женщинами в пременопаузальном периоде старше 40 лет. В исследование вошло 374 случая РМЖ у больных до 40 лет и 2533 случая РМЖ у больных в возрасте ≥40 лет. Исследователи установили, что для опухолей в группе больных до 40 лет были характерны факторы неблагоприятного течения болезни: более высокая степень злокачественности, большие размеры опухоли, большая частота гормонотрицательных опухолей. Существенной взаимосвязи возраста, репродуктивных факторов и риска развития РМЖ в пременопаузальном возрасте обнаружено не было [29].

Таким образом, возраст является одним из ключевых предикторов биологической и этиологической гетерогенности РМЖ. По некоторым данным, возраст является более существенным определяющим фактором для гетерогенности опухоли, нежели менопаузальный статус.

Прогностическая значимость степени гистологической злокачественности

Лечение РМЖ должно опираться на надежные клинические и патоморфологические, прогностические и предиктивные факторы, позволяющие подобрать оптимальный терапевтический подход. При раннем РМЖ, где целесообразность использования системной терапии необходимо оценивать индивидуально для каждого пациента, в рутинной практике используются 3 базовых прогностических критерия: статус аксиллярных ЛУ, размер первичной опухоли и степень злокачественности опухоли. Ноттингемская (Elston–Ellis) модификация системы оценки злокачественности Скарфа–Блума–Ричардсона, также известная как Ноттингемская система оценки степени злокачественности опухолей молочной железы (НС), рекомендована к использованию различными профессиональными организациями, такими как Всемирная организация здравоохранения, AJCC, Королевский колледж патологов (UKRCPath).

Прогностическая значимость НС впервые была продемонстрирована в 1991 г. [38], а затем была подтверждена в множестве независимых исследований [4, 39]. В связи с тем, что оценка степени злокачественности по НС имеет независимое прогностическое значение, НС была объединена со статусом аксиллярных ЛУ и размером опухоли в Ноттингемский прогностический индекс [40]. Вследствие прогностической значимости НС она была включена в клинические рекомендации [41] и алгоритмы оценки прогноза и выбора терапии [42]. НС обеспечивает простую, малозатратную возможность оценки биологических и клинических свойств опухоли, легко интегрируемую в рутинную практику наряду с такими методами, как оценка статуса аксиллярных ЛУ и оценка размера опухоли.

Инвазивный РМЖ классифицируется в соответствии с гистологическим вариантом и степенью злокачественности опухоли. Хотя гистологический тип и может предоставить полезную прогностическую информацию, большая часть опухолей (60–75 %) не имеет особенных характеристик (в связи с чем существует термин «инвазивный протоковый рак неспецифического типа») [43]. Иные гистологические варианты РМЖ, имеющие собственные прогностические особенности, встречаются гораздо реже. Вследствие этого роль гистологических подтипов опухоли для выработки тактики лечения существенно ограничена [43].

Прогностическая значимость НС сопоставима с таковой других прогностических параметров: статуса аксиллярных ЛУ и размера опухоли. В исследовании Д.Е. Ненсон и соавт. (1991) была изучена выживаемость при 22616 случаях РМЖ. Показатели выживаемости в группе пациенток с I степенью злокачественности и II стадией РМЖ оказались аналогичными показателям в группе пациенток с III степенью злока-

чественности и I стадией РМЖ. Кроме того, в группе больных с I степенью злокачественности и опухолью не более 2 см 5-летняя выживаемость составила 99 %, даже несмотря на наличие положительных аксиллярных ЛУ [44]. В другом исследовании Е.А. Rakha и соавт. (2008) были проанализированы 2219 случаев РМЖ с длительным периодом наблюдения. Исследование продемонстрировало, что степень злокачественности является важным параметром при лечении РМЖ, влияющим на отдаленные результаты при различных вариантах статуса аксиллярных ЛУ. Результаты исследования подтверждают, что степень злокачественности совместно со статусом аксиллярных ЛУ позволяет более точно оценивать потенциальные результаты лечения больных РМЖ и является основанием для использования данного параметра в таких многофакторных инструментах оценки прогноза, как Ноттингемский прогностический индекс или Adjuvant!Online [39].

Существует убедительное доказательство, позволяющее предполагать, что степень злокачественности может точно прогнозировать поведение опухоли, в особенности при ранних стадиях РМЖ, в отличие от такого зависимого от времени прогностического фактора, как размер опухоли (pT1a–c) [39]. Также степень злокачественности является независимым прогностическим фактором для отдельных подгрупп больных РМЖ. С. Desmedt и соавт. (2008) продемонстрировали, что для гормоноположительных, HER2-отрицательных опухолей ($n = 628$) при многофакторном анализе только степень злокачественности влияла на безрецидивную выживаемость (отношение рисков (ОР) 2,00; 95 % ДИ 1,18–3,37; $p = 0,01$) [45]. В работе Е.А. Rakha и соавт. (2008) степень злокачественности оказалась единственным независимым прогностическим фактором для безрецидивной выживаемости при гормоноположительном, HER2-отрицательном РМЖ ($n = 1,077$) (ОР 2,13; 95 % ДИ 1,79–2,53; $p < 0,0001$) [39]. Аналогичная взаимосвязь между степенью злокачественности и выживаемостью была выявлена у больных РМЖ с отрицательным статусом аксиллярных ЛУ ($n = 797$), которые получали только адъювантную гормонотерапию в послеоперационном периоде (ОР 1,85; 95 % ДИ 1,46–2,34; $p < 0,0001$); риск прогрессирования заболевания в течение 10 лет составил 7 % для I степени, 14 % для II степени и 31 % для III степени злокачественности [46]. Для больных гормоноположительным РМЖ с pN1 ($n = 316$) (ОР 2,07; 95 % ДИ 1,51–2,86; $p < 0,0001$) риск прогрессирования заболевания в течение 10 лет составил 5 % для I степени, 24 % для II степени и 43 % для III степени злокачественности [46].

А.М. Schwartz и соавт. (2014) провели крупный анализ 161 708 случаев операбельного РМЖ из базы данных SEER (программа эпидемиологического

надзора, эпидемиологии и отдаленных результатов) [47]. С помощью специально разработанного алгоритма была проанализирована 10-летняя выживаемость для каждой из комбинаций следующих факторов: T, N, степень злокачественности (всего 36 комбинаций). Данные пациенток были получены из базы данных SEER за период 1990–2000 гг. Временной промежуток был выбран с учетом необходимости анализа 10-летнего периода наблюдения. В исследование были включены только случаи с инфильтративным протоковым раком неспецифического типа и инфильтративным протоковым угревидным РМЖ. Десятилетнюю выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера.

Для любой из комбинаций T и N увеличение степени злокачественности приводило к пропорциональному снижению 10-летней выживаемости независимо от количества пораженных аксиллярных ЛУ и размеров первичной опухоли (рис. 1). Аналогичный анализ выживаемости был выполнен для каждой из 36 комбинаций. При определенной заданной степени поражения ЛУ выживаемость снижалась по мере увеличения размера первичной опухоли. При заданном размере первичной опухоли выживаемость снижалась по мере увеличения степени поражения ЛУ. Для каждой заданной комбинации T и N выживаемость уменьшалась по мере увеличения степени злокачественности.

Таким образом, степень злокачественности остается одним из ключевых самостоятельных прогностических факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения независимо от размера первичной опухоли и степени поражения аксиллярных ЛУ [47].

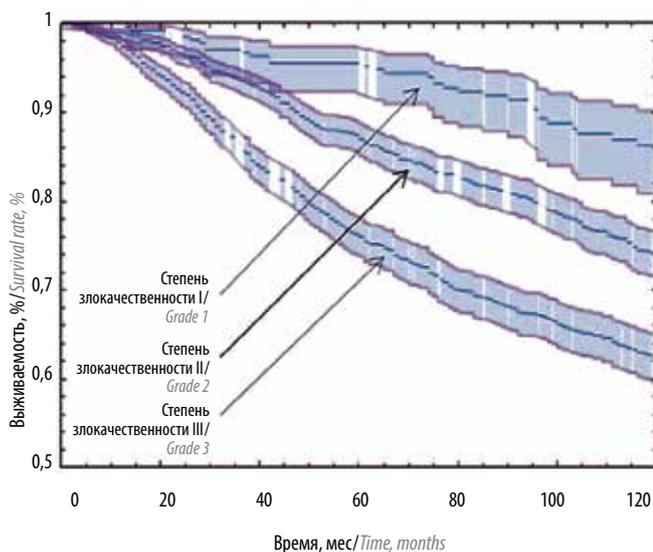


Рис. 1. Кривая «выживаемость–время» при раке молочной железы T1N2 [47]

Fig. 1. Survival curve for patients with T1N2 breast cancer [47]

Роль биомаркеров в выборе тактики лечения рака молочной железы

Биомаркеры играют важнейшую роль в лечении РМЖ. В настоящее время значение маркеров начинает выходить за пределы традиционных параметров, таких как РЭ, РП, HER2. Маркером может считаться параметр, отражающий нормальный биологический процесс, патологический процесс, ответ на терапевтическое вмешательство [48]. Гистологические, иммуногистохимические, физиологические и радиологические параметры могут быть биомаркерами. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) опубликовало рекомендации по клиническому использованию биомаркеров (помимо системы стадирования TNM) для выбора терапии при диссеминированном РМЖ [16] и для выбора адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ [49]. Несмотря на растущее число маркеров, используемых в клинической практике, этот набор пока существенно меньше количества маркеров, находящихся на стадии изучения. Это обусловлено многочисленными трудностями внедрения маркеров в клиническую практику.

В настоящее время существуют препятствия для рутинного использования результатов исследуемых маркеров в клинической практике и принятия терапевтического решения: вариабельность метода определения параметра, а также преаналитические факторы: условия забора и хранения биобразцов, гетерогенность популяции, информативность и надежность метода и пр. [50].

Для клинического применения маркеров требуется использование надежных методов их оценки. Для внедрения метода оценки маркера необходимо сочетание 3 принципиальных условий: материала для оценки параметра, метода, используемого для измерения параметра, и критериев оценки результатов измерения параметра [51].

Большинство маркеров, влияющих на тактику лечения РМЖ, уже претерпели эволюцию метода оценки. К примеру, экспрессия РЭ прежде оценивалась с помощью реакции связывания с лигандом в опухолевом цитозоле и измерялась в количественных единицах. В настоящее время экспрессия РЭ выявляется иммуногистохимически в срезе с парафинового блока и оценивается полуколичественным методом [52].

Для оценки клинического потенциала маркера необходимо четко понимать его целевое использование в принятии клинических решений. Основными задачами клинического использования биомаркеров являются формирование прогноза, выбор терапии и мониторинг прогрессирования болезни [48]. Использование маркера также должно учитывать клинические параметры, включая стадию заболевания, проведенное лечение и другие факторы, на основании которых

происходит разделение пациентов на подгруппы, требующие различного лечебного подхода [48]. Основное препятствие для внедрения множества маркеров в клиническую практику – корреляция между значениями маркера и результатами наблюдательных исследований в гетерогенной популяции, которая часто не становится полезной в клиническом применении [48].

Прогностические маркеры используются для определения вероятности клинического события, рецидива или прогрессирования заболевания [51]. В контексте онкологии термин «прогноз» используется безотносительно лечения (например, до хирургического лечения) либо в том случае, когда все пациенты получают один вариант стандартной терапии, но при этом могут иметь разные перспективы. Примером прогностического маркера является наличие положительных ЛУ, выявленных после хирургического лечения, что определяет более высокую вероятность прогрессирования болезни. Больные РМЖ, являющиеся носителями мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, имеют высокий риск развития 2-го РМЖ и рака яичников. В иных случаях применения понятия «прогноз» – например, в случае применения таргетной терапии либо в тех клинических ситуациях, когда имеются различные варианты терапии – прогностические маркеры могут быть и предиктивными. Хотя и потенциальные мишени для новых препаратов часто сначала открываются в качестве прогностических маркеров. В том случае, если исследуемый препарат способен воздействовать на биомаркер, имеющий отрицательное прогностическое значение, новый метод лечения способен улучшить клинические результаты. Подобная ситуация сложилась с гиперэкспрессией HER2, который изначально был открыт как отрицательный прогностический фактор. Препараты, воздействующие на HER2, впоследствии существенно улучшили результаты лечения пациенток, нуждавшихся как в паллиативной, так и в адъювантной терапии [53].

Понятие предиктивного маркера используется в случаях, когда необходимо выявить отдельную группу пациентов, у которой, в отличие от остальной части больных без данного маркера, отмечается значительный положительный или отрицательный эффект от ассоциированного с биомаркером вмешательства или воздействия [51]. Одним из значений понятия «предиктивный маркер» является ситуация, в которой осуществляется выбор между 2 различными вариантами лечения (как, например, в случае выбора адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ) с последующей оценкой таких параметров, как общая выживаемость, безрецидивная выживаемость. Для такого маркера синонимичной характеристикой является маркер выбора терапии. Это означает, что эффект определенного варианта лечения, в сравнении с другими, зависит от значения уровня соответствующего маркера. Биомаркер позволяет прогно-

зировать эффект лечения, отсутствие эффекта лечения или даже потенциальный вред определенного воздействия. Самым очевидным примером предиктивного маркера для выбора лечения является рецепторный статус у больных РМЖ, используемый для назначения гормонотерапии [52].

Маркеры наблюдения используют в серии для оценки статуса заболевания, клинического состояния или для подтверждения экспозиции к фактору внешней среды или лекарственному препарату [51]. В онкологии маркеры сыворотки крови и инструментальные маркеры широко используются для мониторинга пациентов, для выявления признаков персистирующего заболевания или прогрессирования заболевания. Такие сывороточные маркеры, как раковый эмбриональный антиген, различные раковые антигены, могут использоваться для мониторинга метастатической болезни [54].

Внедрение таргетной терапии в рутинную клиническую практику, в которой назначение современных режимов лечения выбирается на основании диагностических параметров, определяемых в опухоли, является значительным шагом в сторону индивидуализированного противоопухолевого лечения. Анализ генетического материала с помощью молекулярных методик позволил выявить новые прогностические и предиктивные маркеры, а также генные сигнатуры, которые превзошли по своей значимости стандартные рутинные методики [55]. Подобные открытия в достаточной мере формируют новые лечебные и диагностические подходы [53].

Руководство ASCO по использованию биомаркеров для выбора адъювантной терапии при раннем РМЖ было опубликовано в 2016 г. [49]. В работе было проанализировано 50 различных исследований (среди них 3 метаанализа, 1 рандомизированное клиническое исследование) биомаркеров при РМЖ в период с 2006 по 2014 г. В дополнение к РЭ, РП, HER2, по мнению авторов, достаточное свидетельство клинического значения было обнаружено для следующих маркеров: Oncotype DX, EndoPredict, PAM50, Breast Cancer Index, а также урокиназного активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в различных подгруппах больных РМЖ. Ни один из биомаркеров, за исключением РЭ, РП, HER2, не продемонстрировал своей предиктивной значимости для выбора режимов адъювантного лечения.

Персонализация лечения рака молочной железы

Принципы персонализации терапии давно внедрены в лечение РМЖ и включают анализ клинических данных, морфологических характеристик опухоли и молекулярный анализ рецепторного статуса и HER2-статуса. Наличие положительного рецепторного статуса является индикатором потенциального эффекта гормонотерапии. Гиперэкспрессия HER2

является показанием для применения анти-HER2-терапии. РМЖ без экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 называется тройным негативным и требует назначения иных вариантов терапии [56]. Таким образом, корректный морфологический диагноз совместно с точными молекулярными характеристиками опухоли является важным клиническим критерием выбора наиболее эффективного режима лечения.

Прогностическое значение рецепторов стероидных гормонов. Рецепторы стероидных гормонов играют одну из ключевых ролей в формировании как ткани молочной железы, так и РМЖ. Влияние эстрогенов при РМЖ было выявлено еще более 100 лет назад. Анализ экспрессии рецепторов применяется не только для классификации опухоли, но и для выбора лечения. Экспрессия РЭ и РП в опухоли ассоциирована с благоприятным прогнозом и чувствительностью к гормонотерапии.

Методы оценки РЭ были впервые представлены еще в конце 1970-х годов. В период с 1970-х до 1990-х гг. методы исследования были основаны на связывании с лигандом эстрадиола, меченого радиоизотопом, в гомогенизированном свежемороженом образце опухолевой ткани. Позже для лабораторного использования стали доступны антитела к РЭ и РП, что позволило оценивать экспрессию рецепторов иммуногистохимически в свежемороженных образцах опухолевой ткани. Данный анализ позволял достигать более точных результатов по сравнению с исходными методиками. Существенный прорыв случился с момента изобретения моноклональных антител, позволявших оценивать экспрессию РЭ и РП на обычных срезах с парафиновых блоков [57].

Считается, что около 20 % всех случаев тестирования РЭ и РП являются неточными [52], хотя, с другой стороны, «золотого стандарта» не существует. Наиболее точным методом выявления экспрессии РЭ и РП можно было бы считать клинический ответ на гормонотерапию, однако на практике это нереализуемо. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены преаналитическими, аналитическим и постаналитическими факторами, которые требуют стандартизирования для точной оценки рецепторного статуса опухоли. Такие рекомендации даны ASCO совместно с Колледжем американских патологов (College of American Pathologists, CAP) [52].

Заключения, описывающие рецепторный статус опухоли, должны включать как минимум долю опухолевых клеток с положительно окрашенными ядрами, интенсивность окрашивания в сравнении с положительным контролем. С целью минимизации влияния холодовой ишемии на анализ необходимо минимизировать время от забора материала до фиксации, которое не должно превышать 1 ч. ASCO и CAP рекомендуют

фиксацию в 10 % буферном растворе формальдегида в течение 6–72 ч как для материала трепанобиопсии, так и для операционного материала. Для материала трепанобиопсии возможна и кратковременная фиксация (до 45 мин), которая не ухудшает выявления экспрессии рецепторов по сравнению со стандартной фиксацией [58].

Хотя оценка положительного рецепторного статуса патологом происходит преимущественно субъективно, исследование по сравнению рутинной и экспертной оценки рецепторного статуса продемонстрировало высокую согласованность мнений различных исследователей. Дискордантность в оценке РЭ и РП рутинными специалистами и экспертами составила всего 1 и 6 % соответственно [59]. Все же трудности интерпретации результата возникают при отсутствии установленных пороговых значений.

Уровень экспрессии рецепторов гормонов измеряется в доле (в процентах) положительных ядер независимо от интенсивности окрашивания [52]. Альтернативным вариантом оценки являются шкалы, учитывающие и долю окрашенных ядер, и интенсивность окрашивания, такие как шкала Allred и H-шкала [52]. Шкала Allred суммирует баллы оценки количества окрашенных клеток от 0 до 5 и баллы оценки интенсивности окрашивания от 0 до 3. Таким образом, диапазон значений по шкале составляет от 0 до 8. Шкала H предоставляет общий балл от 0 до 300, вычисляемый на основе доли слабо, умеренно и интенсивно окрашенных клеток [52].

Несмотря на то что оценка рецепторного статуса в послеоперационном материале выполняется в центральном участке опухоли, что дает подробную картину гетерогенности опухоли и обеспечивает наилучшие условия для окрашивания, в случае применения неoadъювантной химиотерапии до лечения необходимо выполнение трепанобиопсии. Для РЭ уровень конкордантности между операционным материалом и материалом биопсии составляет 95–98 %. Конкордантность для РП существенно меньше и составляет 85–90 % [60].

Выбор порогового значения рецепторов эстрогена. Существует 2 основных вида РЭ: РЭ α и РЭ β . Наиболее изучены РЭ α . РЭ α кодируются геном ESR1, располагающимся на длинном плече 6-й хромосомы, РЭ β кодируются геном ESR2 на 14-й хромосоме. РЭ α и РЭ β имеют гомологичную структуру, состоят из 6 доменов (A, B, C, D, E, F).

Не существует единого мнения о том, какая доля положительных по экспрессии ядер клеток может позволить считать опухоль гормоноположительной. В настоящее время общепризнанным пороговым значением считается 10 % положительных клеток [52]. При использовании порогового значения в 1 % около 70 % больных первичным РМЖ являются РЭ-положительными.

Опухоли с не менее чем 1 % РЭ-положительных клеток демонстрируют значимый ответ на гормонотерапию [52]. С учетом относительно благоприятного профиля токсичности данной группы препаратов, ASCO и CAP рекомендуют рассматривать возможность назначения гормонотерапии пациенткам при наличии как минимум 1 % РЭ-положительных клеток в опухоли. Уровень РЭ-положительных клеток является важным предиктором ответа на гормонотерапию и благоприятным прогностическим фактором. Больные с высоким уровнем экспрессии РЭ демонстрируют более высокую вероятность ответа на гормонотерапию, более высокую длительность ответа на эндокринотерапию и, как следствие, более высокую выживаемость без прогрессирования болезни и общую выживаемость [52].

Существует несколько антител, используемых для определения экспрессии РЭа с помощью иммуногистохимического метода. В рекомендациях ASCO/CAP упоминаются антитела 6F11, SP1 и 1D5 [52]. Дольковый, муцинозный, папиллярный, крибриформный, тубулярный, дуктолобулярный и высококодифференцированный протоковый подтипы РМЖ чаще всего сопровождаются наличием экспрессии РЭа. Наоборот, при метапластическом, медулярном, *BRCA1*-ассоциированном, низкодифференцированном протоковом РМЖ экспрессия РЭа наблюдается редко.

Экспрессию РЭа можно также определять на уровне матричной РНК с помощью отдельного анализа или в рамках мультигенного тестирования [52]. Например, анализ 21 гена OncotypeDx включает исследование РЭа. Однако в настоящее время нет данных о преимуществе измерения матричной РНК РЭа по сравнению со стандартным иммуногистохимическим исследованием [61].

Значение амплификации при РМЖ впервые было описано в работе F. Holst и соавт. (2012), где было продемонстрировано, что в 36 % случаев РМЖ отмечается амплификация РЭа, выявляемая с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) и сопровождающаяся благоприятным прогнозом и высокой частотой ответа на эндокринотерапию [62].

В ретроспективное исследование M. Yi и соавт. (2014) было включено 9369 больных РМЖ, получивших лечение в период с 1990 по 2011 г. Пациентки были распределены на 3 группы в зависимости от степени положительного окрашивания на РЭ: ≥ 10 % окрашенных клеток, 1–9 % окрашенных клеток, < 1 % окрашенных клеток. Характеристики пациенток, опухоли, проводившегося лечения оценивались и сравнивались между группами. Оценивали общую и безрецидивную выживаемость, медиану времени до прогрессирования болезни. С помощью многофакторного анализа проводили оценку прогностических факторов. У 80,5 % ($n = 7764$) пациенток опухоль имела положительный

РЭ-статус ≥ 10 %, у 2,6 % ($n = 250$) опухоль имела 1–9 % окрашенных клеток, у 16,9 % ($n = 1625$) РЭ-статус был отрицательным. Медиана возраста составила 55 (от 21 до 99) лет. Первая стадия заболевания была у 50,5 % больных, II стадия – у 36,5 %. У большинства пациенток в популяции исследования отмечалась II степень злокачественности (48,2 %) и III степень злокачественности (38,4 %).

Пациентки с 1–9 % положительно окрашенных клеток были моложе больных с РЭ-статусом ≥ 10 % (медиана возраста 53 и 56 лет соответственно, $p < 0,0001$) и имели более распространенный опухолевый процесс (II/III клинические стадии в 61,6 % случаев в сравнении с 43,7 %, $p < 0,0001$), а также чаще оказывались кандидатами для проведения неoadъювантной химиотерапии (47,6 % по сравнению с 29,2 %, $p < 0,0001$). Также у данной группы больных чаще выявлялись HER2-положительный РМЖ (27,6 % по сравнению с 13,1 %, $p < 0,0001$) и III степень злокачественности (81,6 % по сравнению с 27,9 %, $p < 0,0001$).

При оценке выживаемости с медианой наблюдения 5,1 года оказалось, что выживаемость пациенток с РЭ-статусом 1–9 % была хуже, чем у больных с РЭ-статусом ≥ 10 %. Оценка результатов проводилась в том числе с поправкой на клиническую стадию болезни и степень злокачественности опухоли. Показатели выживаемости не имели существенных различий среди групп пациенток с РЭ-статусом 1–9 % и отрицательным РЭ-статусом. Клинические и патоморфологические показатели отличались в группах с РЭ-статусом 1–9 и ≥ 10 %. Гормонотерапия оказалась неэффективной в группе пациенток с РЭ-статусом 1–9 %, как и в группе пациенток с РЭ-отрицательным статусом.

Клинические и патоморфологические характеристики опухоли у пациенток с РЭ-статусом 1–9 % имели больше сходства с таковыми при РЭ-отрицательных опухолях [63].

S. Park и соавт. (2016) провели ретроспективное исследование прогностического значения отрицательной экспрессии РЭ и РП у больных люминальным В HER2-отрицательным РМЖ. В исследование было включено 183 случая люминального В HER2-отрицательного РМЖ с наличием положительных РЭ или РП, Ki-67 > 14 %. Все пациентки были разделены на 2 когорты: РЭ-положительные, РП-положительные и РЭ-отрицательные или РП-отрицательные. Были проанализированы клинические и морфологические параметры в соответствии с отсутствием экспрессии РЭ или РП.

Статистически значимой разницы между когортами в стадии TNM, проведенном хирургическом лечении не было. При этом в группе РЭ- или РП-отрицательных пациенток наблюдались более зрелый возраст (≥ 45 лет), более высокая степень злокачественности, более низкая экспрессия Vcl-2 и более высокий

уровень Ki-67 (>50 %). Безрецидивная и общая выживаемость были существенно меньше в группе РЭ- или РП-отрицательных пациенток в сравнении с РЭ/РП-положительными ($p = 0,0038; 0,0071$).

В РЭ- или РП-отрицательной группе отмечался существенно менее благоприятный прогноз в сравнении с РЭ/РП-положительной, что позволяет предположить отсутствие экспрессии РЭ или РП при люминальном В, HER2-отрицательном подтипе РМЖ прогностическим маркером [64].

V. Sorik и соавт. (2017) изучали прогностический эффект экспрессии РЭ при РМЖ в зависимости от возраста. В ретроспективное исследование было включено 1910 больных РМЖ с I–III стадиями, получавших лечение в период с 1987 по 2000 г. В анализе учитывались такие факторы, как размер первичной опухоли, статус аксиллярных ЛУ, рецепторный статус, проведенное лечение, причина смерти. Оценка выживаемости, связанная с РМЖ при положительном и отрицательном статусе РЭ, проводилась с помощью метода Каплана–Мейера.

Число пациенток в РЭ-положительной группе составило 1347 (70,5 %); 563 (29,5 %) пациентки были включены в РЭ-отрицательную группу. Пятнадцатилетняя выживаемость, связанная с РМЖ, составила 77 % для РЭ-положительной группы и 70 % для РЭ-отрицательной группы (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,56–0,85; $p = 0,00006$). Прогностическая значимость экспрессии РЭ менялась в зависимости от возраста. Среди 213 больных, у которых диагноз был установлен до 40 лет, выживаемость при РЭ-положительном статусе была ниже, чем при РЭ-отрицательном статусе (55 % против 61 %; скорректированное ОР 0,90; 95 % ДИ 0,57–1,41; $p = 0,64$). Среди 1697 пациенток в возрастном диапазоне 40–75 лет 15-летняя выживаемость, связанная с РМЖ, была существенно выше в РЭ-положительной группе в сравнении с РЭ-отрицательной (78 % против 72 %; скорректированное ОР 0,60; 95 % ДИ 0,47–0,76; $p < 0,0001$).

