

ISSN 0507-3758 (Print)
ISSN 2949-4915 (Online)

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1955 ГОДА

3 – 2024

TOM 70 VOL. 70

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

3
ТОМ 70
2024

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА

Научно-практический журнал «Вопросы онкологии» – официальное рецензируемое издание ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Журнал посвящен изучению злокачественных новообразований и борьбе с ними.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России (категория К1), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, РИНЦ, «Белый список» научных журналов, SCOPUS

Журнал в «Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)



УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

БЕЛЯЕВ А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5580-4821

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Семиглазова Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4305-6691

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Арсеньев А.И., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Артемяева А.С., к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Багненко С.С., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Новик А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Новиков С.Н., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7185-1967

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Д.А., акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО, (Баку, Азербайджан), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Анисимов В.Н., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3683-861X

Берштейн Л.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5112

Важенин А.В., акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ, (Челябинск, Россия), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Кайдарова Д.Р., акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОИР, (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Канаев С.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Кармазановский Г.Г., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-9357-0998

Кудайбергенова И.О., д.м.н., проф., КГМА имени И. К. Ахунбаева, (Бишкек, Кыргызская Республика), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Лазарев А.Ф., д.м.н., проф., АГМУ, (Барнаул, Россия), orcid.org/0000-0003-1080-5294

Лемехов В.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/

Манукян Н.В., проф., НЦО имени В.А. Фанарджяна, (Ереван, Республика Армения)

Мерабшвили В.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., РСНПМЦОИР, (Ташкент, Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Поляков С.Л., д.м.н., проф., РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, (г. Лесной, Республика Беларусь), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Семиглазов В.Ф., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Урманчиева А.Ф., д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Хасанов Р.Ш., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., КГМА – филиал РМАНПО, (Казань, Россия), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Хусейнов З.Х., д.м.н., проф., РОНЦ, (Душанбе, Республика Таджикистан), orcid.org/0000-0001-8956-7895

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ашрафян Л.А., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-6396-4948

Багненко С.Ф., акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Балдуева И.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Барчук А.А., к.м.н., ЕУСПб, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Берлев И.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6937-2740

Бусько Е.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Владимирова Л.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-4822-5044

FOUNDER

The FSBI «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of MoH of Russia

EDITOR-IN-CHIEF

BELYAEV A.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5580-4821

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazova T.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4305-6691

SCIENTIFIC EDITORS

Arseniev A.I., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Artemyeva A.S., PhD Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Bagnenko S.S., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Novik A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Novikov S.N., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7185-1967

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev D.A., Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO, (Baku, Azerbaijan), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Anisimov V.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3683-861X

Berstein L.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5112

Vazhenin A.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU, (Chelyabinsk, Russia), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Kaidarova D.R., Acad. of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology, (Almaty, Kazakhstan), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Kanaev S.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Karmazanovsky G.G., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Surgery named after A. Vishnevsky, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-9357-0998

Kudaibergenova I.O., DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KSMU, (Bishkek, Kyrgyzstan), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Lazarev A.F., DSc Med., Prof., ASMU, (Barnaul, Russia), orcid.org/0000-0003-1080-5294

Lemekhov V.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg)

Manukyan N.V., Prof., NCO named after V.A. Fanariyan, (Yerevan, Armenia)

Merabishvili V.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Polatova D.Sh., DSc Med., Prof., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, (Tashkent, Uzbekistan), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Polyakov S.L., DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov NCC of Belarus, (Lesnoy, Republic of Belarus), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Trofimova T.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Uрманчиева А.Ф., DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Khasanov R.Sh., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., KSMU, (Kazan, Russia), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Huseinzoda Z.H., DSc Med., NCRC, (Dushanbe, Tajikistan), orcid.org/0000-0001-8956-7895

EDITORIAL BOARD

Ashrafyan L.A., Acad. of the RAS, DSc Med., Prof., NMRC OGP named after V.I. Kulakov, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-6396-4948

Bagnenko S.F., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Baldueva I.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Barчук А.А., PhD Med., EUSP, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Berlev I.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6937-2740

Busko E.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Vladimirova L.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don), orcid.org/0000-0002-4822-5044