Положительный РЭ-статус является благоприятным прогностическим фактором при РМЖ у больных старше 40 лет [65].

Прогностическое значение рецепторов прогестерона. Существует 2 варианта РП: РПа и РПб. Преимущественное значение при РМЖ имеет РПа. Оба типа рецепторов кодируются геном PGR, располагающимся на 11-й хромосоме. Подобно РЭ, РП имеет регуляторный домен, располагающийся на N-конце, ДНК-связывающий домен, домен, связывающий лиганд, на C-конце.

Хотя большинство актуальных руководств рекомендуют исследование уровня РП у всех больных РМЖ, его клиническое значение до сих пор остается дискуссионным. Исследования, изучающие значимость определения РП в сравнении с РЭ, демонстри-

руют противоречивые результаты. Ретроспективные данные 2 крупных баз данных позволяют полагать, что адьювантная гормонотерапия у больных РЭ- и РП-положительным РМЖ приносит более существенный результат в сравнении с РЭ-положительными и РП-отрицательными больными РМЖ [66]. С другой стороны, метаанализ EBCTCG продемонстрировал, что РП-статус не обладает предиктивным значением для эффективности тамоксифена [67].

Согласно рекомендациям ASCO/CAP положительной экспрессией РП, определенной иммуногистохимически, считается уровень ≥ 1 %. В большинстве европейских стран пороговым уровнем считают 10 % (аналогично определению уровня РЭ) [52].

Существует ряд антител, используемых для определения экспрессии РП. ASCO/CAP рекомендуют клоны 1294 и 312. Также используются клоны 16, PgR 636, клон 1E2. Дольковый, муцинозный, папиллярный и тубулярный подтипы РМЖ преимущественно положительны по РП. Угревидный и воспалительный подтипы РМЖ являются РП-положительными только в 50 % случаев.

Рецепторы прогестерона могут определяться на уровне матричной РНК с помощью индивидуальных тестов или в рамках мультигенного исследования [52]. Например, исследование 21-генной сигнатуры OncotypeDx включает РП. Но сравнение определения экспрессии РП и определения РП методом полимеразной цепной реакции продемонстрировало 12 % уровень дискордантности [52]. Таким образом, определение матричной РНК РП не имеет преимуществ по сравнению с иммуногистохимическим исследованием и не рекомендуется к применению.

Прогностическое значение Ki-67. Ki-67 – антиген, впервые описанный I. Gerdes и соавт. (1984) [68]. Ген, кодирующий Ki-67, находится на длинном плече 10-й хромосомы (10q25) и состоит из 15 экзонов и 14 интронов [69]. Локализация белка строго зависит от фазы клеточного цикла: во время интерфазы белок находится на мембране ядра, во время митоза – на периферии конденсированного хроматина [70]. Белок фосфорилируется посредством серина и треонина, его ингибирование приводит к остановке клеточной пролиферации [71]. В течение клеточного цикла экспрессия Ki-67 переменна: уровень белка низкий во время фазы G1 и ранней S-фазы, максимальный уровень наблюдается во время митоза. Во время анафазы и телофазы наблюдается снижение экспрессии белка; во время фазы G0 экспрессии белка не наблюдается [72].

Основным методом оценки является подсчет доли в процентах окрашенных опухолевых клеток. Ручной метод является плохо воспроизводимым. Для оценки большого количества образцов материала применяются автоматизированные методы. Однако они обладают погрешностью в связи с возможностью подсчета сигналов

от ядер доброкачественных клеток [73]. Метод тканевых матриц широко используется морфологическими лабораториями. Данный метод является воспроизводимым даже при наличии образца ткани размером 0,6 мм [74].

Уровень экспрессии Ki-67 в нормальной ткани молочной железы составляет <3 % [75]. Экспрессия Ki-67 увеличивается от доброкачественных заболеваний ткани молочной железы до рака *in situ* и инвазивного РМЖ [76].

F.G. Wiesner и соавт. (2009) в попытке оценить прогностическую значимость Ki-67 в рутинной клинической практике у больных РМЖ установили, что при многофакторном анализе экспрессия Ki-67 оказалась статистически значимой для общей и безрецидивной выживаемости. Авторы пришли к выводу о независимой прогностической значимости Ki-67 [77]. E. Azambuja и соавт. (2007) провели метаанализ 29 исследований (15 исследований – больные РМЖ без поражения аксиллярных ЛУ, 8 исследований – больные с поражением аксиллярных ЛУ). Авторы пришли к выводу о том, что уровень экспрессии Ki-67 отрицательно влияет на общую и безрецидивную выживаемость [78]. R. Stuart-Harris и соавт. провели метаанализ 43 исследований, в который было включено 15 790 случаев РМЖ, и выявили четкую корреляцию между Ki-67 и общей выживаемостью [79]. M. Klintman и соавт. (2010) продемонстрировали, что Ki-67 является прогностическим у больных РМЖ при отсутствии поражения аксиллярных ЛУ (прогностическую значимость они подтверждают для РЭ-положительных опухолей со II степенью злокачественности) [80]. A.E. Pinto и соавт. (2008) продемонстрировали, что экспрессия Ki-67 не имеет значимой корреляции с общей выживаемостью [81]. Прогностическая значимость Ki-67 не была продемонстрирована при значении 1, 10 и 20 % в исследовании F. Renault-Llorca и соавт. [82].

Ki-67 повсеместно используется в качестве прогностического и предиктивного маркера при РМЖ.

S. Gandini и соавт. (2013) использовали для исследования данные 274 пациенток, которые не получали экспериментального лечения в 3 предоперационных исследованиях, проведенных в одном учреждении. Проводили оценку связи между изменением уровня экспрессии Ki-67 в образцах морфологического материала, полученных при хирургическом лечении, в сравнении с образцами материала, полученными при биопсии, и рядом различных факторов: возрастом, индексом массы тела, прогностическими и предиктивными факторами, в том числе молекулярными подтипами, временем от биопсии до хирургического лечения, уровнями инсулиноподобного фактора роста 1, связывающего половые гормоны глобулина, С-реактивного белка. Было проанализировано 269 парных образцов опухоли, полученных при биопсии и при хирургическом вмешательстве. Общее среднее значение

изменения показателя составило $2,2 \pm 9,2$ % спустя 41 сут (медиана интервала между измерениями, диапазон 33–48 сут). Единственным фактором, который был ассоциирован со значимым изменением уровня Ki-67 ($p = 0,004$), оказался молекулярный подтип РМЖ. Медиана увеличения уровня экспрессии Ki-67 составила 5,3 % (95 % ДИ 2,3–8,3; $p = 0,0005$) при опухолях с положительной экспрессией HER2 ($n = 36$) и 5,4 % (95 % ДИ 2,9–7,9; $p < 0,0001$) при трижды негативном РМЖ ($n = 78$) (рис. 2). При люминальном А ($n = 46$), люминальном В ($n = 85$) и люминальном В с экспрессией HER2 ($n = 24$) подтипах РМЖ существенного изменения уровня Ki-67 не наблюдалось [83].

Для HER2-положительного и трижды негативного РМЖ было достоверно установлено существенное повышение уровня экспрессии Ki-67 в образцах послеоперационного материала по сравнению с уровнем маркера в материале биопсии. Значимое изменение уровня Ki-67, свидетельствующее об увеличении пролиферации опухолевых клеток, может быть обусловлено заживлением раны после биопсии, что необходимо учитывать при анализе результатов предоперационных клинических исследований [83].

Молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы. Как уже говорилось выше, РМЖ представляет собой гетерогенную группу опухолей с различными гистологическими формами, молекулярными свойствами, клиническими особенностями и результатами лечения. Анализ этих параметров на индивидуальном уровне должен улучшать результаты лечения пациентки, влияя тем самым на ее качество жизни и выживаемость. В настоящее время лечение РМЖ опирается лишь на ряд клинико-морфологических прогностических факторов и ограниченное число предиктивных биомаркеров. Клинико-морфологические характеристики опухоли были исторически самой ранней классификацией, которая коррелировала с результатами лечения [84]. В дополнение к факторам стадирования заболевания степень злокачественности, которая является морфологическим суррогатом биологических свойств опухоли, определена рядом исследований как независимый прогностический фактор для РМЖ [39]. Степень злокачественности используется в Ноттингемском прогностическом индексе и имеет такую же прогностическую значимость, как и аксиллярный статус [85]. Другие клинико-морфологические параметры включают лимфоваскулярную инвазию, возраст и менопаузальный статус пациентки.

Существует целый ряд доказательств того, что прогностические факторы, используемые в рутинной клинической практике, недостаточно отражают биологическую гетерогенность опухолей. Опухоли со сходными морфологическими свойствами могут существенно отличаться с точки зрения течения заболевания и ответа на лечение. К примеру, почти

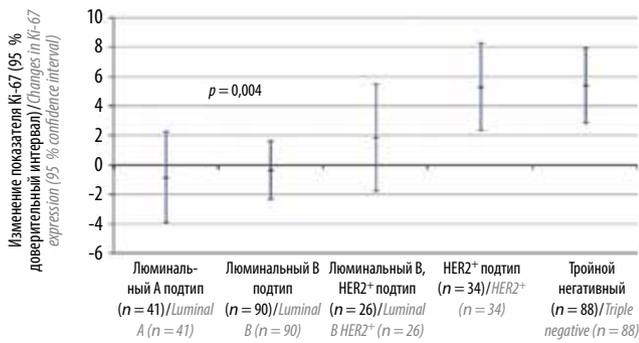


Рис. 2. Гистограмма «Медиана экспрессии Ki-67 при различных молекулярных подтипах рака молочной железы» [83]

Fig. 2. Histogram "Median Ki-67 expression in different molecular subtypes of breast cancer" [83]

у 30 % больных без поражения аксиллярных ЛУ, формально относящихся к благоприятной прогностической группе, в будущем отмечались рецидивы болезни [86]. Примерно у такой же части больных с поражением аксиллярных ЛУ, формально относящихся к прогностически неблагоприятной группе, не наблюдалось рецидива болезни [87]. С учетом внедрения маммографического скрининга, более глубокого понимания биологии РМЖ, современного спектра лечебных средств, требуется более глубокое понимание прогностических и предиктивных характеристик опухоли, что, в свою очередь, позволит двигаться в сторону персонализированной медицины.

Биологические свойства опухоли в рутинной практике могут оцениваться с помощью таких морфологических параметров, как дифференцировка опухоли, пролиферативный статус, лимфоваскулярная инвазия. Однако существуют более точные молекулярные методики оценки генетического профиля опухоли, позволяющие оценить свойства опухоли индивидуально. Оценка состояния отдельных генов в рутинной практике может осуществляться посредством иммуногистохимического метода, FISH, иммуносорбентного анализа с ферментной меткой. Современные достижения в исследовании генома позволяют исследовать сотни генов с помощью единичного анализа.

Свою предиктивную и прогностическую ценность уже доказали РЭ, РП, HER2, исследование которых является неотъемлемой стандартной частью обследования больных РМЖ в соответствии со многими клиническими рекомендациями [52, 88]. Современный стандарт оценки РЭ – иммуногистохимическое исследование морфологического материала. Считается, что современные иммуногистохимические методики имеют умеренную предиктивную ценность (30–60 %) в отношении эффективности гормонотерапии. Отрицательная предиктивная ценность показателя экспрессии РЭ достаточно высока (РЭ-отрицательный статус по данным иммуногистохимического исследо-

вания, который встречается в 20–30 % случаев, позволяет выявить популяцию пациенток, которые не получают пользы от гормонотерапии) [67]. Около 40 % РЭ-положительных опухолей отрицательны по РП. Отсутствие экспрессии РП при РЭ-положительных опухолях может быть суррогатным маркером резистентности к тамоксифену (считается, что РЭ-положительные, РП-отрицательные опухоли менее чувствительны к гормонотерапии) [46, 66]. РП-статус может позволить предсказать эффект от гормонотерапии как при адъювантной терапии, так и при лечении метастатической болезни [89]. Существует множество данных о прогностической и предиктивной важности РП [46, 90–92].

Амплификация HER2 встречается в 13–20 % случаев РМЖ, около 55 % случаев РЭ-отрицательны [93, 94]. Ряд исследований продемонстрировал, что гиперэкспрессия/амплификация HER2 является предиктором неблагоприятного прогноза и неудовлетворительного ответа на системную терапию [95–97]. После создания анти-HER2-терапии появилась клиническая рутинная целесообразность определения HER2.

Рецепторы эстрогенов, РП, HER2 оцениваются в рутинной практике для оценки потенциального эффекта гормонотерапии и анти-HER2-терапии. Кроме того, прогностическое и предиктивное значение данных маркеров может меняться в зависимости от их комбинации [98] и в сочетании с индексом пролиферации Ki-67 [99]. Большинство исследований на основе иммуногистохимического метода используют оценку РЭ, РП, HER2 в качестве суррогатной методики для определения молекулярного подтипа РМЖ, изначально выделенного на основе генного профиля экспрессии. Положительные РЭ, РП использовались для определения люминальных подтипов РМЖ, экспрессия HER2 – для определения HER2-положительного подтипа, отсутствие экспрессии РЭ, РП, HER2 – для определения базальноподобного подтипа [100, 101]. Ряд авторов РЭ-, РП-положительные опухоли с гиперэкспрессией HER2 расценивают как люминальный В подтип [100, 102]. В связи с этим определение экспрессии РЭ, РП, HER2 является доступным методом, имеющим прогностическую и предиктивную ценность.

Экспрессия гена – технический термин, обозначающий активность гена. Активность оценивается с помощью подсчета молекул матричной РНК в определенном типе клеток или ткани. Экспрессия всех генов в конкретном образце называется генетическим профилем (генной сигнатурой, генетическим портретом); большинство опухолей демонстрируют определенные профили экспрессии, связанные со специфическими биологическими свойствами опухоли [103, 104].

Впервые молекулярно-генетические подтипы РМЖ на основании профиля экспрессии генов,

принимаящих участие в развитии РМЖ, были выделены в работе T. Sørlie и соавт. (2001) [24]. В исследовании было изучено 78 образцов опухолей молочной железы, в которых была проанализирована экспрессия 1753 генов. На основании результатов статистического анализа кластерного метода было выделено 4 варианта опухолей: люминальный А подтип, люминальный В подтип, базальноподобный или тройной негативный подтип, HER2-положительный подтип. Для создания молекулярной классификации был выбран ряд маркеров, позволявших разграничить подтипы:

- люминальный А подтип: гормонозависимые опухоли с низким злокачественным потенциалом. В опухоли отмечается экспрессия РЭ, РП, отсутствие HER2. Кроме того, отмечается экспрессия специфичных для люминального подтипа цитокератинов и маркеров: ER- α , FOXA1, GATA3, XBP1, LIV1. В популяции подтип встречается в 30–45 % случаев [105];
- люминальный В подтип: гормонозависимые опухоли с высоким злокачественным потенциалом и агрессивным течением. Для подтипа характерна экспрессия тех же маркеров, что в люминальном А подтипе: РЭ, РП; может присутствовать амплификация HER2. Кроме того, выражена экспрессия гена *ER*, экспрессия генов пролиферации *m-MYB*, *GGH*, *LAPTMB4*. В популяции подтип встречается в 14–18 % случаев [24];
- HER2-положительный подтип: гормоннезависимые опухоли с наличием экспрессии и/или амплификацией HER2. В популяции подтип встречается в 8–15 % случаев;
- базальноподобный (тройной негативный) подтип: гормоннезависимые, HER2-отрицательные опухоли, характеризующиеся агрессивным течением болезни и самыми неблагоприятными показателями выживаемости. В опухоли отмечается экспрессия цитокератинов 5 и 17, ламинина, базальных эпителиальных генов, EGFR. В популяции данный подтип встречается в 27–39 % случаев [106].

Молекулярная и иммуногистохимическая классификации совпадают лишь частично. Методики, позволяющие более точно определять принадлежность опухоли к тому или иному молекулярному подтипу, находятся в постоянной доработке как для фундаментальных исследований, так и для рутинных клинических потребностей.

Выделение молекулярных подтипов прежде всего имеет клиническое значение. Классификация используется как для формирования прогноза каждого конкретного пациента, так и для выбора лечебных подходов при адъювантной терапии или диссеминированной болезни.

Вследствие технических, экономических и иных трудностей некоторые исследователи изучали

использование экспрессии иммуногистохимических маркеров. Множество исследований с использованием суррогатных иммуногистохимических панелей обобщили данные анализа прогностических факторов и подтвердили эффективность и воспроизводимость этих методов [56, 107, 108]. Свойство, характерное как для генетического профиля экспрессии, так и для иммуногистохимических маркеров, заключается в анализе групп генов в 1-м методе или тканевых маркеров во 2-м методе для выделения комбинаций, которые прогностически более информативны, нежели отдельные гены или маркеры. Выбор маркеров основан на том, что молекулярные подтипы, выделенные с помощью профиля генной экспрессии, являются отражением рецепторного статуса, HER2-статуса и пролиферативного статуса при РМЖ [109].

Ряд исследований был посвящен использованию иммуногистохимического метода для разделения РМЖ на подтипы, отличающиеся прогнозом. Несколько групп исследователей использовали иммуногистохимическую экспрессию РЭ, РП, HER2, базальных цитокератинов для создания практичной молекулярной классификации РМЖ для рутинной практики. Таким образом, были выделены люминальный, HER2-положительный и тройной негативный/базальноподобный подтипы. Люминальный подтип был разделен на подтипы А и В, однако критерии для разграничения 2 подтипов по-прежнему основаны на анализе Ki-67, экспрессии РП и/или HER2 [110]. В 2017 г. экспертный совет ежегодной конференции в Сен-Галене, посвященной РМЖ, в связи с низкой воспроизводимостью метода определения Ki-67 рекомендовал оценивать параметр, исходя из локальных критериев патоморфологической лаборатории, в соответствии со следующим правилом: при медиане значений Ki-67 20 % в локальной лаборатории считать уровень ≤ 10 % низким, уровень ≥ 30 % высоким [111].

HER2-положительный РМЖ характеризуется экспрессией при иммуногистохимическом методе либо амплификацией при FISH. В связи с тем, что HER2 – это онкоген с известным клиническим прогнозом, ряд авторов счел необходимым при экспрессии HER2 относить опухоль к HER2-положительному подтипу РМЖ независимо от рецепторного статуса [56]. Более поздние мнения сходятся на том, что люминальный В подтип характеризуется высокой пролиферативной активностью, которая оценивается с помощью определенного значения Ki-67. В соответствии с данным определением люминальный В подтип РМЖ имеет менее благоприятный прогноз и нуждается в проведении адъювантной химиотерапии [25].

Наиболее резонансным вопросом в рамках определения подтипов РМЖ с помощью иммуногистохимического метода является базальноподобный РМЖ. Несмотря на то что тройной негативный подтип

характеризуется отсутствием экспрессии РЭ, РП, HER2, консенсус, касающийся использования суррогатных иммуногистохимических маркеров для базальноподобного рака, не достигнут. Как тройной негативный, так и базальноподобный РМЖ имеют неблагоприятный прогноз и немногочисленный набор вариантов лечения. Различные иммуногистохимические маркеры использовались для определения базального фенотипа, включая отсутствие экспрессии РЭ, РП, HER2 и экспрессию 1 или более базальных цитокератинов (СК5/6, СК14, СК17), или тройного негативного подтипа с помощью экспрессии СК5/6 и/или EGFR [108, 110, 112]. Сравнительных исследований определения базальноподобного подтипа на основании генетического профиля экспрессии и тройного негативного подтипа, подтвержденного иммуногистохимически, недостаточно. Базальноподобный подтип встречается в 15–20 % случаев во всех исследованиях. Таким образом, относительно редкая частота встречаемости затрудняет консенсус. F.M. Blows и соавт. (2010) провели метаанализ более чем 10 тыс. случаев РМЖ и продемонстрировали наибольшую эффективность использования 5 маркеров для определения различных молекулярных подтипов РМЖ, включая базальноподобный [107]. Ряд исследований демонстрирует более неблагоприятный прогноз при базальноподобном подтипе в сравнении с тройным негативным [56, 108, 110].

G. Viale и соавт. (2014) провели исследование по сравнению результатов оценки уровней экспрессии РЭ, РП и HER2 методами TargetPrint (анализ РНК с помощью микропанелей) и иммуногистохимического метода/FISH в локальных и центральной

лабораториях у первых 800 пациенток, участвовавших в исследовании MINDACT – международном рандомизированном проспективном исследовании III фазы по изучению клинического применения методики MammaPrint в сравнении со стандартными клинико-морфологическими критериями (алгоритм Adjuvant!Online) отбора пациенток, нуждающихся в проведении адъювантной химиотерапии. В исследовании были включены пациентки со стадией T1–2 или резектабельной стадией T3, количеством пораженных ЛУ от 0 до 3. Для РЭ показатель совпадения положительных результатов с помощью теста TargetPrint в сравнении со стандартной оценкой составил 98 %, показатель совпадения отрицательных результатов – 96 %. Для РП показатель совпадения положительных результатов составил 83 %, совпадение отрицательных результатов – 92 %. Для HER2 показатель совпадения положительных результатов составил 75 %, показатель совпадения отрицательных результатов – 99 %. Степень несовпадения результатов составила 6,7 % для РЭ, 12,9 % для РП и 4,3 % для HER2. Результаты оценки РЭ, РП, HER2 с помощью методики TargetPrint в сравнении с иммуногистохимическим методом/FISH в значительной степени совпадают с результатами централизованной оценки данных параметров в исследовании MINDACT. Совпадение положительных и отрицательных результатов для РЭ позволяет судить о том, что методика TargetPrint является надежным методом анализа экспрессии РЭ. Таким образом, она имеет важное практическое применение и является альтернативой оценке экспрессии РЭ с помощью рутинных локальных методик [113].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kalli S., Semine A., Cohen S. et al. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2018;38(7):1921–33. DOI: 10.1148/rg.2018180056.
2. AJCC Cancer Staging Manual. Ed. by M.B. Amin. 8th edn. Springer International Publishing, 2017.
3. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edn. Available at: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+malignant+tumours%2C+8th+edition-p-9781119263579>.
4. Blamey R.W., Hornmark-Stenstam B., Ball G. et al. ONCOPOOL – a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(1):56–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.09.009.
5. Park S., Koo J., Park H.S. et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):488–92. DOI: 10.1093/annonc/mdp510.
6. Ribnikar D., Cardoso F. Tailoring chemotherapy in early-stage breast cancer: based on tumor biology or tumor burden? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e31–8. DOI: 10.14694/EDBK_159077.
7. Sparano J.A. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006;4(7):347–50.
8. Petkov V.I., Miller D.P., Howlader N. et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:17. DOI: 10.1038/s41523-018-0069-3.
9. Nitz U., Gluz O., Christgen M. et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):573–83. DOI: 10.1007/s10549-017-4358-6.
10. Stemmer S.M., Steiner M., Rizel S. et al. Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:33. DOI: 10.1038/s41523-017-0034-6.
11. Fisher B., Bauer M., Wickerham D.L. et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer.

- An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9):1551–7.
12. Howland N.K., Driver T.D., Sedrak M.P. et al. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classifications of breast cancer. *J Surg Res* 2013;185(2):697–703. DOI: 10.1016/j.jss.2013.06.048.
 13. Dings P.J., Elferink M.A., Strobbe L.J., de Wilt J.H. The prognostic value of lymph node ratio in node-positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2607–14. DOI: 10.1245/s10434-013-2932-7.
 14. Rosen P.R., Groshen S., Saigo P.E. et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(3):355–66.
 15. Wu S.G., He Z.Y., Li Q. et al. Prognostic value of metastatic axillary lymph node ratio for Chinese breast cancer patients. *PLoS One* 2013;8(4):e61410. DOI: 10.1371/journal.pone.0061410.
 16. Axelsson C.K., Mouridsen H.T., Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 8–9(28A):1415–8.
 17. Recht A., Gray R., Davidson N.E. et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1689–700. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.6.1689.
 18. Cil T., Hauspy J., Kahn H. et al. Factors affecting axillary lymph node retrieval and assessment in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3361–8. DOI: 10.1245/s10434-008-9938-6.
 19. Schaapveld M., de Vries E.G., van der Graaf W.T. et al. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association? *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):465–74.
 20. Chagpar A.B., Camp R.L., Rimm D.L. Lymph node ratio should be considered for incorporation into staging for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(11):3143–8. DOI: 10.1245/s10434-011-2012-9.
 21. Vinh-Hung V., Verkooijen H.M., Fioretta G. et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1062–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6965.
 22. Beadle B.M., Woodward W.A., Buchholz T.A. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Rad Oncol* 2011;1(21):26–34.
 23. Prat A., Ellis M.J., Perou C.M. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;1(9):48–57.
 24. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
 25. Aleskandarany M.A., Green A.R., Benhasouna A.A. et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):R3. DOI: 10.1186/bcr3084.
 26. Francis P.A. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast* 2011;4(20):297–302.
 27. Rosenberg S.M., Partridge A.H. Management of breast cancer in very young women. *Breast* 2015; (24 Suppl 2):S154–8.
 28. Anders C.K., Hsu D.S., Broadwater G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3324–30. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2471.
 29. Warner E.T., Colditz G.A., Palmer J.R. et al. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40? *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(1):165–75. DOI: 10.1007/s10549-013-2721-9.
 30. Azim H.A., Michiels S., Bedard P.L. et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1341–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2599.
 31. Jenkins E.O., Deal A.M., Anders C.K. et al. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *Oncologist* 2014;19(10):1076–83. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0184.
 32. Cui X., Harada S., Shen D. et al. The utility of phosphohistone H3 in breast cancer grading. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015;23(10):689–95. DOI: 10.1097/PAI.000000000000137.
 33. Liedtke C., Rody A., Gluz O. et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(3):667–73. DOI: 10.1007/s10549-015-3491-3.
 34. Chollet-Hinton L., Anders C.K., Tse C.K. et al. Breast cancer biologic and etiologic heterogeneity by young age and menopausal status in the Carolina Breast Cancer Study: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):79. DOI: 10.1186/s13058-016-0736-y.
 35. Bollet M.A., Sigal-Zafrani B., Mazeau V. et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82(3):272–80.
 36. Loibl S., Jackisch C., Lederer B. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):377–87. DOI: 10.1007/s10549-015-3479-z.
 37. Collins L.C., Marotti J.D., Gelber S. et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):1061–6. DOI: 10.1007/s10549-011-1872-9.
 38. Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002;3A(41):151–2, discussion 152–3.
 39. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Lee A.H. et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3153–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.5986.
 40. Green A.R., Soria D., Powe D.G. et al. Nottingham prognostic index plus (NPI+) predicts risk of distant metastases in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(1):65–75. DOI: 10.1007/s10549-016-3804-1.
 41. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;(3):43–60. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. General guidelines for the treatment of early breast cancer St. Gallen-2015, adapted by experts of the Russian Society of Oncomammologists. Oukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2015;(3):43–60. (In Russ.)].
 42. Lambertini M., Pinto A.C., Amey L. et al. The prognostic performance of Adjuvant!Online and Nottingham Prognostic Index in young breast cancer patients. *Br J Cancer* 2016;115(12):1471–8. DOI: 10.1038/bjc.2016.359.
 43. Pereira H., Pinder S.E., Sibbering D.M. et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features

- in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995;27(3):219–26. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00213.x.
44. Henson D.E., Ries L., Freedman L.S., Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991;68(10):2142–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142:aid-cnrcr2820681010>3.0.co;2-d.
 45. Desmedt C., Haibe-Kains B., Wirapati P. et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5158–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4756.
 46. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Green A.R. et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4772–8.
 47. Schwartz A.M., Henson D.E., Chen D., Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(8):1048–52. DOI: 10.5858/arpa.2013-0435-OA.
 48. FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. FDA-NIH Biomarker Working Group, Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016.
 49. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289.
 50. Moore H.M., Kelly A.B., Jewell S.D. et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Cancer Cytopathol* 2011;119(2):92–101. DOI: 10.1002/cncy.20147.
 51. Group F.-N.B.W. Glossary. F.-N.B.W. Group, Food and Drug Administration (US), 2018.
 52. Hammond M.E., Hayes D.F., Wolff A.C. et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract* 2010;6(4):195–7. DOI: 10.1200/JOP.777003.
 53. Wilson F.R., Coombes M.E., Wylie Q. et al. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev* 2017;6(1):196. DOI: 10.1186/s13643-017-0588-2.
 54. Van Poznak C., Somerfield M.R., Bast R.C. et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2695–704. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1459.
 55. Van de Vijver M.J. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Arch* 2014;464(3):283–91. DOI: 10.1007/s00428-014-1539-0.
 56. Rakha E.A., Elsheikh S.E., Aleskandarany M.A. et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2302–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2132.
 57. Harvey J.M., Clark G.M., Osborne C.K., Allred D.C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1474–81.
 58. Kalkman S., Barents M.W., Witkamp A.J. et al. Brief fixation does not affect assessment of hormone receptor expression in invasive breast carcinoma biopsies: paving the road for same-day tissue diagnostics. *Am J Surg Pathol* 2014;38(8):1071–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000207.
 59. Dekker T.J., ter Borg S., Hooijer G.K. et al. Quality assessment of estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer using a tissue microarray-based approach. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):247–52. DOI: 10.1007/s10549-015-3444-x.
 60. Motamedolshariati M., Memar B., Aliakbaian M. et al. Accuracy of prognostic and predictive markers in core needle breast biopsies compared with excisional specimens. *Breast Care* 2014;9(2):107–10. DOI: 10.1159/000360787.
 61. Dowsett M., Sestak I., Buus R. et al. Estrogen receptor expression in 21-gene recurrence score predicts increased late recurrence for estrogen-positive/her2-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(12):2763–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2842.
 62. Holst F., Moelans C.B., Filipits M. et al. On the evidence for ESR1 amplification in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12(2):149. DOI: 10.1038/nrc3093-c3.
 63. Yi M., Huo L., Koenig K.B. et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 2014;25(5):1004–11. DOI: 10.1093/annonc/mdu053.
 64. Park C., Park K., Kim J. et al. Prognostic values of negative estrogen or progesterone receptor expression in patients with luminal B HER2-negative breast cancer. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):244. DOI: 10.1186/s12957-016-0999-x.
 65. Sopik V., Sun P., Narod S.A. The prognostic effect of estrogen receptor status differs for younger versus older breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017;2(165):391–402.
 66. Bardou V.J., Arpino G., Elledge R.M. et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1973–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.099.
 67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;9472(365):1687–717.
 68. Gerdes J., Lemke H., Baisch H. et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984;133(4):1710–5.
 69. Fonatsch C., Duchrow M., Rieder H. et al. Assignment of the human Ki-67 gene (*MKI67*) to 10q25-qter. *Genomics* 1991;11(2):476–7. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90163-9.
 70. Isola J., Helin H., Kallioniemi O.P. Immunoelectron-microscopic localization of a proliferation-associated antigen Ki-67 in MCF-7 cells. *Histochem J* 1990;9(22):498–506.
 71. Heidebrecht H.J., Buck F., Haas K. et al. Monoclonal antibodies Ki-S3 and Ki-S5 yield new data on the “Ki-67” proteins. *Cell Prolif* 1996;29(7):413–25. DOI: 10.1111/j.1365-2184.1996.tb00984.x.
 72. Beresford M.J., Wilson G.D., Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res* 2006;6(8):216.
 73. Viale G., Giobbie-Hurder A., Regan M.M. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5569–75. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0829.
 74. Ruiz C., Seibt S., Al Kuraya K. et al. Tissue microarrays for comparing molecular features with proliferation activity in breast cancer. *Int J Cancer* 2006;118(9):2190–4.
 75. Harper-Wynne C., Ross G., Sacks N. et al. Effects of the aromatase inhibitor letrozole on normal breast epithelial cell proliferation and metabolic indices

- in postmenopausal women: a pilot study for breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(7):614–21.
76. Allred D.C., Mohsin S.K., Fuqua S.A. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer* 2001;1(8):47–61.
77. Wiesner F.G., Magener A., Fasching P.A. et al. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *Breast* 2009;18(2):135–41. DOI: 10.1016/j.breast.2009.02.009.
78. De Azambuja E., Cardoso F., de Castro G.Jr. et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96(10):1504–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603756.
79. Stuart-Harris R., Caldas C., Pinder S.E., Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008;17(4):323–34. DOI: 10.1016/j.breast.2008.02.002.
80. Klintman M., Bendahl P.O., Grabau D. et al. The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2010;23(2):251–9. DOI: 10.1038/modpathol.2009.167.
81. Pinto A.E., André S., Pereira T. et al. Prognostic comparative study of S-phase fraction and Ki-67 index in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2001;54(7):543–9. DOI: 10.1136/jcp.54.7.543.
82. Penault-Llorca F., Abrial C., Raouf I. et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008;13(12):1235–45. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0073.
83. Gandini S., Guerrieri-Gonzaga A., Pruneri G. et al. Association of molecular subtypes with Ki-67 changes in untreated breast cancer patients undergoing pre-surgical trials. *Ann Oncol* 2014;25(3):618–23. DOI: 10.1093/annonc/mdt528.
84. Elston C.W., Ellis I.O., Pinder S.E. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;3(31):209–23.
85. Galea M.H., Blamey R.W., Elston C.E., Ellis I.O. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22(3):207–19. DOI: 10.1007/bf01840834.
86. Cole B.F., Gelber R.D., Gelber S. et al. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis. *Lancet* 2001;358(9278):277–86.
87. Feng Y., Sun B., Li X. et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103(3):319–29.
88. Rakha E.A., Pinder S.E., Bartlett J.M. et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2015;68(2):93–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202571.
89. Ravdin P.M., Green S., Dorr T.M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1284–91.
90. Colomer R., Beltran M., Dorcas J. et al. It is not time to stop progesterone receptor testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3868–9; author reply 3869–70.
91. Regan M.M., Viale G., Mastropasqua M.G. et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1571–81. DOI: 10.1093/jnci/djj415.
92. Stendahl M., Rydén L., Nordenskjöld B. et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(15):4614–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0248.
93. Dandachi N., Dietze O., Hauser-Kronberger C. Chromogenic *in situ* hybridization: a novel approach to a practical and sensitive method for the detection of HER2 oncogene in archival human breast carcinoma. *Lab Invest* 2002;8(82):1007–14. DOI: 10.1097/01.lab.0000024360.48464.a4.
94. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177–82.
95. Bartlett J., Mallon E., Cooke T. The clinical evaluation of HER-2 status: which test to use? *J Pathol* 2003;4(199):411–7.
96. Kaufmann M., von Minckwitz G., Bear H.D. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18(12):1927–34. DOI: 10.1093/annonc/mdm201.
97. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997–4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
98. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;2(120):293–308.
99. Cuzick J., Dowsett M., Pineda S. et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4273–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.2835.
100. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492–502. DOI: 10.1001/jama.295.21.2492.
101. Kreike B., van Kouwenhove M., Horlings H. et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9(5):R65. DOI: 10.1186/bcr1771.
102. Kurebayashi J., Moriya T., Ishida T. et al. The prevalence of intrinsic subtypes and prognosis in breast cancer patients of different races. *Breast* 2007;16 Suppl 2: S72–7.
103. Bertucci F., Finetti P., Cervera N. et al. Gene expression profiling and clinical outcome in breast cancer. *OMICS* 2006;10(4):429–43. DOI: 10.1089/omi.2006.10.429.
104. Cowin P.A., Anglesio M., Etemadmoghadam D., Bowtell D.D. Profiling the cancer genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2010;11:133–59. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141536.
105. Sotiriou C., Neo S.Y., McShane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(18):10393–8. DOI: 10.1073/pnas.1732912100.
106. Yadav B.S., Chanana P., Jhamb S. Biomarkers in triple negative breast cancer: A review. *World J Clin Oncol* 2015;6(6):252–63.
107. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7(5):e1000279. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000279.
108. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.

109. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52(1):67–81. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02894.x.
110. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082.
111. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15–18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *E Cancer Medical Science* 2017;(11):732.
112. Livasy C.A., Karaca G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264–71.
113. Viale G., Slaets L., Bogaerts J. et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER2 only), and microarray readout (by TargetPrint) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. *Ann Oncol* 2014;25(4):816–23. DOI: 10.1093/annonc/mdu026.

ORCID автора/ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы)

В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов

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

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

В статье представлен обзор результатов 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы, состоявшейся в марте 2019 г. и традиционно завершившейся принятием рекомендаций по местно-регионарному и системному лечению рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, Панель экспертов St. Gallen, биопсия сигнального лимфатического узла, дуктальная карцинома, лобулярная карцинома

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы). Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):50–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-50-57



General recommendations for the management of breast cancer (St. Gallen Expert Consensus developed at the 16th International Breast Cancer Conference)

V.F. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov

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

This article summarizes the results of the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (March 2019), which traditionally resulted in the development of a new guideline for local/regional and systemic treatment of breast cancer.

Key words: breast cancer, St. Gallen Expert Panel, sentinel lymph node biopsy, ductal carcinoma, lobular carcinoma

For citation: Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. General recommendations for the management of breast cancer (St. Gallen Expert Consensus developed at the 16th International Breast Cancer Conference). *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(4):50–7. (In Russ.).

Введение

20–23 марта 2019 г. в Вене состоялась 16-я Международная конференция по терапии рака молочной железы. Этот важный форум привлекателен тем, что завершается принятием рекомендаций по местно-регионарному и системному лечению рака молочной железы (РМЖ), используемых в большинстве европейских стран, в Северной Америке, Японии и Китае.

В первые 3 дня (20–22 марта) были заслушаны лекции, устные и постерные доклады наиболее значимых многоцентровых клинических исследований местно-регионарного (хирургического, лучевого) и системного лечения ранних (операбельных) стадий РМЖ. На основании анализа результатов этих клинических испытаний 23 марта 2019 г. состоялось

обсуждение и голосование Панели экспертов St. Gallen 2019 по этим направлениям (около 800 вопросов), ставшее основанием для разработки рекомендаций. В Панель экспертов входят представители ряда стран Европейского союза, Северной Америки (бывшие или настоящие президенты ESMO, ASCO, ESSO и по 1 представителю от России, Японии, Китая, Турции).

Вопросы и рекомендации, не являющиеся спорными по сравнению с освещенными на предыдущей Конференции в 2017 г., детально не обсуждались.

Руководящие указания сосредоточены на наиболее распространенных гистологических типах РМЖ: дуктальном и лобулярном. Редкие типы РМЖ могут нуждаться в других рекомендациях, как и отдельные пациентки с тяжелой сопутствующей патологией.

Дуктальная карцинома *in situ*

Дуктальная карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) представляет собой предраковое поражение, которое часто выявляют с помощью маммографии. Исторически стандартные методы лечения DCIS включали хирургическое вмешательство — секторальную резекцию и лучевую терапию (ЛТ) или мастэктомию, чтобы предотвратить последующее развитие инвазивного РМЖ или рецидива DCIS. Стратификация риска, основанная на степени злокачественности DCIS и ее гистологических особенностях, позволяет идентифицировать группу относительно низкого риска ~10 % после операции по сохранению молочной железы через 10 лет наблюдения. Рандомизированные исследования показали, что даже такие пациентки с низким риском могут все же получать пользу от ЛТ после органосохраняющих операций (ОСО) (В. McCormick и соавт., RTOG), снижающей риск рецидива в молочной железе или развития инвазивного рака. Учитывая скромные абсолютные преимущества ЛТ в таких случаях и отсутствие эффекта на общую выживаемость при лечении DCIS, Панель экспертов полагает, что женщины с благоприятными прогностическими признаками (низкая или средняя степень, отсутствие комедонекроза, возраст старше 50 лет) и с широкими краями резекции, как правило, превышающими 0,5 см, могут отказаться от ЛТ и эндокринной терапии, если они готовы принять немного больший риск возникновения рецидива.

Местно-регионарное лечение

В современной практике все больше больных РМЖ II или III стадии получают первичную системную терапию (неoadьювантную системную терапию, НСТ). Эта инверсия исторически сложившейся практики — сначала хирургическое вмешательство, а затем системная терапия — имеет значение для определения оптимального объема хирургического лечения и ЛТ, который теперь определяется как на начальном этапе диагностики, так и при ответе опухоли на НСТ. Группа Панели экспертов St. Gallen 2019 рекомендовала, чтобы большая часть назначенной дозы и объема ЛТ основывалась на ранее определенных рекомендациях, как при первичной операции, хотя в некоторых конкретных случаях (описаны ниже) рекомендации ЛТ могут быть адаптированы к ответу опухоли на НСТ и последующим результатам хирургического вмешательства.

Хирургия

Хирургические края резекции. Эксперты Панели St. Gallen 2019 обсудили вопрос об оптимальных хирургических краях резекции при оперативном вмешательстве у женщин, которые будут получать постоперационную ЛТ, и подтвердили свое одобрение стандартного руководства «отсутствие красителя на опухоли» (реко-

мендации SSO/ASTRO). Эта рекомендация была одобрена в отношении различных гистологических типов опухоли (лобулярная или протоковая карцинома) или при наличии обширного внутрипротокового компонента независимо от гистологической степени злокачественности опухоли. В отношении женщин, перенесших НСТ, группа экспертов рекомендовала, чтобы оптимальный край резекции включал всю резидуальную опухоль с условием «отсутствия красителя на опухоли» как при унифокальном, так и мультифокальном заболевании. Более широкие края, рекомендованные в предыдущем консенсусе [1], больше не рекомендуются, если остаточное ложе опухоли и области аномального изображения были удалены в ходе хирургического вмешательства и исследованы при тщательном патоморфологическом анализе удаленного препарата. Однако группа экспертов не поддержала эти более ограниченные хирургические подходы для женщин с воспалительными формами РМЖ. Группа одобрила аналогичные края резекции «отсутствие красителя на инвазивной опухоли» для женщин, перенесших кожесохраняющую или подкожную мастэктомию, особенно в тех случаях, когда планируется проведение ЛТ. Эксперты настоятельно рекомендовали соблюдать осторожность при выполнении кожесохраняющей операции в случаях, когда визуализация молочной железы предполагает близость опухоли к коже. Эксперты разделились во мнении о сохранении сосково-ареолярного комплекса в случаях центрального расположения опухоли.

В случаях фокально положительных краев резекции при ОСО на молочной железе большинство экспертов высказались за повторное хирургическое вмешательство, особенно когда ширина вовлечения опухоли в край резекции больше минимальной. В некоторых случаях, когда площадь фокально вовлеченного края меньше (например, 1 мм ширины края), эксперты разделились во мнении о том, повлияет ли существенно данная ситуация на исход заболевания и перевесит ли риски и осложнения повторного хирургического вмешательства. Недавние исследования, включая популяционные реестры (Vos и соавт., 2017), показывают, что ограниченные, фокально положительные края резекции в условиях ОСО и ЛТ с подведением буста на ложе опухоли связаны с низким риском локального рецидива, но все же формально выше (2,9 % против 1,1 % через 5 лет после реоперации), чем при соблюдении правила «отсутствие красителя на опухоли». Эта информация должна быть использована в клинической практике, особенно когда повторное иссечение может ухудшить косметический результат операции или потребовать мастэктомии.

Как ни странно, большинство участников дискуссии признали, что не принимали случаи микроскопического поражения краев (по существу, <1 мм

в ширину) за положительные края резекции в случаях, когда планировалась ЛТ.

Тактика при положительных сигнальных лимфатических узлах. Биопсия сигнального лимфатического узла (СЛУ) является стандартным хирургическим подходом для пациентов с клинически нормальными подмышечными лимфатическими узлами (ЛУ) (сN0). На основании результатов исследования ACOSOG Z11 у больных РМЖ с T1–2N0 стадии и выявленным метастатическим поражением 1 или 2 СЛУ полная подмышечная лимфодиссекция не показана, если пациентки будут получать послеоперационную ЛТ и системное адъювантное лечение [2]. Группа экспертов рассматривала вопросы хирургического стадирования аксиллярной области в некоторых случаях, не отвечающих критериям Z11 [2, 3]. Для женщин с опухолями размером >5 см и 1–2 метастатическими ЛУ группа экспертов одобрила исключение полной аксиллярной лимфодиссекции после биопсии СЛУ при условии, что региональное облучение, включая подмышечную впадину, планируется как компонент локорегионарного лечения. Группа экспертов рекомендует перенесшим ОСО или мастэктомию пациенткам с метастатическими СЛУ дополнительную терапию на аксиллярную область (либо полную хирургическую лимфодиссекцию, либо регионарную ЛТ (исследование AMAROS)). Группа экспертов заключает, что полная аксиллярная диссекция после ОСО или мастэктомии может быть исключена из хирургической практики у пациенток с 1–2 метастатическими СЛУ при условии, что планируется регионарное облучение подмышечной зоны [3, 4].

В тех случаях, когда планируется облучение только грудной стенки после мастэктомии, эксперты рекомендуют полную подмышечную лимфодиссекцию у женщин с метастатическими СЛУ. Пожилым пациенткам с I клинической стадией заболевания и опухолями благоприятного биологического подтипа вообще не требуется биопсия СЛУ, если маловероятно, что данная процедура изменит тактику лечения (исследование IBCSG 10-93).

Биопсия СЛУ после НСТ. НСТ проводится у женщин с клинически пораженными ЛУ. Пациенткам с резидуальным заболеванием, с клинически пораженными ЛУ после неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) рекомендуется полная подмышечная лимфодиссекция. Панель экспертов считает, что у пациенток с N1, получивших НАХТ, которая снизила стадию подмышечной области до сN0, необходимо проводить биопсию СЛУ вместо полной подмышечной лимфодиссекции при условии, что 3 и более СЛУ были идентифицированы без опухолевых клеток, т. е. оказались N0. При ограниченном удалении СЛУ панель усомнилась, обеспечивает ли адекватное хирургическое лечение подмышечной области удаление только 1–2 СЛУ. Таргетный подход к аксиллярным

ЛУ включает клипирование пораженных ЛУ до НАХТ и может позволить избежать полной аксиллярной лимфодиссекции, если таргетное аксиллярное хирургическое вмешательство после НАХТ позволило удалить маркированный СЛУ и 2 дополнительных СЛУ при условии, что все они оказались отрицательными [4, 5].

У женщин с поражением ЛУ после НАХТ биопсия СЛУ, как правило, завершается подмышечной лимфодиссекцией. При обнаружении микрометастазов в СЛУ после НАХТ рекомендуется проводить подмышечную лимфодиссекцию, даже если не планируется проведение ЛТ на зоны регионарного лимфооттока. Пациенткам с сN2 должна выполняться подмышечная лимфодиссекция независимо от ответа на НАХТ и планируемого проведения ЛТ на эту зону.

Лучевая терапия

После ОСО облучение всей молочной железы остается стандартной рекомендацией для достижения оптимальных результатов комплексного лечения РМЖ. Панель экспертов рекомендовала гипофракционные схемы ЛТ как предпочтительные для большинства пациенток после ОСО на молочной железе (Whe lan, 2019). Учитывая ограниченные клинические данные, мнения участников дискуссии разделились относительно того, будет ли гипофракционированная ЛТ подходящим методом лечения для пациенток, получающих ЛТ на переднюю грудную стенку после мастэктомии и/или региональное облучение ЛУ.

Два недавно завершенных исследования (RAPID, B-39) представили дополнительные доказательства того, что одинаково низкие риски локального рецидива получены у некоторых больных РМЖ низкого риска, подвергающихся ускоренному частичному облучению молочной железы (АРВ), по сравнению со стандартным облучением всей молочной железы. Однако в исследовании RAPID наблюдались менее благоприятные косметические результаты после АРВ, поэтому Панель экспертов в основном не одобрила методы АРВ. Неускоренное частичное облучение молочной железы может быть подходящим методом ЛТ для тщательно отобранных пациенток с низким риском местного рецидива, как это определено международными руководящими принципами.

Регионарное облучение ЛУ (RNI) улучшает выживаемость при РМЖ с поражением ЛУ. Панель экспертов единогласно одобрила RNI в случаях поражения 4 или более подмышечных ЛУ [4, 6]. При наличии от 1 до 3 метастатических ЛУ участники дискуссии предпочитали RNI только в случаях с другими неблагоприятными прогностическими факторами, такими как трижды негативный, HER2⁺ и люминальный В фенотипы РМЖ, а также у пациенток с остаточным заболеванием после НСТ.

Панель экспертов рекомендовала ЛТ после мастэктомии на грудную стенку и регионарные ЛУ в случае 4 или более метастатических ЛУ или от 1 до 3 метастатических ЛУ при трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ). Мнения экспертов разделились в вопросе о том, должны ли пациентки получать ЛТ после мастэктомии при HER2⁺ и/или эстроген-рецептор-положительном (ER⁺) РМЖ с 1–3 пораженными ЛУ, а также при более крупных по размеру опухолях (>5 см) без поражения подмышечных ЛУ.

Лучевая терапия не рекомендуется после мастэктомии при стадии заболевания T2N0. Рекомендации по ЛТ после мастэктомии остаются такими же в случаях одномоментной реконструкции молочной железы. Члены Панели экспертов сходятся во мнении о том, что ЛТ после реконструкции молочной железы может ухудшить косметический результат операции, и признают, что пожелание пациентки является важным фактором при назначении лечения, но на первое место должны выходить принципы лечения онкологического заболевания.

Многие пациентки с II или III стадией РМЖ нуждаются в предоперационной системной терапии. Панель экспертов с осторожностью относится к изменениям рекомендаций ЛТ после мастэктомии на основании ответа опухоли на НСТ. Панель экспертов рекомендует проведение ЛТ после мастэктомии у пациенток при наличии 1–3 метастатических ЛУ, т. е. с резидуальным заболеванием. Даже в случаях ТНРМЖ стадии cT3N0M0 с полным патоморфологическим регрессом опухоли после НСТ большинство членов Панели экспертов высказались за проведение ЛТ на грудную стенку после мастэктомии.

Пожилые пациентки могут не подвергаться ЛТ после ОСО на молочной железе при I стадии заболевания, так как рандомизированные исследования не показали преимущества послеоперационной ЛТ, судя по показателям общей выживаемости. Все же Панель экспертов высказалась за проведение ЛТ у пациенток старше 70 лет в случаях отсутствия значимой сопутствующей патологии и при длительной ожидаемой продолжительности жизни, так как ЛТ существенно снижает риски местного рецидива заболевания. Тем не менее Панель экспертов не рекомендует проведение ЛТ у пациенток старше 80 лет.

В случаях положительных краев резекции после ОСО большинство специалистов рекомендовали реэксцизию, особенно когда ширина положительного края <1 мм. Недавние исследования показали минимально ограниченные положительные края в условиях ОСО и ЛТ с приемлемо низким риском местного рецидива (2,9 % против 1,1 % при 5-летнем наблюдении после реэксцизии). Эти данные формируют клиническую практику, особенно когда реэксцизия имела отрицательный косметический результат или

требовалась мастэктомия. Большинство членов Панели экспертов признали приемлемыми микроскопически положительные края (<1 мм), если в дальнейшем планировалась ЛТ.

Системная терапия: эндокринология

ER⁺ опухоли у постменопаузальных женщин. Адювантная эндокринология является стандартом лечения при ER⁺ РМЖ. В качестве лечения у постменопаузальных пациенток может применяться как тамоксифен, так и препараты из группы ингибиторов ароматазы, которые могут быть назначены после 2–5 лет приема тамоксифена [1]. По результатам исследований с длительным периодом наблюдения, сравнивающих тамоксифен и препараты из группы ингибиторов ароматазы, терапия препаратами из группы ингибиторов ароматазы демонстрирует снижение риска развития рецидива на протяжении 10 лет (на 2–3 %) в сравнении с терапией тамоксифеном. Поэтому Панель экспертов предпочитает рекомендовать препараты из группы ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной системной терапии. Наибольший клинический эффект при терапии препаратами из группы ингибиторов ароматазы может быть достигнут при II–III стадиях РМЖ, опухолях высокой степени злокачественности или с высоким показателем индекса Ki-67, лобулярных опухолях, которые являются чувствительными к терапии препаратами из группы ингибиторов ароматазы [2].

Панель экспертов согласилась с назначением первичной терапии тамоксифеном с последующим переходом на препараты из группы ингибиторов ароматазы, особенно у пациенток с низким риском, однако большинство экспертов предпочитают препараты из группы ингибиторов ароматазы в качестве начальной терапии.

Исторически так сложилось, что адъювантная гормонотерапия назначалась на 5 лет, однако большинство рецидивов возникают после 5 лет.

Многочисленные исследования демонстрируют, что терапия, продленная до 10 лет, может снизить риск развития рецидива на несколько процентов среди пациенток группы высокого риска (рекомендации St. Gallen и ASCO). Женщины, находящиеся в группе высокого риска, особенно с метастатическими ЛУ, подвержены повышенному риску отсроченного рецидива, поэтому получают значительное преимущество от более длительной эндокринологии (исследование NSABP B-42) [7]. Таким образом, Панель экспертов одобряет продленную адъювантную гормонотерапию для пациентов с III стадией РМЖ из группы высокого риска и для пациенток со II стадией РМЖ при поражении ЛУ. Для пациенток с I стадией РМЖ Панель экспертов, как правило, придерживается 5-летнего срока адъювантной гормонотерапии. Для пациентов

со II стадией РМЖ при отсутствии поражения ЛУ Панель экспертов склоняется к назначению продленной (более длительной) адъювантной системной гормонотерапии, особенно у женщин, которые получали тамоксифен в качестве начальной терапии. Панель экспертов считает 10 лет оптимальной продолжительностью продленной терапии. В случаях, когда пациентки находятся в группе высокого риска (>10 пораженных ЛУ), Панель экспертов отмечает пользу от еще более длительной терапии, хотя (наоборот) преимущества от лечения после 7–8-го года, вероятно, будут очень скромными (исследования ABCSG-16, IDEAL, 2019). Пациентки, которые получали системную гормонотерапию в течение 5 лет, должны быть хорошо информированы о побочных эффектах адъювантной эндокринотерапии, что является важным при принятии решения о продолжительности лечения.