- Гафтон Г.И.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3172-2201
- Горошинская И.А.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0001-6265-8500
- Гранов Д.А.**, акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52
- Дженкова Е.А.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-3561-098X
- Иванов А.М.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8899-7524
- Иванов С.А.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии, (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032
- Имянитов Е.Н.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891
- Каприн А.Д.**, акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415
- Карачун А.М.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229
- Кит О.И.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108
- Комаров Ю.И.**, к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451
- Крживицкий П.И.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348
- Криворотко П.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159
- Кулева С.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498
- Левченко Е.В.**, чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515
- Литвяков Н.В.**, д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ, (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-0714-8927
- Малек А.В.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292
- Моисеенко В.М.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617
- Омельяновский В.В.**, д.м.н., проф., ЦЭКМП, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-1581-0703
- Орлова Р.В.**, д.м.н., проф., СПбГУ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458
- Петров С.Б.**, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427
- Полторацкий А.Н.**, к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7650-1122
- Прохоров Г.Г.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961
- Раджабова З.А.-Г.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497
- Ратников В.А.**, д.м.н., проф., СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408
- Решетов И.В.**, акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278
- Рубцова Н.А.**, д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338
- Семиглазов В.В.**, д.м.н. доцент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221
- Солодкий В.А.**, акад. РАН, проф., РНЦРП, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452
- Стилиди И.С.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493
- Топузов Э.Э.**, д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128
- Ульрих Е.А.**, д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812
- Филатова Л.В.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0728-4582
- Хатьков И.Е.**, акад. РАН, д.м.н., проф., МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-3107-3731
- Чойзонов Е.Л.**, акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ, (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-3651-0665
- Шавловский М.М.**, д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2119-476X
- Шихлярова А.И.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-2943-7655
- Gafton G.I.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3172-2201
- Goroshinskaya I.A.**, DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0001-6265-8500
- Granov D.A.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8746-84-52
- Dzhenkova E.A.** DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0002-3561-098X
- Ivanov A.M.** Corr. Member of the RAS, DSc Med., SRI HPB, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8899-7524
- Ivanov S.A.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC, (Obninsk, Russia), orcid.org/0000-0001-7689-6032
- Imyanitov E.N.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4529-7891
- Kaprin A.D.**, Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8784-8415
- Karachun A.M.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229
- Kit O.I.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108
- Komarov Yu.I.**, PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451
- Krzhivitskiy P.I.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348
- Krivorotko P.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159
- Kuleva S.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498
- Levchenko E.V.**, Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515
- Litviakov N.V.**, DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC, (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-0714-8927
- Malek A.V.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292
- Moiseenko V.M.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617
- Omelyanovskiy V.V.**, DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703
- Orlova R.V.**, DSc Med., Prof., SPBU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4447-9458
- Petrov S.B.**, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427
- Poltoratsky A.N.** PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7650-1122
- Prokhorov G.G.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961
- Radzhabova Z.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497
- Ratnikov V.A.**, DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after L.G. Sokolov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-9645-8408
- Reshetov I.V.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0909-6278
- Rubtsova N.A.**, DSc Med., P.A. Herzen MORC, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8378-4338
- Semiglazov V.V.**, DSc Med., Assoc. Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8825-5221
- Solodkiy V.A.**, Acad. of RAS, Prof., RSCRR, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-1641-6452
- Stiliidi I.S.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493
- Topuzov E.E.**, DSc Med., Prof., St. Petersburg City Oncology Hospital, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1700-1128
- Ulrikh E.A.**, DSc Med., Prof., Almazov NMRC, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2701-8812
- Filatova L.V.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0728-4582
- Khatkov I.E.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., A.S. Loginov MCSC, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-3107-3731
- Choyzonzonov E.L.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC, (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665
- Shavlovsky M.M.**, DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X
- Shikhlyarova A.I.**, DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ; индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science; SCOPUS

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.
Журнал выходит 6 раз в год
Рассылается по подписке
Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» – 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:
<http://voprosyonkologii.ru>
Адрес редакции: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Электронный адрес журнала:
journal@voprosyonkologii.ru
Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»
Тел./факс (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru
Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова
Переводчик А.Ю. Токарева
Корректор А.С. Комарова

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала <https://voprosyonkologii.ru>. Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Все права защищены.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 629. Тираж 110 экз.
Подписано в печать: 30.06.2024
Дата выхода в свет: 01.07.2024

Отпечатано в ООО «ЛАДОГА ПРИНТ»,
СПб., ул. Александра Матросова, 8к1, 248

© АННМО «Вопросы онкологии»

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation; indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science; SCOPUS

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications
The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011
The magazine is published six times a year
Distribution by subscription
The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website
<http://voprosyonkologii.ru>
Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street
E-mail: journal@voprosyonkologii.ru
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»
Tel./Fax (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru
Publisher office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova
Translator A.Yu. Tokareva
Proofreader A.S. Komarova

The scientific journal "Voprosy Onkologii" peer-reviews all materials submitted to the editorial office that correspond to its subject matter for the purpose of expert evaluation. Manuscripts prepared in accordance with the requirements published in the journal and on the journal's website <https://voprosyonkologii.ru/> are accepted for review. The views expressed by the authors in published articles do not necessarily reflect the views of the editorial board. All rights reserved.
Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.
Advertisers are responsible for the content of their advertisements.