ER⁺ опухоли у пременопаузальных женщин. Отдаленные результаты исследования SOFT демонстрируют, что комбинация овариальной супрессии и гормонотерапии препаратом тамоксифен или препаратами из группы ингибиторов ароматазы в сравнении с монотерапией препаратом тамоксифен сокращает частоту рецидивов у пременопаузальных пациенток при ранних стадиях РМЖ [5, 6]. Панель экспертов рекомендует основываться на клинических факторах риска, таких как стадия опухолевого процесса, экспрессия HER2, степень злокачественности опухоли, возраст пациентки, в принятии решения о назначении овариальной супрессии. В целом, эксперты одобряют назначение овариальной супрессии женщинам младше 35 лет при поражении ЛУ (особенно при 2 или более метастатических ЛУ) и опухолях высокой степени злокачественности или при неблагоприятных результатах тестирования геномных сигнатур, несмотря на то, что оно не использовалось рутинно в исследованиях, оценивающих эффект от овариальной супрессии [8]. Панель экспертов считает, что пациентки, которые изначально нуждаются в назначении химиотерапии, должны дополнительно получать овариальную супрессию. Например, женщине 33 лет при T1N0 ER⁺ PR⁺ G₃ РМЖ рекомендуется химиотерапия в качестве первичного лечения. Панель экспертов единогласно одобрила овариальную супрессию в комбинации с тамоксифеном или препаратами из группы ингибиторов ароматазы в качестве дополнения к химиотерапии. Панель экспертов рекомендует назначение овариальной супрессии сроком на 5 лет.

Системная терапия: химиотерапия

Химиотерапия при ER⁺ HER2⁻ опухолях. В стандарт лечения пациенток с ER⁺ HER2⁻ РМЖ входит адъювантная системная эндокринотерапия. Некоторые женщины с ER⁺ РМЖ могут получить дополнительное преимущество от химиотерапии, в то время как многие

пациентки из данной группы могут безопасно избежать назначения химиотерапии. Стадия опухолевого процесса остается определяющим фактором в принятии решения о назначении химиотерапии. В целом, III стадия ER⁺ РМЖ является основанием для назначения химиотерапии. Панель экспертов особенно рекомендует проводить химиотерапию женщинам с 4 и более пораженными ЛУ даже при лобулярной карциноме, высокодифференцированных опухолях I степени злокачественности и люминальном А подтипе РМЖ. В противоположность этому при ER⁺ РМЖ с опухолевым узлом размером <1 см редко назначается химиотерапия [1].

Несмотря на некоторое различие мнений членов Панили экспертов в отношении прогностической значимости опухолевого процесса, рекомендации к проведению адъювантной системной химиотерапии должны основываться на возрасте пациентки, анатомической стадии опухолевого процесса, включая размер опухолевого узла, наличие или отсутствие метастатического поражения ЛУ, число вовлеченных ЛУ, наличие лимфососудистой инвазии, патоморфологии опухоли (включая степень злокачественности, пролиферативный индекс Ki-67) и результате тестирования геномных сигнатур. Панель экспертов отметила ценность геномных сигнатур в качестве одного из оснований для назначения или отказа от химиотерапии при T1–2N0, T3N0 и TхN1 РМЖ с метастатическим поражением 1–3 ЛУ.

Химиотерапия при ТНРМЖ. Химиотерапия является главным направлением нео/адъювантного лечения ТНРМЖ. Основываясь на недавнем метаанализе, Панель экспертов одобрила «плотную дозировку» в качестве предпочтительного подхода к схемам нео/адъювантной химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов. Стандартные “dose dense” режимы обычно включают ускоренные графики проведения терапии препаратами на основе антрациклинов и алкилирующих агентов с последующим последовательным применением ускоренных или еженедельных режимов терапии таксанами. Панель экспертов решительно поддержала использование НСТ в качестве предпочтительного подхода при II или III стадии ТНРМЖ. Это предпочтение основано на возможности снижения стадии для ОСО для многих пациенток, обеспечения эффективной системной терапии, улучшения прогноза для конкретной пациентки и адаптации как местной, так и системной терапии в зависимости от степени остаточного заболевания. Панель экспертов рекомендовала химиотерапию на основе антрациклинов, алкилирующих агентов и таксанов в качестве предпочтительного режима для многих женщин с I стадией заболевания и практически для всех женщин с более высокой стадией ТНРМЖ. Большинство участников Панили экспертов указали

на предпочтительность химиотерапии на основе таксанов и алкилирующих агентов без антрациклинов при стадии T1ab (≤ 1 см) N0 ТНРМЖ. Участники дискуссии решили, что в каждом конкретном случае врач решает, следует ли назначать адъювантную химиотерапию при опухолях T1a ($\leq 0,5$ см) N0.

В нескольких клинических испытаниях изучалось, улучшает ли исходная химиотерапия на основе платины результаты при ТНРМЖ [9] (Gepasixto, 2018; исследование BRIGHTNESS). Исследования НСТ последовательно показывают, что добавление химиотерапии на основе платины увеличивает частоту полного патоморфологического ответа при ТНРМЖ, хотя влияние на долговременное рецидивирование заболевания остается менее определенным, особенно если в лечение уже включен другой алкилирующий агент (т.е. циклофосамид) [10]. Панель экспертов проголосовала против рутинного включения платины у пациенток с уже назначенными режимами химиотерапии алкилирующими препаратами, таксанами и на основе антрациклинов. Эксперты высказались за включение химиотерапии платиной среди пациенток с часто встречающимися мутациями *BRCA1/2*, хотя это мнение не было единогласным.

Пациентки с ТНРМЖ, имеющие остаточный (рецидивный) инвазивный рак после НСТ, характеризуются более высоким риском рецидива заболевания. Данные единственного рандомизированного исследования CREATE-X [11] свидетельствуют о том, что такие пациентки получают пользу от добавления адъювантной терапии капецитабином, хотя в традиционных адъювантных исследованиях капецитабин не продемонстрировал улучшения результатов, наблюдаемых при стандартных режимах химиотерапии [12]. Все же Панель экспертов рекомендовала пациенткам с остаточным инвазивным раком, особенно с поражением ЛУ и/или более чем 1 см остаточной опухоли в молочной железе, получать адъювантно капецитабин после завершения НАХТ на основе таксанов, антрациклинов и алкилирующих агентов.

Системная терапия HER2⁺ РМЖ. Анти-HER2-таргетная терапия в сочетании с химиотерапией является важным компонентом нео/адъювантного лечения при HER2⁺ РМЖ. Панель экспертов решительно поддержала использование НСТ в качестве предпочтительного лечебного подхода при II или III стадии HER2⁺ РМЖ по тем же причинам, что и при ТНРМЖ, — т.е. для увеличения шансов проведения ОСО, более эффективного системного лечения, получения прогностической информации; а также для адаптации терапии в зависимости от степени остаточного заболевания. Большинство экспертов одобрили химиотерапию на основе комбинации антрациклинов, алкилирующих агентов и таксанов в сочетании с таргетным лечением на основе трастузумаба

и пертузумаба в адъювантном или неоадъювантном режиме в качестве предпочтительного подхода при II или III стадии HER2⁺ РМЖ [13], хотя многие участники дискуссии предпочитают назначать неантрациклиновые схемы, такие как доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб/пертузумаб [14, 15]. При I стадии HER2⁺ РМЖ в качестве адъювантной терапии эксперты предпочли рекомендовать паклитаксел + трастузумаб без терапии на основе пертузумаба. Тем не менее некоторые эксперты выступили за включение пертузумаба даже при I клинической стадии для неоадъювантной терапии HER2⁺ ER⁻ РМЖ.

В нескольких клинических испытаниях рассматривался вариант сокращения продолжительности таргетной терапии на основе трастузумаба при ранней стадии HER2⁺ РМЖ [16, 17]. Эти исследования все же показали небольшое клиническое преимущество в снижении риска рецидивов при более длительной терапии. Таким образом, Панель экспертов рекомендовала 1 год как предпочтительную продолжительность трастузумабсодержащего лечения, хотя польза 12-месячной терапии над 6-месячной по результатам указанных испытаний представляется весьма скромной.

Расширенная (продленная) анти-HER2-терапия нератинибом в адъювантном режиме после 1 года приема трастузумаба может дополнительно снизить вероятность рецидива опухоли [8]. Панель экспертов рекомендовала нератиниб в случаях наличия метастатических ЛУ, ER⁺ HER2⁺ РМЖ, особенно при наличии 4 или более пораженных ЛУ, у пациенток, которые получали ранее терапию на основе трастузумаба. Панель не одобрила рутинное использование нератиниба у пациенток, ранее получавших терапию пертузумабом, из-за отсутствия данных среди такой популяции. НСТ является предпочтительным подходом при II или III стадии HER2⁺ РМЖ и обеспечивает устойчивые показатели полного патоморфологического ответа. У женщин с остаточным инвазивным HER2⁺ РМЖ после НСТ использование адъювантной терапии трастузумабом эмтанзином (ТД-М) значительно снизило риск рецидива; абсолютный эффект составил от 8 до 12 % [7]. Основываясь на этих данных, Панель экспертов настоятельно рекомендовала применение трастузумаба эмтанзина у женщин с остаточным инвазивным раком после НСТ с применением схем, включающих трастузумаб или трастузумаб + пертузумаб. Панель экспертов St. Gallen 2019 полагает, что при достижении полного патоморфологического ответа (pCR) на анти-HER2-таргетную терапию не требуется добавление трастузумаба эмтанзина. В адъювантной терапии эти пациентки должны получать трастузумаб или трастузумаб + пертузумаб, как это первоначально предлагалось в схеме их неоадъювантного лечения.

Геномная предиктивная оценка

Панель экспертов рассмотрела последние данные проспективных клинических испытаний, которые включали геномные анализы в клинические решения для ER⁺ РМЖ [7]. У женщин в постменопаузе с опухолями низкого риска по данным тестирования геномных сигнатур не наблюдалось значимой пользы от добавления химиотерапии к эндокринной терапии при отрицательных ЛУ (N0) или ограниченном поражении ЛУ (например, 1–2 метастатических ЛУ). Эксперты проголосовали за то, чтобы избежать химиотерапии в таких случаях. Панель экспертов также рекомендовала отказ от химиотерапии при дольковом РМЖ и люминальном А раке низкой степени злокачественности (G₁), при pN0 и/или при 1–3 метастатических ЛУ.

Эксперты обсудили лечение пременопаузальных пациенток с pN0-статусом, когда ретроспективный геномный анализ ставит под сомнение использование химиотерапии при опухолях с геномными сигнатурами промежуточного ранга [7]. Не было единого мнения о том, следует ли рекомендовать химиотерапию в дополнение к эндокринной терапии в таких случаях или отдать предпочтение овариальной супрессии с эндокринотерапией.

К тому же тестирование с помощью геномных сигнатур не всегда доступно. В ситуациях, когда мультигенные сигнатуры недоступны, клиницисты часто прибегают к интегрированной модели традиционной патоморфологии (TNM-статус, гистологическая степень злокачественности, ER⁺/PR⁺-статус, индекс пролиферации Ki-67), чтобы решить при опухолях низкого или высокого риска, следует ли рекомендовать адъювантную химиотерапию или нет. Проспективные исследования SOFT, ABSG-12 показали, что такие подходы могут идентифицировать группы пациенток низкого риска с благоприятным прогнозом и без адъювантной химиотерапии. Учитывая надежную валидацию в проспективных рандомизированных исследованиях, участники Панели экспертов все же предпочли использование результатов тестирования геномных сигнатур для обоснования критического решения о химиотерапии (да/нет). Однако консенсусная Панель экспертов St. Gallen в прошлом (2017 г.) признавала, что такие патоморфологические подходы являются разумными для случаев, когда стадия опухоли и патоморфологические особенности свидетельствуют о низком риске, и когда геномное тестирование было практически недоступно.

Эксперты обсудили предпочтительный режим химиотерапии для женщин, получающих адъювантную химиотерапию при ER⁺ РМЖ. В отношении категории N0, ER⁺ РМЖ Панель экспертов рекомендовала схемы на основе алкилирующих агентов и таксанов без включения антрациклинов. Традиционно эксперты одобрили схемы на основе антрациклинов только для опухолей высокого риска.

Бисфосфонаты в адъювантной терапии

Рандомизированные исследования, подтвержденные метаанализом, показали, что адъювантная терапия остеомодифицирующими агентами может снизить риск рецидива опухоли у женщин в постменопаузе (исследование EVASTCG, 2017). Кроме того, бисфосфонатная терапия может уменьшить остеопению или остеопороз – распространенные проблемы у женщин с РМЖ, которые подвергались овариальной супрессии или стратегиям депривации эстрогенов (ингибиторы ароматазы). Эксперты Панели St. Gallen 2019 рекомендовали рутинное использование адъювантной золедроновой кислоты или клодроната у женщин в постменопаузе. Кроме того, Панель экспертов высказалась за использование золедроновой кислоты у женщин в пременопаузе с ER⁺ РМЖ, получающих супрессирующую терапию агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона вместе с ингибиторами ароматазы или тамоксифеном [6]. В этих условиях бисфосфонатная терапия способствует снижению частоты рецидивов рака на 4–8 % за 5 лет без повышения общей выживаемости. Эксперты не рекомендуют заменять ингибитор лиганда RANK деносумаб на бисфосфонаты.

Генетическое тестирование

Наследственный РМЖ составляет от 5 до 10 % всех случаев РМЖ. Панель экспертов рекомендовала генетическое консультирование и генетическое тестирование зародышевой линии с использованием мультигенных панелей среди женщин с отягощенным семейным анамнезом РМЖ, женщин моложе 35 лет с РМЖ и женщин моложе 60 лет с ТНРМЖ. Группа экспертов не одобрила универсальное генетическое тестирование для всех больных РМЖ, хотя некоторые ее участники считают, что это может стать практикой в ближайшем будущем.

Выводы

Неoadъювантная системная терапия позволяет более точно подобрать последующее адъювантное лечение при наиболее агрессивных опухолях (ТНРМЖ и HER2⁺ РМЖ), что может улучшить отдаленные результаты лечения.

Большое число женщин с ER⁺ РМЖ и ограниченным вовлечением аксиллярных ЛУ (1–3 ЛУ) могут избежать проведения адъювантной химиотерапии.

У молодых пременопаузальных пациенток с ER⁺ РМЖ высокого риска следует предусмотреть подавление овариальной функции.

Для женщин с II или III стадией HER2⁺ РМЖ должно быть рассмотрено применение пертузумаба в дополнение к трастузумабу и неoadъювантной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burstein H.J., Lacchetti C., Anderson H. et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423–38. DOI: 10.1200/JCO.18.01160.
- Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P. et al. De-escalating and escalating treatments early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700–12.
- Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(2):224–54.
- Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V. et al. Prognostic values of breast cancer subtypes: from phase 2 randomised trial of neoadjuvant therapy. *Breast* 2015;24:S92.
- Gnant M., Pfeiler G., Steger G.G. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):339–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30862-3.
- Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26(2):313–20.
- Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;12379(2):111–21.
- Martin M., Holmes F.A., Ejlertsen B. et al. ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12): 1688–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
- Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide pathologic complete response rates stage III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Clin Oncol* 2015;33(1):13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
- Loibl S., Weber K.E., Timms K.M. et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018;29(12):2341–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy460.
- Masuda N., Lee S.J., Ohtani S. et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376(22):2147–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1612645.
- Martin M., Barrios C.H., Torrecilla L. et al. Efficacy results from the CIBOMA 2004-01/ GEICAM 2003-11 study: a randomized phase III trial assessing adjuvant capecitabine after standard chemotherapy for patients with early triple negative breast cancer. *SABCS* 2018.
- Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
- Earl H.M. PERSEPHONE: 6 versus (m) adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol* 2018;(15 Suppl):506. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.506.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19:27–39.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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>

Вклад авторов

В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.F. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 10.10.2019. **Принята к публикации:** 12.12.2019.

Article submitted: 10.10.2019. **Accepted for publication:** 12.12.2019.

Влияние гипо- и гипертиреоза на выживаемость больных диссеминированным раком яичника

И. В. Соболев^{1, 2}, Р. И. Глушаков^{3, 4}, А. Э. Протасова^{5, 6}, П. Д. Шабанов^{2, 3}, М. Э. Колпакова⁷, Н. И. Тапильская^{4, 8}

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

²ФГБУН «Институт экспериментальной медицины» РАН; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

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

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁷ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁸ФГБУН «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» РАН; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Контакты: Иван Викторович Соболев sobol548@inbox.ru

Введение. Негенотипные эффекты тиреоидных гормонов, опосредованные через воздействие на мембранный рецептор CD51/CD61, выражаются в активации атипической клеточной пролиферации, стимуляции опухолевого ангиогенеза и клеточной миграции. В связи с данными клеточными эффектами тиреоидный статус онкологических пациентов может иметь прогностическое значение.

Цель исследования — оценить влияние тиреоидного статуса (гипо-, эу- и субклинического гипертиреоза) на суррогатные маркеры выживаемости (длительность безрецидивного периода) больных раком яичников (РЯ) III стадии.

Материалы и методы. В исследование включено 128 больных РЯ III стадии в возрасте 45–70 лет, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Всем пациенткам до начала специального лечения был определен тиреоидный статус путем исследования уровней тиреоидных гормонов в крови и выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы. Все пациентки получили комбинированное лечение РЯ (циторедуктивная операция и адъювантная полихимиотерапия по схеме таксол (паклитаксел) + карбоплатин с эффектом ремиссии заболевания, после чего за ними осуществлялось наблюдение. В случаях подтверждения рецидива заболевания и/или смерти пациентки определялась продолжительность безрецидивного периода.

Результаты. Медиана времени до прогрессирования составила 13,5; 17,8 и 11,1 мес для эу-, гипо- и гипертиреоидной групп соответственно, при этом достоверные различия в показателях безрецидивного периода имели место между эу- и гипотиреоидными группами ($p = 0,0206$) и между гипер- и гипотиреоидными группами ($p = 0,0156$).

Выводы. Гипотиреоз, выявленный до начала специального лечения злокачественного новообразования, в группе больных с диссеминированным РЯ III стадии является благоприятным прогностическим фактором течения заболевания, что проявляется в увеличении продолжительности безрецидивного периода.

Ключевые слова: рак яичника, выживаемость, гормоны щитовидной железы, гипотиреоз

Для цитирования: Соболев И. В., Глушаков Р. И., Протасова А. Э. и др. Влияние гипо- и гипертиреоза на выживаемость больных диссеминированным раком яичника. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):58–65.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-58-65



Hypo- and hyperthyroidism and survival of ovarian cancer patients

I. V. Sobolev^{1, 2}, R. I. Glushakov^{3, 4}, A. E. Protasova^{5, 6}, P. D. Shabanov^{2, 3}, M. E. Kolpakova⁷, N. I. Tapilskaya^{4, 8}

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

²Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Sciences; 12 Akademika Pavlova St., Saint Petersburg 197376, Russia;

³S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

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

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

⁶I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁷I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6/8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁸D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproduction, Russian Academy of Sciences;
3 Mendeleevskaya Liniya, Saint Petersburg 199034, Russia

Background. The non-genomic effects of thyroid hormones, mediated through exposure to the membrane receptor CD51/CD61, are expressed in the activation of atypical cell proliferation, stimulation of tumor angiogenesis and cell migration. In connection with these cellular effects, the thyroid status of cancer patients can have prognostic value.

The aim of study: to assess the effect of thyroid status on disease-free survival of patients with stage III ovarian cancer (OC).

Materials and methods. Prospective trial with eligibility criteria for the inclusion and exclusion of participants was conducted. The study included 128 patients with stage III OC aged 45 to 70 years. All patients before treatment was determined thyroid status by examining the serum levels of thyroid hormones and performing an ultrasound examination of the thyroid gland. All patients received a comprehensive treatment of OC, including surgery and chemotherapy, and have complete remission following after treatment. After confirming the recurrence of the disease and/or death of the patient, the duration of the disease-free survival was determined.

Results. Medians disease-free survival were 13.5 months, 17.8 months and 11.1 months for the euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid groups, respectively, while significant differences in the medians disease-free survival occurred between the euthyroid and hypothyroid groups ($p = 0.0206$) and between the hypo- and hyperthyroid groups ($p = 0.0156$).

Conclusions. Patients with hypothyroidism before the treatment of advanced OC have better disease-free survival. Thyroid status is independent favorable prognostic factor for survival in OC.

Key words: ovarian cancer, survival, thyroid hormones, hypothyroidism

For citation: Sobolev I. V., Glushakov R. I., Protasova A. E. et al. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):58–65. (In Russ.).

Введение

Рак яичника (РЯ) является 7-й по частоте причиной смерти женщин от всех видов злокачественных опухолей. В мире ежегодно погибают от РЯ около 140 000 женщин [1]. Отсутствие программ эффективного скрининга РЯ, бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях являются причинами того, что удельный вес первично выявленных диссеминированных форм РЯ достигает 70 %, летальность на 1-м году наблюдения составляет около 30 %, а общая 5-летняя выживаемость больных не превышает 30 % [2]. Максимально эффективное лечение диссеминированного РЯ основано на сочетании оптимальной хирургической агрессии (циторедуктивной операции) и системного лекарственного противоопухолевого лечения с использованием комбинированной схемы цитостатиков (препараты таксанового ряда + препараты платины) [3]. Однако существующие протоколы лечения больных РЯ не учитывают значение гормональных маркеров, отражающих их системное влияние на все процессы жизнедеятельности организма, включая клетки опухоли и ее микроокружения.

В последние 10 лет было установлено, что у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций тиреоидный статус (эу-, гипо- и гипертиреоз, в том числе субклинический), определенный в начале лечения злокачественного новообразования и/или изменения последнего в процессе противоопухолевой терапии, является прогностическим фактором ответа на лечение и/или выживаемости.

Цель исследования – оценить влияние тиреоидного статуса (гипо-, эу- и субклинического гипертиреоза) на суррогатные маркеры выживаемости (длительность безрецидивного периода) больных РЯ III стадии.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное клиническое наблюдение за 128 больными серозным РЯ III стадии. Всем пациенткам до начала специального лечения был определен тиреоидный статус путем исследования крови методом иммуноферментного анализа на содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, свободного трийодтиронина, антител к тиреоглобулину, антител к тиреопероксидазе, а также выполнения ультразвукового исследования щитовидной железы. При подозрении на диффузный токсический зоб проводили исследование крови на наличие антител к рецептору ТТГ. Определяющим параметром в определении функциональной активности щитовидной железы являлся уровень ТТГ.

Критерии включения в исследование:

- возраст на момент начала специального лечения от 45 до 70 лет включительно;
- наличие морфологически верифицированного РЯ III стадии;
- серозный или недифференцированный гистологический тип опухоли;
- проведение комбинированного лечения в объеме оптимальной циторедуктивной операции и не менее

- 6 циклов адъювантной полихимиотерапии по схеме ТСб (паклитаксел + карбоплатин);
- клиническая ремиссия после первичного лечения;
- наличие данных о тиреоидном статусе до начала специального лечения РЯ;
- отсутствие алкоголизма, наркомании, психиатрических заболеваний в анамнезе.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациентки на момент начала лечения менее 45 или более 70 лет;
- наличие злокачественного новообразования, включая карциному *in situ*, любой другой локализации;
- болезни крови, выявленные в любой момент участия в клиническом наблюдении;
- наличие алкоголизма, наркомании, психиатрических заболеваний в анамнезе;

- тромбоэмболия, острый инфаркт миокарда, инсульт, зарегистрированные до начала клинического наблюдения;
- положительные результаты обследования на серологические маркеры вируса иммунодефицита человека, сифилиса, положительный анализ на гепатиты В и С;
- наличие тяжелой и/или суб- и декомпенсированной соматической патологии;
- сахарный диабет 1-го типа или инсулинзависимый диабет 2-го типа, ожирение II и более степени (индекс массы тела (по Кетле) >34,9 кг/м²).

Клиническая характеристика включенных в исследование пациенток приведена в табл. 1.

Наблюдение за пациентками. Все включенные в исследование пациентки получили комплексное лечение

Таблица 1. Клиническая характеристика больных раком яичников III стадии, n (%)

Table 1. Clinical characteristics of patients with stage III ovarian cancer, n (%)

Показатель Parameter	Тиреоидный статус Thyroid status		
	Эутиреоз (n = 80) Euthyroidism (n = 80)	Гипотиреоз (n = 29) Hypothyroidism (n = 29)	Гипертиреоз (n = 19) Hyperthyroidism (n = 19)
Степень злокачественности опухоли: Tumor grade:			
G ₁	1 (1,3)	2 (6,9)	—
G ₂	1 (1,3)	1 (3,4)	—
G ₃	78 (97,5)	26 (89,7)	19 (100)
Гистологический тип опухоли: Histological tumor type:			
серозная карцинома serous carcinoma	78 (97,5)	28 (96,6)	16 (84,2)
недифференцированная карцинома undifferentiated carcinoma	2 (2,5)	1 (3,4)	3 (15,8)
Неoadъювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy:			
не проводилась (было первичное хирургическое лечение) none (primary surgical treatment)	11 (13,8)	4 (13,8)	2 (10,5)
2 цикла 2 cycles	59 (73,8)	22 (75,9)	15 (78,9)
3 цикла 3 cycles	10 (12,5)	3 (10,3)	2 (10,5)
Хирургическое лечение: Surgical treatment:			
оптимальная циторедуктивная операция optimal cytoreductive surgery	64 (80,0)	24 (82,8)	16 (84,2)
неоптимальная циторедуктивная операция с выполнением повторной циторедуктивной операции suboptimal cytoreductive surgery with repeated cytoreductive surgery	16 (20,0)	5 (17,2)	3 (15,8)
Адъювантная химиотерапия: Adjuvant chemotherapy:			
6 циклов 6 cycles	64 (80,0)	24 (82,8)	16 (84,2)
8 циклов 8 cycles	16 (20,0)	5 (17,2)	3 (15,8)

(см. табл. 1), после чего наблюдались 1 раз в 3 мес; внеплановые визиты осуществлялись в случае подозрения на рецидив заболевания. Во время каждого приема выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование и определение индекса ROMA на основании уровней опухолеассоциированных антигенов СА-125 и НЕ4. В случае подозрения на рецидив при необходимости выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости и/или диагностическую лапароскопию. После морфологического подтверждения рецидива заболевания и/или смерти пациентки определяли продолжительность безрецидивного периода.

Статистический анализ результатов исследования.

Статистический анализ проводили в соответствии с методическими рекомендациями по оценке качества статистического анализа в клинических исследованиях. Критический уровень статистической значимости традиционно был принят за 0,05. Для сравнения показателей выживаемости между группами проводили исследование кумулятивных данных суррогатных маркеров выживаемости (продолжительность безрецидивного периода). С учетом данных выборки (малые группы) достоверность между подгруппами оценивали с помощью логарифмического рангового критерия (тест Мантеля–Кокса) и обобщенного теста Гехана–Бреслоу–Вилкоксона (сравнение различий по медианной продолжительности безрецидивного периода). Относительный риск события оценивали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 .

Этические правила и нормы. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Протокол наблюдения за пациентками и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

Длительность безрецидивного периода пациенток на момент начала противоопухолевого лечения приведена в табл. 2.

Средние значения длительности безрецидивного периода составили 15,00; 18,75 и 11,08 мес для эу-, гипо- и гипертиреоидной групп соответственно, при этом достоверные различия в показателях длительности безрецидивного периода имели место между эу- и гипотиреоидной группами.

При выполнении графического анализа с построением кривых выживаемости Каплана–Мейера (см. рисунок) с помощью пакета статистических программ получены сходные результаты.

Медианы времени до прогрессирования составили 13,5; 17,8 и 11,1 мес для эу-, гипо- и гипертиреоидной групп соответственно.

Таблица 2. Длительность безрецидивного периода больных раком яичников III стадии, отличающихся по тиреоидному статусу, на момент начала противоопухолевого лечения

Table 2. Duration of relapse-free period in patients with stage III ovarian cancer depending on their thyroid status at the moment of treatment initiation

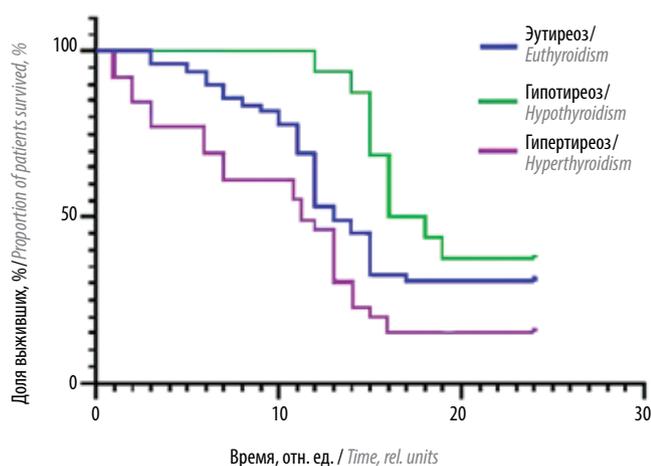
Показатель Parameter	Тиреоидный статус Thyroid status		
	Эутиреоз (n = 80) Euthyroidism (n = 80)	Гипотиреоз (n = 29) Hypothyroidism (n = 29)	Гипертиреоз (n = 19) Hyperthyroidism (n = 19)
Средняя длительность безрецидивного периода, мес Mean duration of relapse-free period, months	15,00	18,75*	11,08**
Стандартное отклонение Standard deviation	6,736	4,465	7,365
Стандартная ошибка среднего Standard error	0,9623	1,116	2,043

* Гипотиреоз против эутиреоза, $p = 0,0419$.

** Гипертиреоз против эутиреоза, $p = 0,0720$.

* Hypothyroidism vs euthyroidism, $p = 0.0419$.

** Hyperthyroidism vs euthyroidism, $p = 0.0720$.



Построенные по методу Каплана–Мейера кривые выживаемости больных раком яичников III стадии в зависимости от тиреоидного статуса на момент начала лечения

Kaplan–Meyer survival curves for patients with stage III ovarian cancer depending on their thyroid status at the moment of treatment initiation

Результаты статистического сравнения длительности безрецидивного периода у пациенток приведены в табл. 3.

Таким образом, наличие гипотиреоза в начале лечения диссеминированного РЯ приводит к достоверному увеличению показателя времени до прогрессирования заболевания.

Следует отметить, что при анализе за период наблюдения среди пациенток с гипертиреозом было зарегистрировано 6 случаев тромбоэмболии легочной артерии, из которых 5 случаев закончились летальным исходом, в то время как среди остальных групп выявлено только 2 случая тромбоэмболии в нормотиреоидной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что субклинический гипертиреоз увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Результаты оценки риска развития тромбоэмболических осложнений в группах приведены в табл. 4.

На основании сравнения частоты встречаемости признака установлено, что наличие субклинического гипертиреоза до начала лечения диссеминированного РЯ увеличивает риск тромбоэмболии легочной артерии не менее чем в 10 раз.

Обсуждение

Негеномные механизмы действия тиреоидных гормонов включают активацию через расположенный на клеточной мембране интегрин $\alpha\upsilon\beta^3$, что приводит к активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и серин-треониновой киназы (Src-киназы). Активация МАРК-зависимых путей трансдукции сопровождается последующим фосфорилированием специфических сериновых протеаз нуклеопротеинов, что в конечном

итоге способствует ангиогенезу, атипической клеточной пролиферации и миграции клеток [4]. Крайне важной для гормонозависимых процессов является способность тиреоидных гормонов через систему вторичных мессенджеров стимулировать специфическое фосфорилирование серина (Ser-118) в α -изоформе рецептора к эстрогену в отсутствие специфического лиганда (эстрогенов), что приводит к активации транскрипции эстрогензависимых генов [5].

Описанные эстрогеноподобные эффекты имеют важное значение для опухолей, экспрессирующих рецепторы эстрогенов, к которым относятся люминальный рак молочной железы, рак эндометрия 1-го патогенетического варианта и 50 % злокачественных новообразований яичника. По данным систематического обзора, более 50–70 % всех эпителиальных опухолей яичника экспрессируют рецепторы эстрогенов [6].

В научной литературе содержится крайне мало сведений о влиянии тиреоидного статуса на течение «естественной истории развития опухоли». Ретроспективный анализ, выполненный М. Nelson и соавт. у больных ($n = 155$) первичным плоскоклеточным раком головы и шеи, продемонстрировал корреляционную связь

Сравниваемые группы Groups compared	Уровень значимости, p Significance, p
Логарифмический ранговый критерий (тест Мантеля–Кокса) Log-rank test (Mantel–Cox test)	
Гипотиреоидная против эутиреоидной Hypothyroid vs euthyroid	0,0893
Гипертиреоидная против эутиреоидной Hyperthyroid vs euthyroid	0,1052
Гипертиреоидная против гипотиреоидной Hyperthyroid vs hypothyroid	0,0476
Обобщенный тест Гехана–Бреслоу–Вилкоксона Gehan–Breslow–Wilcoxon test	
Гипотиреоидная против эутиреоидной Hypothyroid vs euthyroid	0,0206
Гипертиреоидная против эутиреоидной Hyperthyroid vs euthyroid	0,0763
Гипертиреоидная против гипотиреоидной Hyperthyroid vs hypothyroid	0,0156

В научной литературе содержится крайне мало сведений о влиянии тиреоидного статуса на течение «естественной истории развития опухоли». Ретроспективный анализ, выполненный М. Nelson и соавт. у больных ($n = 155$) первичным плоскоклеточным раком головы и шеи, продемонстрировал корреляционную связь

В научной литературе содержится крайне мало сведений о влиянии тиреоидного статуса на течение «естественной истории развития опухоли». Ретроспективный анализ, выполненный М. Nelson и соавт. у больных ($n = 155$) первичным плоскоклеточным раком головы и шеи, продемонстрировал корреляционную связь

Таблица 4. Относительный риск развития тромбозмембральных осложнений больных раком яичников III стадии, отличающихся по тиреоидному статусу, на момент начала противоопухолевого лечения

Table 4. Relative risk of thromboembolic complications in patients with stage III ovarian cancer depending on their thyroid status at the moment of treatment initiation

Сравниваемые группы Groups compared	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	χ^2	Точный тест Фишера (F-тест) Fisher's exact test	Уровень значимости, p^* Significance, p^*
Гипертиреозидная против эутиреозидной Hyperthyroid vs euthyroid	12,63	2,76–57,76	17,96	0,0005	<0,001
Гипертиреозидная против гипотиреозидной Hyperthyroid vs hypothyroid	Невыполнимо Not applicable	Невыполнимо Not applicable	10,47	0,002	0,002
Гипертиреозидная против эу- и гипотиреозидной Hyperthyroid vs euthyroid and hypothyroid	17,21	3,75–79,03	24,43	0,00012	<0,0001

*Для критерия χ^2 .
*For χ^2 .

между тиреоидным статусом и ответом на специальное лечение. У 75 пациентов с гипотиреозом отмечались бо́льшая продолжительность безрецидивного периода и более высокие показатели выживаемости, а также более низкий риск развития рецидива (относительный риск 0,49; 95 % доверительный интервал 0,28–0,88; $p = 0,02$) и смерти от данного злокачественного новообразования (относительный риск 0,30; 95 % доверительный интервал 0,17–0,52; $p < 0,001$) [7]. В нашем исследовании также получены достоверные показатели различия во времени до прогрессирования заболевания между пациентками с эу- и гипотиреозом, однако достоверных различий в выживаемости между группами пациенток с эу- и гипертиреозом не выявлено.

Большинство публикаций касаются воздействия противоопухолевых агентов на функционирование щитовидной железы, что в последующем отражается на показателях выживаемости. Индукция аутоиммунного тиреоидита по амиодароновому типу с последующим исходом в гипотиреоз [8] — один из наиболее частых эффектов многих противоопухолевых лекарственных средств: интерлейкинов, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и др. (табл. 5).

В клиническом наблюдении 15 онкологических больных, получающих иммунотерапию интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами по поводу распространенной меланомы или рака почки, у 5 из 7 пациентов с индуцированным гипотиреозом была достигнута полная ($n = 1$) или частичная ($n = 4$) ремиссия [9]. В исследовании P. Wolter и соавт. установлена корреляционная зависимость между сунитиниб-индуцированным гипотиреозом и показателями

выживаемости у больных раком почки: при наличии гипотиреоза в сравнении с эутиреозом установлено увеличение медианы времени до прогрессирования (10,3 мес против 3,6 мес) и общей выживаемости (18,2 мес против 6,6 мес) [10]. По сообщению M. Schmidinger и соавт., при анализе данных 87 пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб и сорафениб) по поводу метастатического рака почки, уровень объективных ответов (28,3 % против 3,3 %, $p < 0,001$), медиана времени без прогрессирования (17,0 мес против 10,8 мес) и медиана выживаемости (13,9 мес против не достигнутой на момент публикации данных) были достоверно выше в гипотиреозидной группе в сравнении с эутиреозидной [11]. В другом исследовании у пациентов с метастатическим раком почки, получавших лечение ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб и сорафениб), гипотиреозидная подгруппа ($n = 66$) демонстрировала более высокий уровень объективного ответа на лечение (49,2 %) и более высокие значения медианы времени до прогрессирования в сравнении с эутиреозидной группой: 16 и 6 мес соответственно, $p = 0,032$ [12]. С другой стороны, в проведенном R. Sabatier и соавт. проспективном исследовании больных раком почки ($n = 102$), получавших 6-месячный цикл сунитиниба, после окончания курса терапии у 54 (65 %) пациентов диагностирован индуцированный гипотиреоз; 52 (94,5 %) из 54 пациентов с повышением уровня ТТГ получали тироксин в индивидуально подобранной дозе, при этом медиана времени до прогрессирования между группами достоверно не отличалась: 18,9 и 15,9 мес для гипо- и эутиреозидной групп соответственно, $p = 0,94$ [13]. По данным T. Vasileiadis и соавт., раннее повышение уровня ТТГ

Таблица 5. Удельный вес развития индуцированного тиреоидита с исходом в гипотиреоз после проведения противоопухолевой терапии

Table 5. Proportion of patients who developed drug-induced thyroiditis resulted in hypothyroidism

Источник Author	Нозологическая форма Tumor type	Противоопухолевая терапия Antitumor therapy	Число пациентов Number of patients	Индукцированный гипотиреоз, n (%) Drug-induced hypothyroidism, n (%)
M. Nelson et al. [7]	Плоскоклеточный рак лор-органов Squamous cell carcinoma of the ENT organs	Цисплатин + фторурацил Cisplatin + fluorouracil	155	15 (9,7)*
N.I. Weijl et al. [9]	Почечно-клеточный рак, меланома Renal cell carcinoma, melanoma	Интерлейкин-2, лимфокин-активированные киллеры Interleukin-2, lymphokine-activated killers	15	7 (46,7)
P. Wolter et al. [10]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб Sunitinib	40	28 (70,0)
M. Schmidinger et al. [11]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб, сорафениб Sunitinib, sorafenib	87	30 (36,1)**/ 48 (55,2)***
L.M. Riesenbeck et al. [12]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб, сорафениб Sunitinib, sorafenib	83	66 (79,5)
R. Sabatier et al. [13]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб Sunitinib	102	54 (52,9)
T. Vasileiadis et al. [14]	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	Сунитиниб Sunitinib	70	30 (42,86)

*Через 9 мес после начала лечения.

**Через 2 мес после начала лечения.

***Через 6 мес после начала лечения.

*9 months after treatment initiation.

**2 months after treatment initiation.

***6 months after treatment initiation.

у больных метастатическим раком почки было связано с большими медианами времени без прогрессирования (11,92 мес против 8,82 мес, $p = 0,0476$) и общей выживаемости (22,03 мес против 9,47 мес, $p = 0,0011$) [14].

В 2003 г. А.А. Herbergs и соавт. сообщили, что индуцированный гипотиреоз легкой степени путем нарушения гормонообразования, полученного введением пропилтиоурацила, в сочетании со стандартным противоопухолевым лечением приводит к 3-кратному увеличению выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой по сравнению с больными, получающими стандартную терапию [15]. Позднее было выполнено сходное по дизайну исследование с получением схожих результатов — медиана времени до прогрессирования была значительно выше в группе

пациентов с гипотиреозом (5,0 и 2,7 мес соответственно, $p = 0,002$), а 6-месячный показатель времени без прогрессирования составил 33 и 0 % в гипо- и эутиреоидной группах соответственно [16].

Выводы

Гипотиреоз, выявленный до начала лечения диссеминированного РЯ, является одним из благоприятных прогностических факторов течения заболевания, что проявляется в увеличении продолжительности безрецидивного периода.

Субклинический гипертиреоз, выявленный до начала лечения диссеминированного РЯ, увеличивает риск тромбоэмболии легочной артерии, что необходимо учитывать в протоколах сопроводительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lokich E. Gynecologic cancer survivorship. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46(1):165–78. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.10.002.
- Jessmon P., Boulanger T., Zhou W., Patwardhan P. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(5):427–37. DOI: 10.1080/14737140.2017.1299575.
- Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393(10177):1240–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
- Krashin E., Piekiełko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: a comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.
- Tang H.Y., Lin H.Y., Zhang S. et al. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology* 2004;145:3265–72. DOI: 10.1210/en.2004-0308.
- Paleari L., DeCensi A. Endocrine therapy in ovarian cancer: where do we stand? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018;30(1):17–22. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000423.
- Nelson M., Hercbergs A., Rybicki L., Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(10):1041–6. DOI: 10.1001/archotol.132.10.1041.
- Glushakov R.I., Kozyrko E.V., Sobolev I.V. et al. Thyroid diseases and risk of non-thyroidal pathology. *Kazan Med J* 2017;98(1):77–84. DOI: 10.17750/KMJ2017-77.
- Weijl N.I., van der Harst D., Brand A. et al. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1376–83. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.7.1376.
- Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC). *ASCO Meeting. Abstracts 5126*, 2008.
- Schmidinger M., Vogl U.M., Bojic M. et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer* 2011;117(3):534–44. DOI: 10.1002/cncr.25422.
- Riesenbeck L.M., Bierer S., Hoffmeister I. et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol* 2011;29(6):807–13. DOI: 10.1007/s00345-010-0627-2.
- Sabatier R., Eymard J.C., Walz J. et al. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? *Ann Oncol* 2012;23(3):714–21. DOI: 10.1093/annonc/mdr275.
- Vasileiadis T., Chrisofos M., Safioleas M. et al. Impact of sunitinib-induced hypothyroidism on survival of patients with metastatic renal cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):407. DOI: 10.1186/s12885-019-5610-8.
- Hercbergs A.A., Suh J.H., Lee S. et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. *Anticancer Res* 2003;23(1B):617–26.
- Linetsky E., Hercbergs A.A., Dotan S. et al. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas. Abstracts from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the Sixth Meeting of the European Association for Neuro-Oncology, Edinburgh, U.K., 2005.

Вклад авторов

И.В. Соболев, Р.И. Глушаков, А.Э. Протасова, П.Д. Шабанов, М.Э. Колпакова, Н.И. Тапильская: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.V. Sobolev, R.I. Glushakov, A.E. Protasova, P.D. Shabanov, M.E. Kolpakova, N.I. Tapilskaya: developing the research design, obtaining data for analysis and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Э. Протасова/A.E. Protasova: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

П.Д. Шабанов/P.D. Shabanov: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>

Н.И. Тапильская/N.I. Tapilskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

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.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 08.10.2019. **Принята к публикации:** 28.11.2019.

Article submitted: 08.10.2019. **Accepted for publication:** 28.11.2019.

Хирургическое лечение рака вульвы у пациенток с осложненным соматическим статусом

А.А. Мухин¹, А.В. Важенин^{1,2}, Л.Ф. Чернова¹, В.В. Саевец¹, И.Г. Шимоткина¹

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 robokon@mail.ru

В статье рассмотрена возможность радикального хирургического лечения больных раком вульвы в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Приведены положительные и отрицательные стороны различных хирургических методик с реконструктивно-пластическим компонентом. Вопрос о закрытии раневого дефекта после вульвэктомии и проведении пластических методик всегда вызывал неоднозначные споры различных авторов и привел к усложнению пластического компонента, а также к снижению показаний для данной операции или отказу от нее.

Ключевые слова: рак вульвы, реконструктивно-пластический компонент, вульвэктомия

Для цитирования: Мухин А.А., Важенин А.В., Чернова Л.Ф. и др. Хирургическое лечение рака вульвы у пациенток с осложненным соматическим статусом. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):66–72.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-66-72



Surgical treatment of vulvar cancer in patients with concomitant disorders

A.A. Mukhin¹, A.V. Vazhenin^{1,2}, L.F. Chernova¹, V.V. Saevets¹, I.G. Shimotkina¹

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

This article discusses the possibility of radical surgical treatment of vulvar cancer depending on the presence of concomitant diseases. It covers positive and negative aspects of various surgical techniques with a reconstructive component. The issue of closing the wound defect after vulvectomy and performing reconstructive surgery has always been controversial; it reduced the number of indications for such surgeries and often caused refusal from it.

Key words: vulvar cancer, reconstructive surgery, vulvectomy

For citation: Mukhin A.A., Vazhenin A.V., Chernova L.F. et al. Surgical treatment of vulvar cancer in patients with concomitant disorders. Opuhohli zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):66–72. (In Russ.).

Введение

Выбор рационального метода лечения при раке вульвы является одной из наиболее актуальных и трудных проблем современной клинической онкологии. В большинстве случаев рак вульвы развивается у лиц пожилого и старческого возраста, нередко с выраженной сопутствующей экстрагенитальной патологией. Эти факторы, как правило, являются показанием для отказа от хирургического лечения или уменьшения объема оперативного вмешательства [1–3]. Для пациенток, которым невозможно проведение хирургического вмешательства из-за сопутствующих заболеваний или распространенности онкологического процесса, альтернативным методом лечения является лучевая терапия по радикальной программе [4, 5].

Лучевая терапия рекомендуется при лечении плоскоклеточного рака вульвы в адьювантном режиме либо в качестве самостоятельного метода при абсолютных противопоказаниях к операции в связи с компенсированными сопутствующими заболеваниями, распространенных формах основного заболевания, метастатических/рецидивирующих формах заболевания или в качестве паллиативного лечения [6].

На сегодняшний день лечение больных раком вульвы с сопутствующей патологией носит крайне индивидуальный характер, и возможность хирургического лечения рассматривается в малом числе случаев ввиду большого количества осложнений в раннем послеоперационном периоде как со стороны первичного очага, так и со стороны экстрагенитальной патологии.

Материалы и методы

Нами проведено ретро- и проспективное исследование по изучению отдаленных и непосредственных результатов терапии в зависимости от объема оперативного лечения. В исследование были включены данные клинических наблюдений за 151 пациенткой с I–IV стадиями рака вульвы за период с 2004 по 2019 г. Все пациентки получили хирургическое лечение на базе онкологического гинекологического отделения ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» в различных объемах: вульвэктомия с пластикой кожно-фасциальными лоскутами с медиальных поверхностей бедер и отсроченной лимфаденэктомией, вульвэктомия с пластикой и одноблочной или двухблочной лимфаденэктомией, а также вульвэктомия с пластикой по оригинальной методике. Все случаи мы классифицировали по системе TNM (2010 г.) для оценки стадии опухолевого процесса.

В онкологическом гинекологическом отделении ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» разработан и внедрен способ пластики местными тканями послеоперационной раны после вульвэктомии у пациенток с выраженной сопутствующей патологией, получен патент на изобретение № 2693113. Данный способ обеспечивает возможность проведения хирургического лечения, а также снижения числа послеоперационных осложнений. Указанная задача решается тем, что после выполнения вульвэктомии с опухолью у пациенток с сопутствующей патологией выполняется ушивание

раневого дефекта от области задней спайки путем последовательного сшивания кожи перианальной области с задней стенкой влагалища капроновыми нитями, далее кожа в области правого и левого медиальных краев послеоперационной раны сшивается с боковыми стенками влагалища до уровня клитора (рис. 1а), а оставшийся раневой дефект ушивается следующим образом: центрально-передний край послеоперационной раны (область лобкового симфиза) сшивается с правым и левым медиальными краями кожи, в результате чего формируется Y-образный вид послеоперационной раны. Оставшиеся края раны в передней части сшиваются между собой капроновыми нитями, правый и левый медиальные края кожи сшиваются между собой с фиксацией к надкостнице, клитору 2–3 капроновыми швами (рис. 1б). С целью профилактики расхождения краев послеоперационной раны, в результате сформированного натяжения кожи и мягких тканей промежности выполняются продольные послабляющие разрезы кожи и подкожно-жировой клетчатки (по 1 с каждой стороны) до 4 см в области медиальной поверхности бедра, отступив от края раны 5 см в латеральном направлении (рис. 1в), с поперечным сшиванием капроновыми нитями (передний край соединяется с задним краем послеоперационной раны). В результате данного метода формируется избыток тканей в области кожи лобка, что способствует уменьшению натяжения краев послеоперационной раны в центральной ее части (рис. 1г). Данный метод позволяет избежать расхождения краев

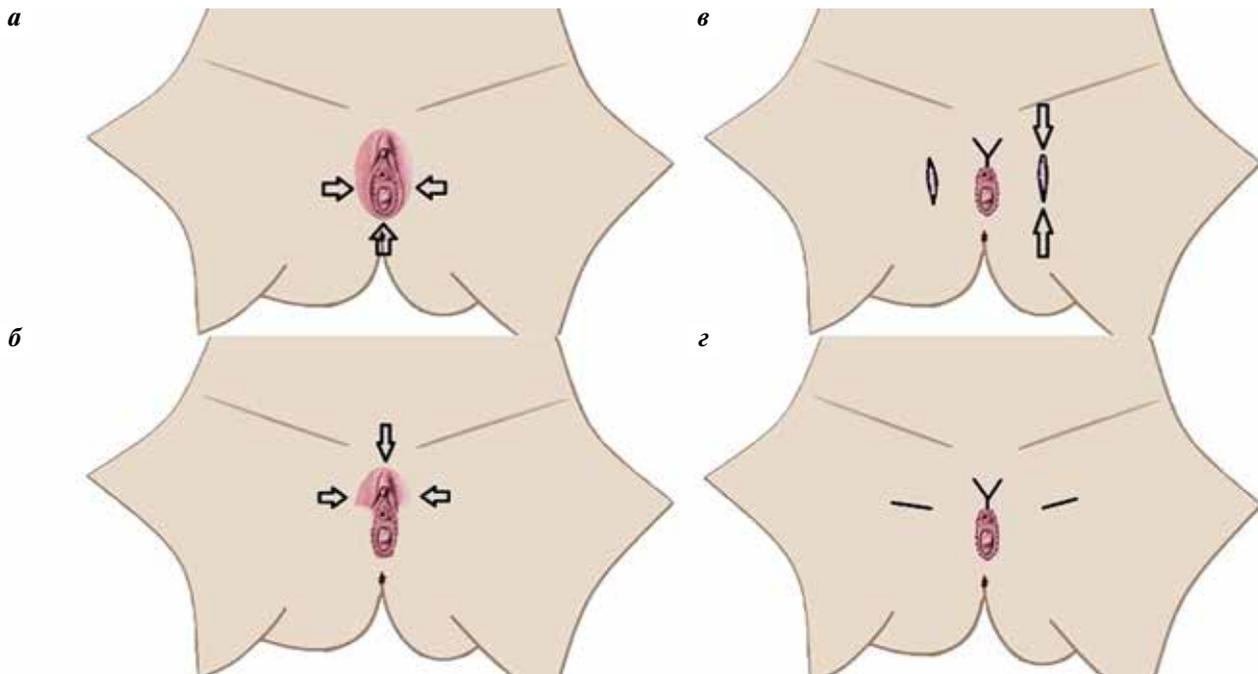


Рис. 1. Последовательность пластики местными тканями после вульвэктомии
Fig. 1. Sequence of manipulations during reconstructive surgery with local tissue after vulvectomy

послеоперационной раны, улучшить ее заживление, уменьшить продолжительность операции, а также снизить количество осложнений в раннем послеоперационном периоде, что улучшает послеоперационную реабилитацию больных и уменьшает сроки госпитализации в стационаре.

Результаты

Одной из проблем хирургического лечения рака вульвы является наличие послеоперационных осложнений, которые подразделяются на осложнения со стороны первичного очага (некрозы перемещенных кожно-фасциальных лоскутов), в области пахово-бедренной лимфаденэктомии (краевые некрозы кожи послеоперационной раны, лимфатические затеки), а также осложнения, связанные с обострением экстрагенитальной патологии [4]. К наиболее частым ранним осложнениям со стороны операционной раны относят краевые некрозы отсепарованных кожных лоскутов, нагноение послеоперационной раны и лимфатические затеки. Распределение ранних послеоперационных осложнений в зависимости от варианта операционного доступа представлено на рис. 2 и 3.

Из представленных на рис. 2 и 3 данных видно, что наиболее частым среди ранних послеоперационных осложнений было нагноение послеоперационной раны после лимфаденэктомии. Это объясняется тем, что некрозы краев послеоперационной раны являлись входными воротами для патогенной микрофлоры. Однако при одноблочной лимфаденэктомии, где наблюдались большая раневая поверхность и обильная лимфоррея, способствующие инфицированию послеоперационной раны, частота нагноения послеоперационной раны была выше. Особый интерес вызывает тот факт, что выраженность сопутствующей патологии, возраст пациентки значительно не влияли на заживление послеоперационной раны. Первичное заживление в 1-й группе наблюдалось у 45 (60 %) пациенток, во 2-й – у 40 (61,5 %). Рис. 2 демонстрирует в группе пациенток с сопутствующей патологией четкую взаимосвязь между объемом хирургического лечения и возникновением осложнений.

Особую трудность в лечении представляют пациентки с сопутствующей патологией, у которых использование стандарта оперативного лечения в объеме одноблочной двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии с вульвэктомией и применением пластического компонента небезопасно и сопряжено с большими осложнениями. Чем более выражена сопутствующая патология, тем выше риск ее обострения или декомпенсации в раннем послеоперационном периоде. Экстрагенитальные осложнения, возникшие у пациенток в послеоперационном периоде, представлены в табл. 1.

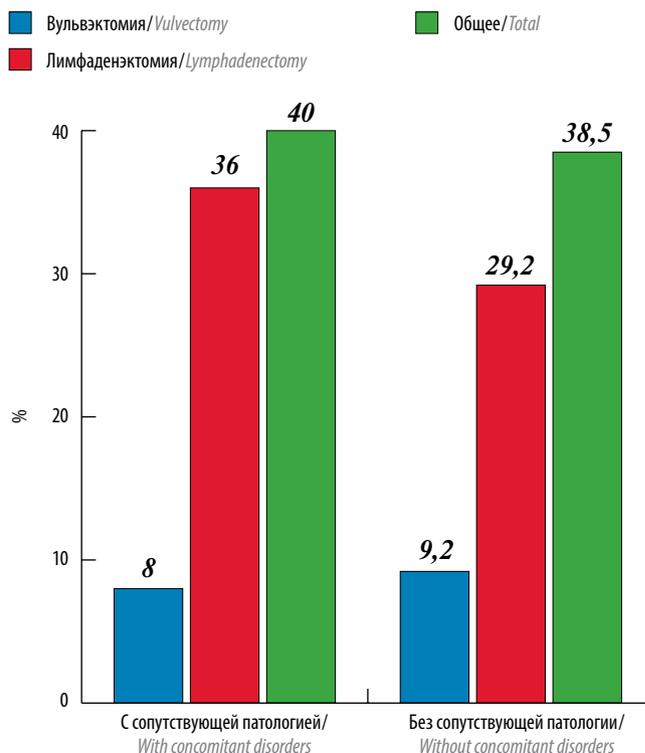


Рис. 2. Вторичное заживление послеоперационной раны, %
Fig. 2. Secondary healing of the postoperative wound, %

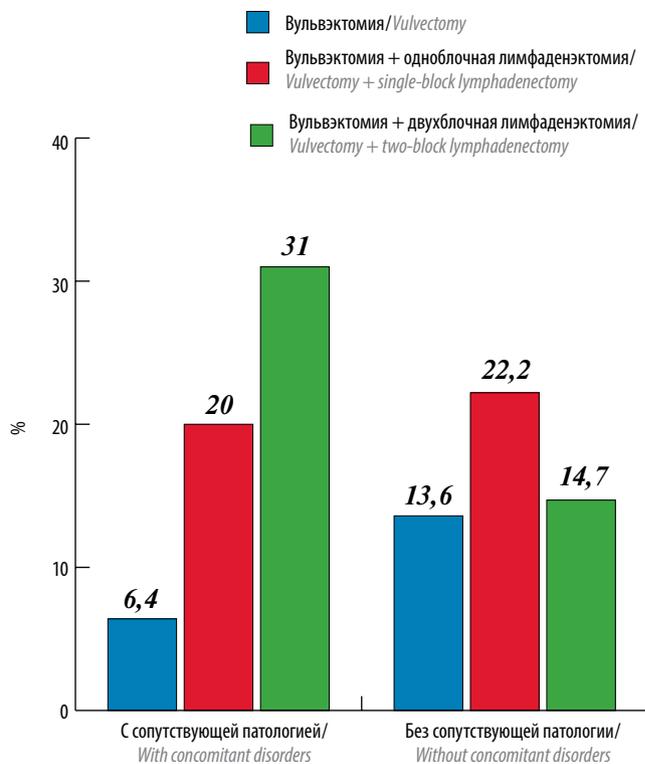


Рис. 3. Осложнения, связанные с объемом оперативного лечения, %
Fig. 3. Complications associated with surgery volume, %

Из представленных в табл. 1 данных следует, что в группе пациенток без сопутствующей патологии число экстрагенитальных осложнений ниже, и степень их тяжести не представляла серьезной угрозы, в отличие от группы пациенток с сопутствующей патологией, где 4 (5,3 %) больным потребовался перевод в реанимационное отделение для коррекции общего состояния, а также отмечены обострения сразу 2 и более сопутствующих патологий, что представляло серьезную трудность в лечении данной категории больных и требовало мультидисциплинарного подхода.

Таблица 1. Экстрагенитальные осложнения у пациенток, подвергшихся вульвэктомии с использованием пластики, n (%)

Table 1. Extragenital complications in patients who have undergone vulvectomy plus reconstructive surgery, n (%)

Осложнение Complication	Пациентки с сопутствующей патологией (n = 75) Patients with concomitant disorders (n = 75)	Пациентки без сопутствующей патологии (n = 65) Patients without concomitant disorders (n = 75)
Осложнения сердечно-сосудистого характера (ишемическая болезнь сердца, стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии, посттромбофлебитический синдром) Cardiovascular complications (coronary artery disease, angina, pulmonary embolism, postthrombophlebitis syndrome)	3 (4,0)	2 (3,1)
Сахарный диабет, декомпенсация Diabetes mellitus, decompensation	2 (2,7)	—
Анемия (переливание эритроцитарной массы) Anemia (transfusion with erythrocyte mass)	2 (2,7)	1 (1,5)
Пневмония Pneumonia	2 (2,7)	1 (1,5)
Кожные проявления (аллергические реакции, токсический дерматит, присоединение инфекции) Skin complications (allergic reactions, toxic dermatitis, infections)	2 (2,7)	1 (1,5)

Осложнение Complication	Пациентки с сопутствующей патологией (n = 75) Patients with concomitant disorders (n = 75)	Пациентки без сопутствующей патологии (n = 65) Patients without concomitant disorders (n = 75)
Психосоматические нарушения (дисциркуляторная энцефалопатия, синдром когнитивных нарушений) Psychosomatic disorders (dyscirculatory encephalopathy, cognitive impairments)	5 (6,7)	5 (7,7)
Осложнения мочевыделительной системы (атония мочевого пузыря, пиелонефрит, токсическая нефропатия) Urinary complications (bladder atony, pyelonephritis, toxic nephropathy)	2 (2,7)	—
Всего пациенток Total	14 (18,6)	10 (15,3)

Изучена зависимость возникновения осложнений от возраста пациенток и объема хирургического лечения (табл. 2, 3). Указанная граница возраста пациенток была выбрана ввиду более резкого развития осложнений, начиная с 65 лет.

Таблица 2. Доля осложнений в зависимости от возраста пациенток, подвергшихся вульвэктомии с использованием пластики, n (%)

Table 2. Incidence of complications depending on the age of patients who have undergone vulvectomy plus reconstructive surgery, n (%)

Возраст Age	Осложнения со стороны первичного очага Primary focus complications	Осложнения со стороны экстрагенитальной патологии Extragenital complications
До 65 лет (n = 58) Under 65 years (n = 58)	24 (41,3)	7 (12,0)
65 лет и старше (n = 82) 65 years and older (n = 82)	31 (37,8)	17 (20,7)

Таблица 3. Объем хирургического лечения в зависимости от возраста пациенток, подвергшихся вульвэктомии с использованием пластики, n (%)

Table 3. Surgery volume depending on the age of patients who have undergone vulvectomy plus reconstructive surgery, n (%)

Возраст Age	Вульвэктомия с пластикой Vulvectomy plus reconstructive surgery	Вульвэктомия + лимфаденэктомия (единым блоком) Vulvectomy + lymphadenectomy (single block)
До 65 лет (n = 58) Under 65 years (n = 58)	16 (27,5)	42 (72,5)
65 лет и старше (n = 82) 65 years and older (n = 82)	37 (45,1)	45 (54,1)

В результате проведенного анализа видно, что у пациенток после 65 лет объем хирургического лечения был меньше, но осложнения развивались чаще и были более выраженными со стороны как первичного очага (у каждой 3-й пациентки), так и экстрагенитальной патологии (у каждой 5-й пациентки).

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 78 лет, находилась на лечении в онкологическом гинекологическом отделении ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с диагнозом: рак вульвы Ib стадии, pT1bN0M0. Сопутствующий основному диагноз: ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения II функционального класса; хроническая сердечная недостаточность I степени тяжести, II функционального класса; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 0 степени, риск 4; варикозная болезнь вен нижних конечностей; хроническая венозная недостаточность класса C3 по CEAP; хроническая гипохромная анемия средней степени; лейкоцитоз на фоне основного заболевания; гипопроотеинемия.

При поступлении состояние ближе к средней степени тяжести ввиду интоксикационного синдрома. Генитальный статус: в аногенитальной области из правой большой половой губы исходит экзофитное образование 5 × 8 см в диаметре с инфильтрацией клитора, стенок влагалища, ткани с явлениями воспаления, контактно кровоточит. Паховые лимфатические узлы не увеличены. Стенки влагалища мягкие, слизистая оболочка не изменена. Осмотр с использованием зеркал затруднен ввиду болевого синдрома.

Пациентке проведено оперативное лечение в объеме вульвэктомии с пластикой местными тканями (рис. 4). Интраоперационно выполнена трансфузия эритроцитарной массы, в послеоперационном периоде с целью коррекции гипопроотеинемии пациентка получала нутритивную поддержку, трансфузию раствором альбумина. До операции уровень лейкоцитов в периферической крови достигал 30×10^9 , после операции уровень лейкоцитов в пределах нормальных значений. У пациентки отмечена выраженная положительная динамика общего состояния после оперативного лечения, заживление происходило первичным натяжением, выписана на 14-е сутки после операции.

Обсуждение

Известные способы закрытия раневого дефекта после удаления первичной опухоли, используемые в медицине, имеют ограниченное применение ввиду большого объема послеоперационной раны; технически сформировать кожно-фасциальный лоскут довольно сложно, в результате чего существенно увеличиваются продолжительность операции, риск развития некроза перемещенных лоскутов и риск



Рис. 4. Вид после вульвэктомии с пластикой местными тканями
Fig. 4. View after vulvectomy and reconstructive surgery with local tissues

Таблица 4. Сравнение методик пластики вульвы

Table 4. Comparison of reconstructive surgery techniques for vulva repair

Показатель Parameter	Методика пластики вульвы, использовавшаяся до 2017 г. включительно Reconstructive surgery technique for vulva repair used until 2018	Новый вариант пластики вульвы, применяющийся с 2018 г. New reconstructive surgery technique for vulva repair used since 2018
Продолжительность постельного режима, сут Duration of bed rest, days	10	1
Активизация Activation	Поздняя, вынужденное положение Late, forced position	Ранняя Early
Закрытие раневого дефекта Closure of the wound defect	+	+
Возможность резекции смежных анатомических структур Possibility of excision of adjacent anatomical structures	+	+
Средняя продолжительность нахождения в стационаре после операции, сут Mean length of in-hospital stay, days	17–25	9–10
Антибиотикотерапия/профилактика Antibacterial therapy/prophylaxis	7–10 дней 7–10 days	Однократно за 30 мин до операции Once, 30 minutes before surgery
Послеоперационная рана Postoperative wound	Больше, ввиду наличия 2 лоскутов Larger due to 2 flaps	Вполовину меньше Twice smaller
Продолжительность операции, мин Duration of surgery, minutes	80 ± 10	45 ± 5

инфицирования послеоперационных ран, что довольно рискованно для пациенток с сопутствующей патологией.

Мы проанализировали результаты пластики по оригинальной методике и пришли к выводу о том, что при ее применении даже у пациенток с высоким риском развития осложнений последние сводятся к минимуму. В табл. 4 указаны преимущества оригинальной методи-

ки по сравнению с классической, использовавшейся ранее после выполнения вульвэктомии.

Заключение

Таким образом, новый метод закрытия раневого дефекта можно использовать после радикальной вульвэктомии у пациенток с высоким риском развития осложнений без уменьшения объема хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бохман Я.В. Злокачественные опухоли вульвы. Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина, 1989. С. 119–163. [Bokhman Ya.V. Vulvar malignant tumors. Guideline on gynecologic oncology. Moscow: Meditsina, 1989. Pp. 119–163. (In Russ.)].
2. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск, 2005. 131 с. [Zharov A.V., Vazhenin A.V. Optimization of treatment for patients with vulvar cancer. Chelyabinsk, 2005. 131 p. (In Russ.)].
3. Таджибаева Ю.Т., Нейштадт Э.Л. Койлоцитоз при краурозе и раке вульвы. Архив патологии 1990;52(11):17–20. [Tadzhibaeva Yu.T., Neyshadt E.L. Koilocytosis in patients with kraurosis and vulvar cancer. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 1990;52(11):17–20. (In Russ.)].
4. Hallak S., Ladi L., Sorbe B. Prophylactic inguinal-femoral irradiation as an alternative to primary lymphadenectomy in treatment of vulvar carcinoma. Int J Oncol 2007;31:1077–85.
5. Petereit D.G., Mehta M.P., Buchler D.A., Kinsella T.J. Inguinofemoral radiation of N0, N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27(4):963–7. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90475-b.
6. Greer B.E., Koh W.J. New NCCN Guidelines for vulvar cancer. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(5 Suppl):656–8. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0184.

Вклад авторов

А.А. Мухин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.В. Важенин: разработка дизайна исследования;
Л.Ф. Чернова, В.В. Саевец: обзор публикаций по теме статьи;
И.Г. Шимоткина: написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.A. Mukhin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.V. Vazhenin: developing the research design;
L.F. Chernova, V.V. Saevets: reviewing of publications of the article's theme;
I.G. Shimotkina: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Важенин/A.V. Vazhenin: <http://orcid.org/0000-200002-207912-209039>
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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Профилактика атрофии влагалища после лечения опухолей органов женской репродуктивной системы

А.Г. Кедрова

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

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

В статье изложены вопросы рациональной фармакотерапии у женщин с вульвовагинальной атрофией, возникающей после гинекологических операций или в процессе комбинированного лечения опухолей органов женской репродуктивной системы. Спектр неблагоприятных последствий делает длительное лечение таких пациенток необходимым не только для облегчения симптомов, но и для профилактики таких проблем, как сексуальная дисфункция, посткоитальное кровотечение и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. С учетом патогенеза вульвовагинальной атрофии, имеющей неприятные симптомы: сухость, жжение, диспареунию, и возникающей в результате потери эстрогена, дана обоснованная концепция местного применения современного комбинированного гелевого препарата Фламена® с дальнейшим восстановлением pH влагалища. Хорошее купирование болевого синдрома, обычно проявляющегося в виде жжения, зуда, отека, гиперемии преддверия влагалища и тканей промежности, позволило достигнуть максимальной комплаентности во время лечения и добиться не только клинического, но и патогенетического эффекта.

Ключевые слова: атрофический вагинит, рак органов женской репродуктивной системы, сухость влагалища, диспареуния, вагинальный эстроген, недостаточность яичников, эндокринная терапия, негормональная вагинальная терапия

Для цитирования: Кедрова А.Г. Профилактика атрофии влагалища после лечения опухолей органов женской репродуктивной системы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):73–8.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-73-78



Prevention of vaginal atrophy after treatment for tumors of the female reproductive system

A.G. Kedrova

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

This article discusses the problems of rational pharmacotherapy in women with vulvovaginal atrophy developed after gynecological operations or during combination treatment for tumors of the female reproductive system. The range of adverse effects makes long-term treatment of these patients necessary not only to relieve the symptoms, but also to prevent possible problems, such as sexual dysfunction, postcoital bleeding, and recurrent urinary tract infections. Considering the pathogenesis of vulvovaginal atrophy associated with many unpleasant symptoms, such as dryness, burning, and dyspareunia resulted from low levels of estrogen, we have provided a rationale for topical application of Flamen® gel with subsequent restoration of vaginal pH. Effective relief of pain syndrome, which usually manifested itself with burning, itching, swelling, and hyperemia of the vaginal vestibule and perineal tissues, ensured maximum compliance during treatment and allowed the achievement of not only clinical, but also pathogenetic effect.

Key words: atrophic vaginitis, cancer of the female reproductive system, vaginal dryness, dyspareunia, vaginal estrogen, ovarian insufficiency, endocrine therapy, non-hormonal vaginal therapy

For citation: Kedrova A.G. Prevention of vaginal atrophy after treatment for tumors of the female reproductive system. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):73–8. (In Russ.).

Введение

Здоровье влагалища является важным компонентом реабилитации после гинекологических операций или комбинированного лечения женщин с опухолями органов женской репродуктивной системы. Вследствие гормональной депривации или искусственно создаваемой менопаузы анатомия и функция мочеполовой

ткани значительно нарушаются, что приводит к вульвовагинальной атрофии. У многих пациенток после операции или на фоне лечения основного заболевания имеют место прогрессирующие и хронические симптомы вульвовагинальной атрофии, оказывающие сильное влияние на сексуальную функцию и качество жизни [1]. Согласно новому определению мочеполовой

синдром менопаузы (genitourinary syndrome of menopause, GSM) включает генитальные симптомы (сухость, жжение, зуд, раздражение, контактные кровотечения), сексуальные симптомы (диспареуния и другие сексуальные дисфункции) и мочевые симптомы (дизурия, учащение позывов к мочеиспусканию, недержание или рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей) [2]. Все они могут ухудшить качество жизни как женщин после радикальных гинекологических операций, так и многих выживших после лечения рака молочной железы, поскольку у этих пациенток обычно наблюдается атрофический вагинит, вызванный снижением уровня циркулирующего эстрогена.

Радикальная гинекологическая операция, химио- и гормонотерапия приводят к резкому снижению уровня эстрогена и могут спровоцировать развитие атрофического вагинита или усугубить существующие симптомы. К сожалению, развитие GSM для этих пациенток неизбежно [3]. В таких случаях модификации образа жизни могут быть полезны, но обычно их недостаточно, чтобы значительно уменьшить неприятные симптомы. Негормональная вагинальная терапия может обеспечить дополнительное облегчение состояния за счет увеличения выработки влагалищной жидкости и улучшения микроциркуляции, когда системная терапия эстрогенами противопоказана.

Актуальность проблемы атрофического вагинита на фоне преждевременной менопаузы связана с высокой распространенностью его симптомов и ростом числа женщин, подвергающихся лечению по поводу опухолей органов женской репродуктивной системы. Так, в 2018 г. только среди онкологических больных в России, наблюдавшихся 5 лет и более, наибольший удельный вес заняли пациентки с опухолями молочной железы (20,6 %), тела матки (8,1 %), шейки матки (5,8 %), что в абсолютных цифрах составило 708 007 женщин [4]. При этом атрофический вагинит как проблема качества жизни выживших затрагивает женщин всех возрастов.

Заметные симптомы атрофического вагинита обычно возникают в течение 4–5 лет после последнего менструального цикла женщины и могут со временем увеличиваться в распространенности и степени тяжести [5]. У женщин, подвергающихся искусственной менопаузе (например, при послеоперационной двусторонней овариэктомии или вызванной лекарственными средствами, такими как химиопрепараты), симптомы вагинита могут возникать раньше, прогрессировать с большей скоростью и быть более серьезными, чем у входящих в физиологическую менопаузу; при этом они часто упускаются из виду и не диагностируются [6], что может оказать глубокое негативное влияние на качество жизни. Таким образом, современная тенденция к увеличению числа женщин с вагинальным синдромом неинфекционной природы

(табл. 1) требует как совершенствования диагностики, так и концептуальной новизны фармакотерапии.

Цель настоящего исследования — изучить эффективность и переносимость препарата Фламена[®], представляющего собой липосомальный антиоксидантно-фосфолипидный комплекс (дигидрохверцетин (0,4 %), лецитин (3 %), глицин (5 %), сангвиритрин (0,5 %)), для профилактики и лечения атрофических вульвовагинитов, ассоциированных с лечением гинекологических и онкогинекологических заболеваний.

Материалы и методы

Нами отобраны 30 больных, имеющих клинические симптомы атрофического вагинита на фоне лечения рака молочной железы или онкогинекологических заболеваний, 20 пациенток старшего репродуктивного возраста с искусственной менопаузой после гинекологических операций и 12 женщин с явлениями атрофии на фоне естественной менопаузы. Все пациентки получали препарат Фламена[®] по 1 гелевому аппликатору на ночь не менее 14 дней.

Схема лечения препаратом Фламена[®] выглядит следующим образом: наполненный гелевой композицией массой 3 г вагинальный аппликатор вводится максимально высоко во влагалище и с помощью поршня опорожняется. Гелевая композиция, содержащая активные компоненты: дигидрохверцетин, лецитин, глицин и сангвиритрин, хорошо диффундирует через стенки влагалища, увлажняя их и улучшая микроциркуляцию. Такое лечение проводится 14–21 день до снятия симптомов: сухости, жжения, зуда, раздражения слизистых оболочек. Затем возможен переход на поддерживающую терапию 2–3 раза в неделю.

Оценка эффекта основывалась на клинических данных, переносимость препарата оценивалась по субъективным жалобам.

Характеристика включенных в исследование пациенток представлена в табл. 2.

Сопутствующим диагнозом, выставленным пациенткам и требующим коррекции симптомов, был постменопаузальный атрофический вагинит (N95.2). У всех отобранных больных произошла системная потеря эстрогена, что привело к физиологическим и структурным изменениям в половых органах и слизистой оболочке влагалища. Падение уровня эстрогена препятствует уменьшению трансудации через вагинальный эпителий и тормозит секрецию желез [7, 8]. Ухудшение состояния тканей, снижение кровотока, потеря эластичности, уменьшение складчатости, повышение pH — все это является следствием дефицита эстрогена [1]. Коллагеновые волокна уплотняются, в то время как эластиновые структуры разрываются в дермальном слое, вызывая потерю эластичности слизистой оболочки [9] с укорочением и сужением влагалища. Истончение тканей и эпителия во влагалище

Таблица 1. Вагинальные синдромы неинфекционной природы
Table 1. Non-infective vaginal syndromes

Вагинальный синдром Vaginal syndrome	Этиология (обычно вторичная) Etiology (usually secondary)	Симптомы Symptoms
Атрофический вульвовагинит Atrophic vulvovaginitis	Хронические эстрогендефицитные состояния Chronic estrogen deficiency	Вагинальная болезненность, посткоитальное жжение, диспареуния, раздражающие бели, иногда кровянистые выделения Vaginal soreness, postcoital burning, dyspareunia, irritating white discharge, sometimes bloody discharge
Контактный вульвовагинит/вестибулит Contact vulvovaginitis/vestibulitis	Контактные дерматиты (гиперчувствительность с гормональным дисбалансом) Contact dermatitis (hypersensitivity with hormonal imbalance)	Диспареуния, боль при введении тампона или вагинального расширителя у сексуально неактивных женщин, отечность промежности, иногда эритема. Симптомы непостоянны, усугубляются стрессом, тесной, неудобной одеждой, некачественными прокладками Dyspareunia, pain when inserting a tampon or vaginal dilator in sexually inactive women, perineal edema, sometimes erythema. Symptoms are unstable, aggravated by stress, tight and uncomfortable clothing, poor-quality pads
Химический/раздражающий вульвовагинит Chemical/irritating vulvovaginitis	Мыло, шампуни, дезодоранты, некоторые антисептики, лубриканты Soap, shampoos, deodorants, some antiseptics, lubricants	Симптомы связаны с применением раздражающего средства Symptoms are associated with the use of an irritant
Аллергический вагинит Allergic vaginitis	Аллергены Allergens	Симптомы связаны с конкретным аллергеном, могут сочетаться с системными высыпаниями или общим зудом Symptoms are associated with a specific allergen, can be combined with systemic rashes or general itching
Десквамативный воспалительный вагинит Desquamative inflammatory vaginitis	Причина точно не ясна (возможно, бактериальный или иммунный механизм) The cause is poorly understood (probably bacterial or immune mechanism)	Зуд, эритемы, болезненность при осмотре и введении зеркал, отечность половых губ Itching, erythema, soreness during examination and insertion of a speculum, labial edema
Эрозивный плоский лишай Erosive lichen planus	Иммунные механизмы Immune mechanisms	Зуд, белые бляшки на достаточно яркой слизистой оболочке Itching, white plaques on a bright mucous membrane
Коллагенозные вагинозы Collagenous vaginosis	Васкулиты и иммунные нарушения Vasculitis and immune disorders	Симптомы связаны с основным заболеванием и его лечением Symptoms are associated with the main disease and its treatment

Таблица 2. Характеристика пациенток, включенных в исследование (n = 62)
Table 2. Patients characteristics (n = 62)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет Age, years	24–53
Предшествующие заболевания и состояния History of diseases	
Операция по поводу онкогинекологической патологии (рак тела матки, эндометрия, шейки матки, яичников), n (%) Surgery for gynecological cancer (uterine cancer, endometrial cancer, cervical cancer, or ovarian cancer), n (%)	15 (24,2)
Лечение по поводу рака молочной железы, n (%) Treatment for breast cancer, n (%)	15 (24,2)

Окончание таблицы 2

End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Операция по поводу гинекологической патологии (миома матки, наружный эндометриоз, тубоовариальные доброкачественные опухоли), <i>n</i> (%) Surgery for gynecological disorders (uterine fibroids, external endometriosis, tubo-ovarian benign tumors), <i>n</i> (%)	20 (32,3)
Естественная ранняя менопауза, связанная с овариальной недостаточностью Early natural menopause associated with ovarian insufficiency	12 (19,3)
Полимикробная ассоциация, выявленная методом полимеразной цепной реакции: <i>Streptococci</i> group A, <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp. Polymicrobial association identified by polymerase chain reaction: <i>Streptococci</i> group A, <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Leptotrichia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp.	34 (54,8)
Половая жизнь Sexual activity	
Ведется (половые контакты 3 и более раз в месяц), <i>n</i> (%) Yes (sexual intercourse 3 or more times per month), <i>n</i> (%)	43 (69,3)
Не ведется, <i>n</i> (%) None, <i>n</i> (%)	19 (30,4)
Основные симптомы атрофического вагинита Main symptoms of atrophic vaginitis	
Генитальные: сухость, жжение, зуд, раздражение, периодические коричневатые выделения, <i>n</i> (%) Genital: dryness, burning, itching, irritation, periodic brownish discharge, <i>n</i> (%)	62 (100)
Сексуальные: диспареуния, <i>n</i> (%) Sexual: dyspareunia, <i>n</i> (%)	42 (67,7)
Мочевые: дизурия, частые позывы к мочеиспусканию, болезненность в конце мочеиспускания, <i>n</i> (%) Urinary: dysuria, frequent urge to urinate, pain at the end of urination, <i>n</i> (%)	17 (27,4)

является результатом уменьшения активности секреторных клеток, снижения содержания гликогена и практически полного исчезновения лактобактерий, которые превращают гликоген в молочную кислоту для поддержания здорового pH влагалища [10]. Снижение кровотока отчасти является причиной повышенной сухости влагалища и дальнейшего снижения секреции [11]. Таким образом, атрофический вагинит является результатом множественных изменений наружных половых органов и их внутренней слизистой оболочки, чрезмерного роста числа патогенных микроорганизмов и изменения состава микробиоты [12].

В соответствии с принципами рациональной фармакотерапии сегодня выбор врача при лечении атрофического вагинита должен быть направлен в сторону препаратов для местного введения, так как слизистые оболочки влагалища в данном случае являются наиболее удобным маршрутом для доставки лекарств в организм. Препарат Фламена® разработан для влагалищного применения, имеет хорошую биодоступность и низкую аллергенность.

Результаты

Большинство исследователей единодушны во мнении о том, что при искусственной или естественной менопаузе формируется совокупность симптомов, связанных со снижением уровня эстрогена и других половых стероидов и с изменениями больших половых губ, клитора, влагалища и его преддверия (интроитуса), мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. GSM не ограничивается генитальными симптомами сухости, жжения и раздражения, однако сексуальные симптомы при данном заболевании недостаточно актуализируются, а симптомы дизурии часто связывают с инфекционными агентами. В наших наблюдениях 27,4 % пациенток имели полную триаду симптомов, классифицируемых как GSM, при этом генитальные симптомы (сухость, жжение, зуд, раздражение, периодические коричневатые выделения) присутствовали у всех больных. В этом случае нами ставилась задача быстро облегчить симптомы и профилактировать их дальнейшее прогрессирование. Препарат Фламена® быстро снял генитальные симптомы и был субъективно эффективен у всех пациенток.

Через 14 дней применения препарата исчезали зуд, сухость и дискомфорт во влагалище, также выражено уменьшился симптом диспареунии, оцененный у 43 пациенток, продолжающих половую жизнь и имеющих постоянного партнера (частота половых контактов — 3 и более раз в месяц). Объективного эффекта по степени выраженности мочевого симптомов практически не получено; возможно, требуются более длительные курсы терапии.

Обсуждение

Гормональные колебания, обуславливающие репродуктивный цикл женщины, сильно модулируют функциональную анатомию урогенитального и тазового тракта. Большинство женщин с опухолями органов женской репродуктивной системы имеют выраженную гормональную недостаточность в процессе лечения и после него, что, хотя и снижает риск прогрессирования системного заболевания, может привести к биологическим изменениям, которые влияют на долгосрочное здоровье влагалища и на качество жизни женщины. Снижение уровней циркулирующего эстрадиола и его предшественников андрогенов (дегидроэпиандростерон/дегидроэпиандростерон-сульфат, андростендион, тестостерон), а также их местных метаболитов приводит к истощению рецепторов эстрогена (α , β) и андрогенов, находящихся во влагалище, вульве, мышцах тазового дна, эндотазовой фасции, мочеиспускательном канале и тригоне мочевого пузыря. Это, в свою очередь, приводит к потере эластичности тканей путем индукции слияния и гиалинизации коллагеновых волокон и фрагментации эластиновых волокон, влагалищный канал становится более коротким и узким [13].

Объективный диагноз GSM подтверждается осмотром вульвы, преддверия, влагалища и мочеиспускательного канала, состояние которых можно оценить в баллах с помощью специальных шкал [14]. Оценивают эластичность влагалища, выделения, pH, состояние эпителия и гидратацию, что в сумме позволяет определить степень атрофии мочевого тракта. У женщин при искусственной менопаузе ткани влагалища часто могут быть легко травмированы и раздражены при прикосновении или вставке зеркала, что характеризует симптомы атрофии как тяжелые [15]. При тяжелых атрофических изменениях одних только мер по изменению образа жизни недостаточно для уменьшения симптомов вагинита, также для этих больных

не показана и гормональная терапия, так как пока не изучена по рискам развития рецидивов основного заболевания [16].

Негормональная терапия включает применение вагинальных увлажнителей и смазывающих веществ, отказ от парфюмированного мыла и парфюмированной туалетной бумаги, резиновых изделий, синтетического белья [17].

Влагалищные увлажнители применяются с целью замены нормальных вагинальных выделений, поэтому для эффективности они должны использоваться на регулярной основе [18]. В некоторых исследованиях было показано, что негормональные увлажнители на основе поликарбофилов более эффективны, чем смазывающие вещества, и так же эффективны, как эстрогенные крема [19]. Биоадгезивный полимер — гель с выраженной структурой, удерживающей воду — может длительно поддерживать увлажнение влагалища, связываясь с плоским эпителием. Влияние липосомального антиоксидантно-фосфолипидного комплекса (Фламена®) еще более длительное и выраженное. Препарат оказывает противовоспалительное, противовоспалительное, болеутоляющее действие, активно стимулирует репарационные процессы, в том числе улучшает микроциркуляцию за счет эффекта дигидрохверцетина, а за счет эффекта лецитина увеличивает эластичность соединительной ткани в собственной пластинке влагалища и гидратацию. Кроме того, включенный в состав геля антисептик растительного происхождения сангвиритрин оказывает угнетающее действие на патогенную микрофлору и способствует колонизации влагалища лактобактериями, а нейромедиатор глицин ослабляет болевые ощущения.

Выводы

Таким образом, современная негормональная терапия может быть высокоэффективной в купировании генитальных симптомов преждевременной менопаузы. При этом лечение следует назначать при появлении первых симптомов атрофических изменений влагалища, до развития тяжелого состояния, и поддерживать с течением времени, чтобы сохранить его преимущества [20]. Терапевтический подход должен быть персонализированным, а предпочтения женщины должны быть приняты во внимание, поскольку уровень комфорта пациентки при данной терапии сильно зависит от множества индивидуальных и социально-экологических факторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tan O., Bradshaw K., Carr B.R. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: An up-to-date review. *Menopause* 2012;19:109–17. DOI: 10.1097/gme.0b013e31821f92df.
2. Simon J.A., Goldstein I., Kim N.N. et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837–47. DOI: 10.1097/GME.0000000000001138.
3. Jakesz R., Jonat W., Gnant M. et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67059-6.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 236 p. (In Russ.)].
5. Kokot-Kierepa M., Bartuzi A., Kulik-Rechberger B., Rechberger T. Local estrogen therapy-clinical implications-2012 update. *Ginekol Pol* 2012;83:772–7.
6. The North American Menopause Society Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888–902.
7. Stika C.S. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther* 2010;23:514–22. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01354.x.
8. Loibl S., Lintermans A., Dieudonne A.S., Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011;68:148–54. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.11.013.
9. Lester J.L., Bernhard L.A. Urogenital atrophy in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2009;36:693–8. DOI: 10.1188/09.ONF.693-698.
10. Chin S.N., Trinkaus M., Simmons C. et al. Prevalence and severity of urogenital symptoms in postmenopausal women receiving endocrine therapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9:109–17. DOI: 10.3816/CBC.2009.n.020.
11. Nappi R.E., Cucinella L., Martella S. et al. Female sexual dysfunction (FSD): prevalence and impact on quality of life (QoL). *Maturitas* 2016;94:87–91. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.09.013.
12. Palma F., Xholli A., Cagnacci A., as the Writing Group of the AGATA Study. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: evidence from the observational AGATA study. *Maturitas* 2018;108:18–23. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.11.007.
13. Traish A.M., Vignozzi L., Simon J.A. et al. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev* 2018;6:558–71. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.03.005.
14. Nappi R.E. New attitudes to sexuality in the menopause: clinical evaluation and diagnosis. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):105–8. DOI: 10.1080/13697130701599876.
15. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health* 2010;19:425–32. DOI: 10.1089/jwh.2009.1384.
16. Trinkaus M., Chin S., Wolfman W. et al. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist* 2008;13:222–31. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0234.
17. Moegele M., Buchholz S., Seitz S., Ortman O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1397–402. DOI: 10.1007/s00404-011-2181-6.
18. Pruthi S., Simon J.A., Early A.P. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J* 2011;17:403–8. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2011.01089.x.
19. Loprinzi C.L., Abu-Ghazaleh S., Sloan J.A. et al. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:969–73.
20. Nappi R.E., Biglia N., Cagnacci A. et al. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:602–6. DOI: 10.1080/09513590.2016.1183627.

ORCID автора/ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 12.12.2019. **Принята к публикации:** 16.01.2020.

Article submitted: 12.12.2019. **Accepted for publication:** 16.01.2020.

Петербургская школа онкогинекологии: преемственность поколений отечественных онкогинекологов

А.М. Беляев, Е.В. Бахидзе, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Елена Вилльевна Бахидзе bakhidze@yandex.ru, Елена Александровна Ульрих elenaulrikh@gmail.com

Статья посвящена истории Петербургской школы онкогинекологии от момента ее создания до наших дней. Представлены краткие биографии основоположников и научные направления Петербургской школы онкогинекологии.

Ключевые слова: онкогинекология, Петербургская школа, история

Для цитирования: Беляев А.М., Бахидзе Е.В., Берлев И.В. и др. Петербургская школа онкогинекологии: преемственность поколений отечественных онкогинекологов. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):79–90.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-79-90



St. Petersburg School of Oncogynecology: the continuity of generations of Russian oncogynecologists

A.M. Belyaev, E.V. Bakhidze, I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva, E.A. Ulrikh
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

The article is devoted to the history of the St. Petersburg School of Oncogynecology from the moment of its creation to the present day. Brief biographies of the founders and scientific directions of the St. Petersburg School of Oncogynecology are presented.

Key words: oncogynecology, St. Petersburg school, history

For citation: Belyaev A.M., Bakhidze E.V., Berlev I.V. et al. St. Petersburg School of Oncogynecology: the continuity of generations of Russian oncogynecologists. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):79–90. (In Russ.).

Петербургская школа онкогинекологии имеет почти столетнюю историю своего существования. Организованное в 1927 г. во вновь созданном Николаем Николаевичем Петровым Научно-исследовательском институте онкологии (НИИ онкологии) онкогинекологическое отделение стало научной школой отечественной онкогинекологии. В нем трудились замечательные клиницисты, ученые с мировым именем, внесшие весомый вклад в развитие отечественной онкогинекологии и поднявшие ее на высокий уровень.

Более 25 лет гинекологическим отделением руководил академик АМН СССР Александр Иванович Серебров, создатель отечественной школы онкологогинекологов. В труднейшие годы Великой Отечественной войны Николай Николаевич Петров назвал Александра Ивановича своим преемником и передал ему все полномочия директора ведущего онкологического института страны. А.И. Серебров основал периодиче-

ский реферативный журнал «Современные проблемы онкологии» и был его редактором (1948–1959), участвовал в работе международных противораковых организаций, являлся членом исполкома Международного противоракового союза, консультантом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), действительным членом АМН, заместителем председателя Правления Всесоюзного и Ленинградского научных обществ онкологов, редактором журнала «Вопросы онкологии». Деятельность А.И. Сереброва отмечена правительственными наградами: орденом Ленина, 2 орденами Трудового Красного Знамени, 5 медалями. В 1965 г. ему присвоили звание заслуженного деятеля науки. Будучи учеником выдающихся профессоров – гинеколога Людвиг Людвиговича Окинчица и онколога Николая Николаевича Петрова – и разносторонне одаренным человеком, А.И. Серебров сочетал в себе таланты хирурга и художника и всегда сам иллюстрировал свои



*Академик РАМН СССР Александр Иванович Серебров (1895–1980)
Academician of the Academy of Medical Sciences of USSR Alexander
Ivanovich Serebrov (1895–1980)*



*Доктор медицинских наук Серафим Сергеевич Роговенко (1904–1970)
Doctor of Medical Sciences Serafim Sergeevich Rogovenko (1904–1970)*

книги. Являясь виртуозным хирургом, он учил своих сотрудников бережно обращаться с тканями, оперировать «не масляными красками, а акварельным туше». Исключительное значение имеет литературное наследие А.И. Сереброва: его классические руководства «Рак матки» (1957) и «Оперативная онкогинекология» (1968) способствовали воспитанию многих поколений онкологов-гинекологов [1, 2]. Большое внимание А.И. Серебров уделял профилактическому направлению онкогинекологии, которому посвятил ряд изданий: «Пути предупреждения рака» (1952), «Профилактика злокачественных опухолей» (1955).

Учеником А.И. Сереброва был Серафим Сергеевич Роговенко, труды которого «Рак влагалища» (1954), «Диагностика рака шейки матки» (1957) сохранили свою актуальность до нашего времени [3, 4]. С.С. Роговенко усовершенствовал технику операции на шейке матки при предопухолевых заболеваниях шейки матки, в связи с чем прибор для конизации шейки матки носит его имя (конизатор Роговенко).

В 1958 г. на посту руководителя онкогинекологического отделения А.И. Сереброва сменил его ученик — профессор Владимир Павлович Тобилевич, внесший огромный вклад в усовершенствование лучевого лечения рака матки. Этого многогранного человека отличали отточенное мастерство хирурга, глубокое понимание лучевой терапии, энциклопедические

познания во многих областях человеческой культуры. В 1943 г. В.П. Тобилевич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Импланты трубного эпителия в брюшной полости, их судьба». Эта работа более чем за 70 лет предвосхитила современное представление о развитии рака яичников из эпителия маточных труб. Сорокалетняя врачебная и научная деятельность В.П. Тобилевича в НИИ онкологии ознаменовалась разработкой оригинальных методик лучевого лечения рака шейки и тела матки, основанных на стандартизации и индивидуализации. В 1953 г. Владимир Павлович защитил докторскую диссертацию на тему «Анализ условий успеха и неудач лучевого лечения рака шейки матки». К сожалению, лишь небольшая часть его многочисленных практических рекомендаций и усовершенствований была опубликована. В.П. Тобилевич лично создавал проекты и чертежи аппликаторов для лучевого лечения. Так, им был создан цепной аппликатор для внутриволостного облучения рака тела матки, подробное описание которого приведено в статье «Дальнейшее усовершенствование методики сочетанного лучевого лечения больных раком тела матки» [5]. Владимир Павлович Тобилевич фактически был пионером лучевой терапии в плане индивидуального подхода при лечении рака шейки и тела матки. Он лично отработывал методики лучевой терапии и вылечил сотни больных [6–9].



Профессор Владимир Павлович Тобилевич (1900–1981)
Professor Vladimir Pavlovich Tobilevich (1900–1981)



Профессор Ирина Дмитриевна Нечаева (1914–2000)
Professor Irina Dmitrievna Nechaeva (1914–2000)

Многие вопросы диагностики и лечения опухолей яичников и трофобластических опухолей были разработаны профессором Ириной Дмитриевной Нечаевой. В 1959 г. И.Д. Нечаева защитила докторскую диссертацию по проблеме патогенеза и лечения дисгормональных опухолей яичников. Под руководством И.Д. Нечаевой в отделении были внедрены в практику многие основополагающие методы диагностики и лечения опухолей яичников и трофобластической болезни, прежде всего, химиотерапия, благодаря чему был достигнут значительный прогресс в лечении этих заболеваний. Написанные И.Д. Нечаевой монографии «Лечение опухолей яичников» (1972), «Опухоли яичников» (1987), «Трофобластическая болезнь» (1976) способствовали оптимизации терапии этих заболеваний [10–12]. При ее участии в 1965 г. в НИИ онкологии было создано уникальное, единственное в мире специализированное отделение опухолей яичников как база международного реферативного центра по изучению опухолей яичников (номенклатура, классификация и гистопатология), возглавляемого профессором М.Ф. Глазуновым, которое просуществовало до 1989 г. В 1965 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова состоялся Первый съезд группы ВОЗ по изучению опухолей яичников. Благодаря работе центра совместно с группой ВОЗ была выработана гистологическая классификация опухолей яичников (С.Ф. Серов, Р.Е. Скалли и Л.Г. Собин, Женева, 1973).

В 1965 г. после выделения 1-го онкогинекологического отделения как центра ВОЗ по изучению опухолей яичников вновь созданное 2-е онкогинекологическое отделение возглавил профессор В.П. Тобилевич. На этом посту в 1976 г. Владимира Павловича сменил его ученик – профессор Ян Владимирович Бохман. Талантливый ученик и последователь 2 выдающихся ученых: академика А.И. Сереброва и профессора В.П. Тобилевича, Ян Владимирович Бохман своими трудами, ставшими впоследствии классическими, поднял отечественную онкогинекологию на новую, высокую ступень. В 1963 г. Я.В. Бохман защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рецидивы и метастазы рака матки», посвященную закономерностям местного распространения и лимфогенного метастазирования рака шейки и тела матки. Результаты своих исследований позволили Я.В. Бохману обосновать целесообразность комбинированного лечения больных раком шейки матки II–III стадий при выявленных метастазах в лимфатических узлах в связи с относительной резистентностью последних к облучению [8]. Так хирургическое направление в онкогинекологии получило новый виток развития. Позже исследования вошли в монографию «Метастазы рака матки», опубликованную в 1976 г. [13]. Эта книга стала настольным пособием для многих поколений онкогинекологов и в настоящее время является раритетной. Я.В. Бохман не только обосновал показания к комбинированному



Профессор Ян Владимирович Бохман (1933–1996)
Professor Yan Vladimirovich Bokhman (1933–1996)

лечению рака шейки матки, но и детально описал радикальную гистерэктомию, сочетающую в себе мировой опыт этой операции (E. Wertheim, 1902; H. Okabayaschi, 1932; J. Meigs, 1954; H. Yagi, 1957; Magara, 1967) [14].

Развивая хирургическое направление в онкогинекологии, Я.В. Бохман предложил оригинальную методику модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками при раке тела матки [15]. Позже под руководством Яна Владимировича были разработаны показания к 3 видам операции при раке тела матки: простой экстирпации матки с придатками, операции Вертгейма (классической расширенной экстирпации матки с придатками) и модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками, разработанной в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Я.В. Бохманом [16].

В хирургической практике Я.В. Бохман следовал фундаментальным положениям хирургической онкологии, разработанным ее основоположниками и касающимся принципов футлярности и анатомической зональности, поскольку «несоблюдение этого принципа у больных раком вульвы приводит к высокой частоте местных и регионарных рецидивов» [17]. Исходя из этого принципа, Ян Владимирович предложил выполнять у больных раком вульвы модифицированную расширенную двухбригадную операцию [17].

Я.В. Бохман был выдающимся исследователем, обосновавшим фундаментальные концепции в онкогинекологии. Так, на основе клинко-морфологических сопоставлений и эндокринно-метаболических исследований, проводимых в лаборатории эндокринологии, возглавляемой в те годы выдающимся эндокринологом профессором В.М. Дильманом, были сформулированы положения о 2 патогенетических вариантах рака эндометрия. Фундаментальная часть этих исследований была выполнена учеными-эндокринологами Л.М. Берштейном и А.С. Вишневым. Совместные исследования, проводимые в онкогинекологическом отделении и лаборатории эндокринологии, показали, что больным I патогенетическим вариантом рака эндометрия свойственны ожирение, высокий эстрогенный фон в пре- и постменопаузе, базальная и реактивная гиперинсулинемия, склонность к развитию высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия с высоким содержанием рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевой ткани [18–20]. Больным II патогенетическим вариантом рака эндометрия эти закономерности были несвойственны или выражены у них крайне незначительно [21]. Эти данные были обобщены в докторской диссертации Яна Владимировича Бохмана «Клинические и патогенетические обоснования рационального лечения больных раком тела матки» (1971), которая легла в основу опубликованной в 1972 г. монографии «Рак тела матки» [22]. Вклад этих разработок в мировую онкогинекологическую науку был настолько велик, что концепция о 2 патогенетических типах рака эндометрия ассоциируется в мировом научном сообществе с именем Я.В. Бохмана [23–25].

Именно Я.В. Бохман впервые установил принципиальную возможность излечения высококодифференцированного рака эндометрия с помощью одной только гормонотерапии. В 1985 г. в Нью-Йорке в журнале *Gynecologic Oncology* была опубликована статья, в которой излагался первый опыт применения самостоятельной гормонотерапии у больных раком эндометрия [26]. Позднее идеи органосохраняющего лечения получили развитие в создании «функционального направления» в терапии предопухолевых и опухолевых заболеваний. Эти идеи были изложены в ряде монографий: «Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия» (1979), «Гормонотерапия рака эндометрия» (1992), «Онкологические аспекты ановуляции» (1980) [21, 27–31].

Под руководством Я.В. Бохмана в плане профилактики гинекологического рака был выполнен цикл исследований, посвященный онкологическим аспектам таких гинекологических заболеваний, как ановуляция, синдром склерокистозных яичников, миомы матки. Дальнейшее развитие этого направления позволило создать концепцию о патогенетических

факторах риска развития гормонозависимых опухолей, на основе которой была разработана методика проведения селективного скрининга с целью раннего выявления солитарных и первично-множественных гормонозависимых новообразований у женщин путем формирования в женской популяции групп высокого риска развития опухолей [32]. Эти исследования легли в основу концепции полинеоплазии в органах репродуктивной системы, согласно которой существует 2 группы первично-множественных опухолей, имеющих различный патогенез: гормонозависимые и вирусозависимые [33]. При этом было установлено, что общими факторами риска развития гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы (тела матки и молочной железы) являются выраженная хроническая гиперэстрогения и нарушения жируглеводного обмена, а вирусозависимых (опухолей шейки матки, влагалища и вульвы) — факторы, связанные с заболеваниями, передающимися половым путем, и особенностями сексуального поведения.

В клинике Я.В. Бохмана были проведены исследования, посвященные уникальной проблеме онкогинекологии — проблеме сочетания злокачественных опухолей и беременности, которые легли в основу целого цикла публикаций [34–37]. В этих исследованиях решался комплекс акушерских, онкологических и этических проблем: оказывает ли беременность влияние на возникновение злокачественных опухолей, влияет ли она на клиническое течение и прогноз онкологических заболеваний, влияют ли злокачественные опухоли на течение беременности, какова рациональная тактика ведения беременности и лечения опухоли.

Ни одна локализация гинекологического рака не осталась без исследовательского внимания Я.В. Бохмана. Это касается и исследований по проблеме неэпителиальных опухолей матки, по которой в клинике был выполнен цикл клинико-морфологических исследований и опубликованы 2 монографии: «Саркомы женских гениталий» и «Саркомы матки» [38, 39].

Большое значение для отечественной онкогинекологии имеют широкие монографические обобщения Я.В. Бохмана по различным проблемам новообразований женских половых органов. Ян Владимирович опубликовал 300 статей, 17 монографий, в том числе цикл лекций и руководств: «Лекции по онкогинекологии» (1985), «Руководство по онкогинекологии» (1989) и (совместно с коллективом сотрудников отделения) «Клиническая онкология для семейного врача» (1995) [40–42]. Монографии «Клиника и лечение рака шейки матки» (1976), «Метастазы рака матки» (1976) и «Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия» (1979) были в 1981 г. удостоены именной премии им. В.С. Груздева Президиума АМН СССР как лучшие работы по гинекологии за 1976–1980 гг.

Авторитет профессора Я.В. Бохмана был очень велик: он был удостоен премий им. В.С. Груздева и Н.Н. Петрова РАМН, избран действительным членом Нью-Йоркской академии наук, экспертом нескольких комитетов ВОЗ.

Основополагающие труды профессора Яна Владимировича Бохмана во многом предопределили дальнейшее развитие онкогинекологии, а выдвинутые им положения и принципы успешно внедрялись в практику его учениками и последователями, среди которых профессора и доктора медицинских наук: А.С. Вишневский, Б.В. Васильев, В.В. Кузнецов, А.Ф. Урманчеева, Н.Р. Сафронникова, С.Я. Максимов, Е.В. Бахидзе. Под руководством Я.В. Бохмана защищено более 60 кандидатских и докторских диссертаций. Многие из учеников профессора Я.В. Бохмана стали руководителями онкогинекологических отделений в других городах и регионах нашей страны и за рубежом, среди них д.м.н., профессор В.В. Кузнецов (Москва), д.м.н., профессор Д.М. Сафроний (Молдавия), д.м.н., профессор Ю. Таджикибаева (Узбекистан), д.м.н., профессор В.Т. Ткешелашвили (Грузия) и др.

С 1996 по 2013 г. отделение онкогинекологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова возглавлял доктор медицинских наук, профессор Сергей Янович Максимов, который в 1990 г. под руководством Я.В. Бохмана защитил кандидатскую диссертацию на тему «Возможности своевременного выявления первично-множественных злокачественных опухолей тела матки и молочной железы», а в 1993 г. — докторскую на тему «Минимальный рак эндометрия (клиника, диагностика, лечение)», которая впоследствии легла в основу одноименной монографии [43]. Под руководством С.Я. Максимова было защищено более 20 кандидатских диссертаций по диагностике и лечению рака шейки матки, эндометрия и яичника. В настоящее время С.Я. Максимов заведует онкогинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

С 2013 г. руководителем научным онкогинекологическим отделением НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова был избран доктор медицинских наук, профессор Игорь Викторович Берлев. Профессор И.В. Берлев явился основоположником внедрения минимально инвазивных методик в хирургию онкогинекологических заболеваний в Российской Федерации. Благодаря исследованиям в этом направлении были доказаны безопасность и преимущества лапароскопического доступа в хирургическом лечении рака эндометрия [44]. За этот период в отделении онкогинекологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, который с 2017 г. получил статус Национального медицинского исследовательского центра онкологии (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова), при раке эндометрия было



Профессор Сергей Янович Максимов (1962)
Professor Sergey Yanovich Maksimov (1962)



Профессор Игорь Викторович Берлев (1967)
Professor Igor Viktorovich Berlev (1967)

выполнено более 3000 радикальных операций лапароскопическим доступом. В настоящее время в отделении онкогинекологии решается новая актуальная проблема оценки роли определения сигнальных лимфатических узлов в диагностике лимфогенного метастазирования и планировании лечения у больных раком тела и шейки матки, результаты исследований по этой проблеме были обобщены и опубликованы в книгах «Рак эндометрия» «Рак шейки матки» [45–48]. Продолжены исследования метаболических нарушений у больных раком эндометрия с морбидным ожирением [45], исследования, посвященные комбинированному лечению рака шейки матки с применением современной химиотерапии [46], работы по уточнению показаний к выполнению расширенных циторедуктивных операций при распространенном раке яичников [49]. Совместно с член-корреспондентом РАН Е. Н. Имянитовым изучается роль наследственных факторов в клиническом течении и лечении рака яичника [50]. Под руководством И. В. Берлева за 10 лет работы в онкологии защищено 12 кандидатских и 1 докторская диссертация по диагностике и лечению гинекологического рака.

Доктор медицинских наук, профессор Адель Федоровна Урманчеева работает в отделении с 1975 г. В 1980 г. под руководством проф. Я. В. Бохмана защитила кандидатскую диссертацию «Особенности клиники, диагностики и лечения рака шейки матки в сочетании

с беременностью», ставшую итогом 1-го этапа разработки проблемы «Злокачественные опухоли и беременность» [34–37]. В 1994 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Пути улучшения диагностики и лечения сарком матки». А. Ф. Урманчеева опубликовала более 300 научных работ, в том числе статьи, главы в руководствах и учебниках по онкологии, акушерству и гинекологии, стала соавтором 7 книг, среди которых «Саркомы матки» (1996), «Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек» (2001), «Лекции по фундаментальной и клинической онкологии» (2004), «Практическая онкогинекология: избранные лекции» (2008), «Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение)» (2012), «Рак эндометрия» (2017) и «Рак шейки матки» (2018) [38, 45, 46, 51–54]. Под руководством А. Ф. Урманчеевой защищено 15 кандидатских диссертаций. Адель Федоровна входит в состав редколлегии нескольких российских онкологических и гинекологических журналов, является экспертом российских рекомендаций по онкогинекологии, в 2011 г. ей присвоено звание «Заслуженный врач России». Пользуясь заслуженным авторитетом среди онкогинекологов страны, в 2014 г. была избрана президентом Российского общества гинекологов-онкологов.

Доктор медицинских наук Елена Вилльевна Бахидзе начала работать в онкогинекологическом отделении с 1979 г. Первыми научными работами Е. В. Бахидзе стали исследования в области проблемы «Иммунитет



Профессор Адель Федоровна Урманчеева (1951)
Professor Adel Fedorovna Urmanceeva (1951)



Доктор медицинских наук Елена Вилльевна Бахидзе (1956)
Doctor of Medical Sciences Elena Villyevna Bakhidze (1956)

и рак», и в 1985 г. под руководством Я. В. Бохмана она защитила кандидатскую диссертацию «Состояние клеточного иммунитета у больных раком эндометрия, его изменения и коррекция в процессе лечения» [55, 56], а в 2002 г. — докторскую диссертацию «Фертильность, беременность и гинекологический рак», которая явилась продолжением исследований в области «функционального направления» в онкогинекологии и проблемы сочетания злокачественных опухолей и беременности, начатых под руководством Я. В. Бохмана [31, 34—37, 57—62]. Елена Вилльевна продолжает традиционные для Петербургской школы онкогинекологов исследования по проблеме вторичной профилактики рака, в рамках которой был опубликован ряд научных работ и защищены 3 диссертации, посвященные исследованию роли вируса папилломы человека в диагностике и вторичной профилактике рака шейки матки [63, 64]. В области исследования редких опухолей яичников опубликовала ряд работ по диагностике и лечению гранулезоклеточных опухолей яичников [65]. Всего Е. В. Бахидзе опубликовала более 170 научных работ по актуальным проблемам онкогинекологии и в качестве руководителя подготовила 6 кандидатов и 1 доктора медицинских наук.

Доктор медицинских наук, профессор Елена Александровна Ульрих работает в онкогинекологическом отделении с 2002 г. Ее кандидатская диссертация на тему «Клинико-морфологические особенности



Профессор Елена Александровна Ульрих (1974)
Professor Elena Aleksandrovna Ulrikh (1974)



Коллектив онкогинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (2017)

Team of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (2017)

серозно-папиллярного рака эндометрия» была выполнена в рамках исследований редких опухолей женских гениталий [66]. Продолжением этого направления стали работы по раку маточной трубы и светлоклеточному раку женских гениталий [67–73]. В 2002 г. Е.А. Ульрих защитила докторскую диссертацию «Качество жизни больных злокачественными эпителиальными опухолями матки после радикального лечения», которая стала одной из первых отечественных работ по изучению качества жизни онкологических пациентов [74]. Ею опубликовано более 160 научных работ. Также научным направлением ее исследований является уже ставшее традиционным для Петербургской школы онкогинекологии изучение сочетания злокачественных опухолей и беременности, возможностей сохранения фертильности [75, 76]. В области профилактического направления в онкогинекологии опубликовала ряд работ по первич-

ной профилактике рака шейки матки [77]. Под руководством Е.А. Ульрих защищено 5 кандидатских диссертаций. В качестве члена Совета Европейского общества гинекологической онкологии (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) она представляла Россию в период 2011–2015 гг., благодаря чему расширилось международное научное сотрудничество онкогинекологов России и стран Европы.

В составе современного коллектива онкогинекологов НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова в настоящее время работают 4 доктора медицинских наук: И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева, Е.В. Бахидзе, Е.А. Ульрих и 14 кандидатов медицинских наук: Н.Г. Шашкова, И.Е. Мешкова, Н.А. Микая, К.Д. Гусейнов, Н.Э. Бондарев, А.А. Сидорук, Е.А. Некрасова, О.Е. Лавринович, Д.И. Халимбекова, Т.В. Городнова, Х.Б. Котив, Ю.Н. Трифанов, О.А. Смирнова, З.Н. Ибрагимов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Серебров А.И. Оперативная онкогинекология. Л.: Медицина, 1965. 224 с. [Serebrov A.I. Surgical gynecologic oncology. Leningrad: Meditsina, 1965. 224 p. (In Russ.)].
2. Серебров А.И. Рак матки. Л., 1957. [Serebrov A.I. Uterine cancer. Leningrad, 1957. (In Russ.)].
3. Роговенко С.С. Рак влагалища. Л., 1954. 195 с. [Rogovenko S.S. Vaginal cancer. Leningrad, 1954. 195 p. (In Russ.)].
4. Роговенко С.С. Диагностика рака шейки матки. Л., 1957. 130 с. [Rogovenko S.S. Diagnosis of cervical cancer. Leningrad, 1957. 130 p. (In Russ.)].
5. Тобилевич В.П. Дальнейшие усовершенствования методики сочетанного лучевого лечения больных раком тела матки. Вопросы онкологии 1969;(3):27–33. [Tobilevich V.P. Further improvements of the method of combination radiotherapy for uterine cancer. *Voprosy onkologii = Problems In Oncology* 1969;(3):27–33. (In Russ.)].
6. Тобилевич В.П. Рак матки. М.: Медгиз, 1957. 32 с. [Tobilevich V.P. Uterine cancer. Moscow: Medgiz, 1957. 32 p. (In Russ.)].
7. Тобилевич В.П. Значение индивидуализации и стандартизации при рациональном лучевом лечении рака шейки матки. Вопросы онкологии 1964;(8):30–42. [Tobilevich V.P. Role of individualization and standardization in rational radiotherapy for cervical cancer. *Voprosy onkologii = Problems In Oncology* 1964;(8):30–42. (In Russ.)].
8. Тобилевич В.П., Бохман Я.В. Эволюция методов лечения больных раком шейки матки с регионарными метастазами. В кн.: Современные проблемы онкогинекологии. Л., 1971. С. 174–182. [Tobilevich V.P., Bokhman Ya.V. Evolution of treatment methods for cervical cancer with regional metastases. In: *Current problems in gynecologic oncology*. Leningrad, 1971. Pp. 174–182. (In Russ.)].
9. Тобилевич В.П., Симбирцева Л.П., Седова Т.И. Лучевая терапия в лечении местных рецидивов рака шейки матки. В кн.: Современные проблемы онкогинекологии. Л., 1973. С. 195–201. [Tobilevich V.P., Simbirseva L.P., Sedova T.I. Radiotherapy in the treatment of local recurrence of cervical cancer. In: *Current problems in gynecologic oncology*. Leningrad, 1973. Pp. 195–201. (In Russ.)].
10. Нечаева И.Д. Лечение опухолей яичников. Л.: Медицина, 1972. 265 с. [Nechaeva I.D. Treatment of ovarian tumors. Leningrad: Meditsina, 1972. 265 p. (In Russ.)].
11. Нечаева И.Д. Опухоли яичников: клиника, диагностика, лечение, профилактика. Л.: Медицина, 1976. 159 с. [Nechaeva I.D. Ovarian tumors: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention. Leningrad: Meditsina, 1976. 159 p. (In Russ.)].
12. Нечаева И.Д., Дильман В.М. Трофобластическая болезнь. Л.: Медицина, 1976. 155 с. [Nechaeva I.D., Dilman V.M. Trophoblastic disease. Leningrad: Meditsina, 1976. 155 p. (In Russ.)].
13. Бохман Я.В. Метастазы рака матки. Л.: Медицина, 1976. 160 с. [Bokhman Ya.V. Metastases from uterine cancer. Leningrad: Meditsina, 1976. 160 p. (In Russ.)].
14. Бохман Я.В. Клиника и лечение рака шейки матки. Кишинев: Штиинца, 1976. 234 с. [Bokhman Ya.V. Clinical manifestations and treatment of cervical cancer. Kishinev: Shtiintsa, 1976. 234 p. (In Russ.)].
15. Бохман Я.В. Объем хирургического вмешательства при раке тела матки. Вопросы онкологии 1964;(5):37–44. [Bokhman Ya.V. Volume of surgery in patients with uterine cancer. *Voprosy onkologii = Problems In Oncology* 1964;(5):37–44. (In Russ.)].
16. Бохман Я.В., Волкова А.Т., Беззубенко В.В. и др. Три вида хирургического вмешательства при раке тела матки. В кн.: Новые методы диагностики и лечения в онкогинекологии. Под ред. Я.В. Бохмана, А.И. Теличенаса. Вильнюс: Моксла, 1980. С. 59–64. [Bokhman Ya.V., Volkova A.T., Bezzubenko V.V. et al. Three types of surgery for uterine cancer. In: *New methods of diagnosis and treatment in gynecologic oncology*. Ed. by Ya.V. Bokhman, A.I. Telichenas. Vilnius: Moksla, 1980. Pp. 59–64. (In Russ.)].
17. Бохман Я.В., Григорьев Л.П. Модифицированная расширенная двухбригадная операция у больных раком вульвы. В кн.: Новые методы диагностики и лечения в онкогинекологии. Под ред. Я.В. Бохмана, А.И. Теличенаса. Вильнюс: Моксла, 1980. С. 64–74. [Bokhman Ya.V., Grigoryev L.P. Modified extended surgery for patients with vulvar cancer performed by a double team. In: *New methods of diagnosis and treatment in gynecologic oncology*. Ed. by Ya.V. Bokhman, A.I. Telichenas. Vilnius: Moksla, 1980. Pp. 64–74. (In Russ.)].
18. Дильман В.М. Старение, климакс и рак. Л.: Медицина, 1968. 378 с. [Dilman V.M. Aging, menopause, and cancer. Leningrad: Meditsina, 1968. 378 p. (In Russ.)].
19. Берштейн Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенол-стероидов у больных раком тела матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1967. 18 с. [Bershteyn L.M. Isolation of classical estrogens and total phenolsteroids in patients with endometrial cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Leningrad, 1967. 18 p. (In Russ.)].
20. Vishnevsky A.S., Bobrov J.F., Tzyrlina E.V., Dilman V.M. Hyperinsulinemia as a factor modifying sensitivity of endometrial carcinoma to hormonal influences. *Europ J Gynecol Oncol* 1993;14:127–30. (In Russ.)].
21. Бохман Я.В., Бонте Я., Вишневецкий А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. СПб.: Гиппократ, 1992. 163 с. [Bokhman Ya.V., Bonte Ya., Vishnevskiy A.S. et al. Hormone therapy for endometrial cancer. Saint Petersburg: Gippokrat, 1992. 163 p. (In Russ.)].
22. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца, 1972. 218 с. [Bokhman Ya.V. Uterine cancer. Kishinev: Shtiintsa, 1972. 218 p. (In Russ.)].
23. Emons G., Fleckenstein G., Hinney B. et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Rel Cancer* 2000;7:227–42.
24. Liu F.S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46(1):26–32.
25. Samarathai N., Hall K., Yeh I.T. Molecular profiling of endometrial malignancies. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:162363. DOI: 10.1155/2010/162363.
26. Bokhman Ya.V., Chepik O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol* 1985;20(2):139–55. DOI: 10.1016/0090-8258(85)90135-0.
27. Бохман Я.В., Пряничников В.А., Чепик О.Ф. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. М.: Медицина, 1979. 272 с. [Bokhman Ya.V., Pryanichnikov V.A., Chepik O.F. Comprehensive treatment for hyperplastic endometrial diseases and endometrial cancer. Moscow: Meditsina, 1979. 272 p. (In Russ.)].
28. Онкологические аспекты ановуляции. Под ред. проф. Я.В. Бохмана. Псков, 1980. 136 с. [Oncological aspects of anovulation. Ed. by Prof. Ya.V. Bokhman. Pskov, 1980. 136 p. (In Russ.)].
29. Бохман Я.В., Бахидзе Е.В., Максимов С.Я. Репродуктивная функция и рак. Проблемы репродукции 1995;(3):42–7. [Bokhman Ya.V., Bakhidze E.V., Maksimov S.Ya. Reproductive function and cancer. *Problemy reproduktivsii = Problems of Reproduction* 1995;(3):42–7. (In Russ.)].

30. Новые подходы к лечению гинекологического рака. Под ред. Я.В. Бохмана и др. СПб.: Гиппократ, 1993. 223 с. [New approaches to the treatment of gynecological cancer. Ed. by Ya.V. Bokhman et al. Saint Petersburg: Gippokrat, 1993. 223 p. (In Russ.).]
31. Bokhman Ya.V., Bakhidze E.V., Ourmancheeva A.F. Fertility, pregnancy and cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(Suppl 164):18–22.
32. Бохман Я.В., Вишневецкий А.С., Максимов С.Я. и др. Выявление солитарных и первично-множественных гормонозависимых опухолей в женской репродуктивной системе на основе селективного скрининга. Методические рекомендации. СПб., 1996. 15 с. [Bokhman Ya.V., Vishnevskiy A.S., Maksimov S.Ya. et al. Detection of solitary and multiple primary hormone-sensitive tumors in the female reproductive system based on selective screening. Methodical recommendation. Saint Petersburg, 1996. 15 p. (In Russ.).]
33. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазия органов репродуктивной системы. СПб.: НИИО им. проф. Н.Н. Петрова, 2001. 221 с. [Bokhman Ya.V., Rybin E.P. Polyneoplasia of the reproductive system. Saint Petersburg: N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 2001. 221 p. (In Russ.).]
34. Бохман Я.В., Урманчиева А.Ф., Бахидзе Е.В. и др. Экспериментальные и клинические аспекты сочетания злокачественных опухолей и беременности. *Вопросы онкологии* 1981;(11):108–10. [Bokhman Ya.V., Urmancheeva A.F., Bakhidze E.V. et al. Experimental and clinical aspects of malignant tumors in pregnancy. *Voprosy onkologii* = *Problems In Oncology* 1981;(11):108–10. (In Russ.).]
35. Бохман Я.В., Урманчиева А.Ф., Декстер Л.И. Рак шейки матки и беременность. Злокачественные опухоли и беременность. Л., 1981. С. 91–105. [Bokhman Ya.V., Urmancheeva A.F., Dekster L.I. Cervical cancer and pregnancy. *Malignant tumors and pregnancy*. Leningrad, 1981. Pp. 91–105. (In Russ.).]
36. Бохман Я.В., Урманчиева А.Ф., Бахидзе Е.В. Рак и беременность. В кн.: Клиническая онкология для семейного врача. Под ред. Н.П. Напалкова, Я.В. Бохмана, Ф.М. Гранова, М.Л. Гершановича. СПб.: Гиппократ, 1995. С. 136–146. [Bokhman Ya.V., Urmancheeva A.F., Bakhidze E.V. Cancer and pregnancy. In: *Clinical oncology for a family doctor*. Ed. by N.P. Napalkov, Ya.V. Bokhman, F.M. Granov, M.L. Gershanovich. Saint Petersburg: Gippokrat, 1995. Pp. 136–146. (In Russ.).]
37. Bokhman Ya.V., Urmancheeva A.F. Cervix uteri and pregnancy. *Eur J Gynaec Oncol* 1989;10(6):406–11.
38. Бохман Я.В., Урманчиева А.Ф. Саркомы матки. СПб.: Гиппократ, 1996. 128 с. [Bokhman Ya.V., Urmancheeva A.F. Uterine sarcomas. Saint Petersburg: Gippokrat, 1996. 128 p. (In Russ.).]
39. Бохман Я.В., Яковлева И.А., Зарецкий П.А. Саркомы женских гениталий. Тбилиси: Институт гематологии и переливания крови, 1982. 202 с. [Bokhman Ya.V., Yakovleva I.A., Zaretskiy P.A. Sarcoma of the female genital tract. Tbilisi: Institute of Hematology and Blood Transfusion, 1982. 202 p. (In Russ.).]
40. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1985. 304 с. [Bokhman Ya.V. Lectures on gynecological oncology. Leningrad: Meditsina, 1985. 304 p. (In Russ.).]
41. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с. [Bokhman Ya.V. Guideline on gynecologic oncology. Leningrad: Meditsina, 1989. 464 p. (In Russ.).]
42. Клиническая онкология для семейного врача. Под ред. акад. РАМН, проф. Н.П. Напалкова, действ. члена Нью-Йоркской академии наук, проф. Л.В. Бохмана, акад. РАТН, проф. А.М. Гранова, чл.-корр. РАЕН, проф. М.Л. Гершановича. СПб.: Гиппократ, 1995. 195 с. [Clinical oncology for a family doctor. Ed. by academician of Russian Academy of Medical Sciences Prof. N.P. Napalkov, member of New York Academy of Sciences Prof. L.V. Bokhman, academician of the Russian Academy of Technical Sciences Prof. A.M. Granov, corresponding member of Russian Academy of Natural Sciences Prof. M.L. Gershanovich. Saint Petersburg: Gippokrat, 1995. 195 p. (In Russ.).]
43. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. СПб.: Гиппократ, 1994. 152 с. [Maksimov S.Ya. Minimal endometrial cancer. Saint Petersburg: Gippokrat, 1994. 152 p. (In Russ.).]
44. Берлев И.В., Урманчиева А.Ф., Некрасова Е.А. и др. Лапароскопическая хирургия в лечении рака эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2017;13(3):73–81. [Berlev I.V., Urmancheeva A.F., Nekrasova E.A. et al. Laparoscopic surgery in the treatment of endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = *Tumors of female reproductive system* 2017;13(3):73–81. (In Russ.).]
45. Рак эндометрия. Под ред. И.В. Берлева, Л.М. Берштейна, А.Ф. Урманчиевой. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 260 с. [Endometrial cancer. Ed. by I.V. Berlev, L.M. Bershteyn, A.F. Urmancheeva. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017. 260 p. (In Russ.).]
46. Рак шейки матки. Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчиевой. СПб.: Эко-Вектор, 2018. 437 с. [Cervical cancer. Ed. by I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2018. 437 p. (In Russ.).]
47. Мкртчян Г.А. Оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции у больных раком шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2019. [Mkrtychyan G.A. Effectiveness of fluorescence sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences, 2019. (In Russ.).]
48. Ибрагимов З.Н. Оценка эффективности флуоресцентного метода в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2019. [Ibragimov Z.N. Effectiveness of fluorescence sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences, 2019. (In Russ.).]
49. Берлев И.В., Беляев А.М., Карачун А.М. и др. Циторедуктивные операции с перитонэктомией у больных раком яичников: технические аспекты и непосредственные результаты. *Вопросы онкологии* 2018;64(3):345–52. [Berlev I.V., Belyaev A.M., Karachun A.M. et al. Cytoreductive surgery with peritonectomy in patients with ovarian cancer: technical aspects and short-term outcomes. *Voprosy onkologii* = *Problems In Oncology* 2018;64(3):345–52. (In Russ.).]
50. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Кулигина Е.Ш. и др. Особенности рецидивирования распространенного *BRCA*-позитивного рака яичников. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):298–303. [Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kuligina E.Sh. et al. Characteristics of recurrent advanced *BRCA*-positive ovarian cancer. *Voprosy onkologii* = *Problems In Oncology* 2017;63(2):298–303. (In Russ.).]
51. Кутушева Г.Ф., Урманчиева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек. СПб.: ГИПП «Искусство России», 2001. 143 с. [Kutusheva G.F., Urmancheeva A.F. Tumors and tumor-like formations of the genital organs in girls. Saint Petersburg: GIPP "Iskusstvo Rossii", 2001. 143 p. (In Russ.).]
52. Урманчиева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). СПб.: Издательство Н-Л, 2012. 66 с. [Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrikh E.A. Ovarian tumors (clinical manifestations, diagnosis, and treatment). Saint Petersburg: Izdatelstvo N-L, 2012. 66 p. (In Russ.).]
53. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчиевой, К.П. Хансона. СПб.: Издательство Н-Л, 2004.

- 698 с. [Lectures on fundamental and clinical oncology. Ed. by V.M. Moiseenko, A.F. Urmancheeva, K.P. Khanson. Saint Petersburg: Izdatelstvo N-L, 2004. 698 p. (In Russ.)].
54. Практическая онкогинекология: избранные лекции. Под ред. А.Ф. Урманчевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2008. 400 с. [Practical gynecologic oncology: lectures. Ed. by A.F. Urmancheeva, S.A. Tyulyandin, V.M. Moiseenko. Saint Petersburg: Tsentr TOMM, 2008. 400 p. (In Russ.)].
 55. Бахидзе Е.В., Бохман Я.В., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Применение тималина в комплексном лечении больных раком тела матки. Вопросы онкологии 1985;31(8):56–60. [Bakhidze E.V., Bokhman Ya.V., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Thymalin in the combination treatment of patients with uterine cancer. *Voprosy onkologii = Problems In Oncology* 1985;31(8):56–60. (In Russ.)].
 56. Бахидзе Е.В., Волкова А.Т., Максимов С.Я. Лечение рака эндометрия с сохранением фертильности: анализ собственных и литературных данных. Журнал акушерства и женских болезней 2003;(4):32–7. [Bakhidze E.V., Volkova A.T., Maksimov S.Ya. Treatment of endometrial cancer with fertility preservation: analysis of own results and literary data. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2003;(4):32–7. (In Russ.)].
 57. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. СПб.: ДИЛЯ, 2004. 288 с. [Bakhidze E.V. Fertility, pregnancy, and gynecological cancer. Saint Petersburg: DILYA, 2004. 288 p. (In Russ.)].
 58. Бахидзе Е.В., Максимов С.Я., Волкова А.Т., Чепик О.Ф. Способ сохранения фертильности у больных минимальной высококодифференцированной аденокарциномой эндометрия репродуктивного возраста. Патент № 2218920 от 18.02.2002. [Bakhidze E.V., Maksimov S.Ya., Volkova A.T., Chepik O.F. Method for preserving fertility in patients of reproductive age with minimal well-differentiated endometrial adenocarcinoma. Patent No. 2218920 dated 18.02.2002. (In Russ.)].
 59. Патент № 2173541 «Способ лечения ранних форм злокачественных опухолей яичников» от 09.02.1999. [Patent No. 2173541 "Method of treatment of early malignant ovarian tumors" dated 09.02.1999. (In Russ.)].
 60. Бахидзе Е.В., Максимов С.Я., Чепик О.Ф. и др. Сохранение фертильности у больных начальным раком яичников. Методические рекомендации. СПб.: Издательство Н-Л, 2003. 16 с. [Bakhidze E.V., Maksimov S.Ya., Chepik O.F. et al. Fertility preservation in patients with early-stage ovarian cancer. Methodical recommendations. Saint Petersburg: Izdatelstvo N-L, 2003. 16 p. (In Russ.)].
 61. Бахидзе Е.В., Максимов С.Я., Берштейн Л.М. Возможности сохранения репродуктивной функции у онкогинекологических больных. Вестник репродуктивного здоровья 2008;(2):26–30. [Bakhidze E.V., Maksimov S.Ya., Bershteyn L.M. Possibilities of preserving reproductive function in patients with gynecological cancers. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya = Bulletin of Reproductive Health* 2008;(2):26–30. (In Russ.)].
 62. Бахидзе Е.В., Аршавская И.Л. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2012;3(51):34–40. [Bakhidze E.V., Arshavskaya I.L. Role of human papillomavirus in the diagnosis, monitoring, and prognosis of cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2012;3(51):34–40. (In Russ.)].
 63. Бахидзе Е.В., Архангельская П.А., Малек А.В. и др. Усовершенствование скрининга рака шейки матки с помощью определения мРНК в цитологических препаратах. Вопросы онкологии 2017;(6):855–61. [Bakhidze E.V., Arkhangel'skaya P.A., Malek A.V. et al. Improving cervical cancer screening by detecting mRNA in cytological smears. *Voprosy onkologii = Problems In Oncology* 2017;(6):855–61. (In Russ.)].
 64. Бахидзе Е.В., Архангельская П.А. Вторичная профилактика рака шейки матки. Скрининг. В кн.: Рак шейки матки. Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эко-Вектор, 2018. С. 40–68. [Bakhidze E.V., Arkhangel'skaya P.A. Secondary prevention of cervical cancer. Screening. In: *Cervical cancer*. Ed. by I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2018. Pp. 40–68. (In Russ.)].
 65. Бахидзе Е.В. Современные подходы к диагностике, лечению и прогнозу гранулезоклеточных опухолей яичников (анализ литературных данных и собственных исследований). Фарматека 2013;(17):22–5. [Bakhidze E.V. Current approaches to the diagnosis, treatment, and prognosis of granulocellular ovarian tumors (analysis of literature data and own results). *Farmateka = Pharmateka* 2013;(17):22–5. (In Russ.)].
 66. Урманчева А.Ф., Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. и др. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности). Вопросы онкологии 2002;48(6):679–83. [Urmancheeva A.F., Ulrikh E.A., Neyshtadt E.L. et al. Serous papillary endometrial cancer (clinical and morphological characteristics). *Voprosy onkologii = Problems In Oncology* 2002;48(6):679–83. (In Russ.)].
 67. Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. Редкие формы рака тела матки. Практическая онкология 2004;2(54):127–34. [Ulrikh E.A., Neyshtadt E.L. Rare forms of uterine cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2004;2(54):127–34. (In Russ.)].
 68. Халимбекова Д.И., Ульрих Е.А., Мацко Д.Е., Урманчева А.Ф. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак шейки матки. Вопросы онкологии 2013;59(2):111–5. [Khalimbekova D.I., Ulrikh E.A., Matsko D.E., Urmancheeva A.F. Cervical clear cell carcinoma. *Voprosy onkologii = Problems In Oncology* 2013;59(2):111–5. (In Russ.)].
 69. Халимбекова Д.И., Ульрих Е.А. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак женских половых органов (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал 2012;6(54):76–83. [Khalimbekova D.I., Ulrikh E.A. Clear cell carcinoma of the female genital organs (literature review). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2012;6(54):76–83. (In Russ.)].
 70. Ульрих Е.А. Особенности лечения сарком матки. Практическая онкология 2013;2(54):127–34. [Ulrikh E.A. Treatment of uterine sarcomas. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2013;2(54):127–34. (In Russ.)].
 71. Ульрих Е.А., Халимбекова Д.И., Урманчева А.Ф. и др. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак тела матки. Журнал акушерства и женских болезней 2012;61(5):85–91. [Ulrikh E.A., Khalimbekova D.I., Urmancheeva A.F. et al. Clear cell uterine cancer. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012;61(5):85–91. (In Russ.)].
 72. Папуниди М.Д., Ульрих Е.А. Рак маточной трубы. особенности диагностики и лечения (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал 2010;(4):67–70. [Papunidi M.D., Ulrikh E.A. Fallopian tube cancer. Diagnosis and treatment (literature review). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;(4):67–70. (In Russ.)].
 73. Урманчева А.Ф., Ульрих Е.А. Саркомы матки. Принципы лечения. Онкологический журнал 2010;1(13):14–9. [Urmancheeva A.F., Ulrikh E.A. Uterine sarcomas. Principles of treatment. *Onkologicheskii zhurnal = Journal of Oncology* 2010;1(13):14–9. (In Russ.)].
 74. Ульрих Е.А., Тамбиева З.А., Михеева О.И. и др. Качество жизни и его коррекция у пациенток после

- радикального лечения по поводу рака тела и шейки матки. Вестник репродуктивного здоровья 2011;(1):41–51. [Ulrikh E.A., Tambieva Z.A., Mikheeva O.I. et al. Quality of life and its correction in patients after radical treatment for uterine and cervical cancer. Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya = Bulletin of Reproductive Health 2011;(1):41–51. (In Russ.)].
75. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Микроинвазивный рак шейки матки. Журнал акушерства и женских болезней 2012;62(2):65–71. [Ulrikh E.A., Urmanceeva A.F. Microinvasive cervical cancer. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2012;62(2):65–71. (In Russ.)].
76. Онкофертильность: опухоли репродуктивных органов и беременность. Под ред. Е.А. Ульрих, Т.Ю. Семиглазовой. СПб.: Издательство ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 2017. 62 с. [Oncofertility: tumors of the reproductive organs and pregnancy. Ed. by E.A. Ulrikh, T.Yu. Semiglazova. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 2017. 62 p. (In Russ.)].
77. Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Проблемы вакцинопрофилактики рака шейки матки. Практическая онкология 2009;10(2):62–70. [Kutusheva G.F., Ulrikh E.A., Urmanceeva A.F. Problems associated with vaccination against cervical cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2009;10(2):62–70. (In Russ.)].

Вклад авторов

Е.В. Бахидзе, А.Ф. Урманчеева: написание текста рукописи;
А.М. Беляев, И.В. Берлев: научное редактирование рукописи;
Е.А. Ульрих: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Bakhidze, A.F. Urmanceeva: article writing;
A.M. Belyaev, I.V. Berlev: scientific editing of the article;
E.A. Ulrikh: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

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.

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: <http://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 (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «А», «Б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.