Serial number: 629. The circulation is 110 copies
Signed to print: 30.06.2024
Published by: 01.07.2024

Printed in «LADOGA PRINT»,
St. Petersburg, 8k1, Alexander Matrosov street, 248

© ANSMO «Questions of Oncology»

**ВЫПУСК № 3-2024 ГОДА ПОЛНОСТЬЮ ПОСВЯЩЕН ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
И БОРЬБЕ С НИМИ**

ОБЗОРЫ	REVIEWS
<i>Жаров А.В., Слащева М.В.</i> Лимфаденэктомия у больных с ранними формами рака вульвы	404 <i>Zharov AV, Slashcheva MV</i> Lymphadenectomy in patients with early stage vulvar cancer
<i>Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Кудряшова Т.И., Крутов А.А., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Ткаченко Е.В., Караваяева Т.А., Семиглазов В.В., Каспаров Б.С., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф.</i> Поздние осложнения проведенной химиотерапии и гормонотерапии при лечении рака молочной железы: общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия, индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания (Часть 1)	411 <i>Semiglazova TYu, Ponasenko OI, Lyaschenko VA, Abdullaeva ShR, Kudriashova TI, Krutov AA, Brish NA, Alekseeva YuV, Tkachenko EV, Karavaeva TA, Semiglazov VV, Kasparov BS, Krivorotko PV, Semiglazov VF</i> Late complications of chemotherapy and hormone therapy in the treatment of breast cancer: general weakness, cognitive impairment, peripheral neuropathy, treatment-induced myeloproliferative diseases (Part 1)
<i>Мнихович М.В., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А.</i> Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как мишень иммунотерапии при раке молочной железы	424 <i>Mnikhovich MV, Borisov DA, Timofeev RG, Agafonova YuS, Erofeeva LM, Bezuglova TV, Shiripenko IA</i> Tumor-infiltrating lymphocytes as a target for immunotherapy in breast cancer
<i>Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Сатышев О.В., Измайлов А.А., Кудлай Д.А., Имянитов Е.Н.</i> Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа	433 <i>Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Nasretidinov AF, Sultanbaeva NI, Musin SI, Menshikov KV, Sultanbaev MV, Satyshev OV, Izmailov AA, Kudlay DA, Imyanitov EN</i> Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors
<i>Далгатова П.О., Зикирходжаев А.Д., Грушина Т.И., Моцурова М.В., Найдина К.А., Тимошкин В.О.</i> Использование ботулинического токсина типа А для лечения анимационной деформации после одномоментных реконструктивных операций на молочной железе	440 <i>Dalgatova PO, Zikiryakhodzhaev AD, Grushina TI, Moshurova MV, Naidina KA, Timoshkin VO</i> The use of botulinum toxin type A for the treatment of animation deformity after simultaneous breast reconstruction
СТАТИСТИКА	STATISTICS
<i>Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Бусько Е.А.</i> Возрастные особенности распространенности, ранней диагностики и выживаемости больных раком молочной железы (клинико-популяционное исследование)	450 <i>Merabishvili VM, Semiglazov VF, Busko EA</i> Age-related features of the prevalence, early diagnosis and survival of breast cancer patients (clinical and population-based study)
<i>Агаева А.В., Валькова Л.Е., Заярная М.А., Потехина Е.Ф., Богданов Д.В., Имянитов Е.Н., Вальков М.Ю.</i> Прогностическое значение отдельных иммуногистохимических маркеров при раке молочной железы: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского регистра рака	460 <i>Agueva AV, Valkova LE, Zayarnaya MA, Potekhina EF, Bogdanov DV, Imyanitov EN, Valkov MYu</i> Prognostic value of individual immunohistochemical markers in breast cancer: a detailed epidemiological analysis based on data from the Arkhangelsk Cancer Registry
<i>Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В.</i> Рак шейки матки: сравнительное исследование заболеваемости, смертности и выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации и в странах Северной Европы	470 <i>Merabishvili VM, Bakhidze EV, Urmancheeva AF, Berlev IV</i> Cervical cancer: A comparative study of incidence, mortality and survival in the Northwestern Federal District of the Russian Federation and the countries of Northern Europe

Жуйкова Л.Д., Чойнзоннов Е.Л., Ананина О.А.,
Кононова Г.А., Кондрашина Ю.Д., Пикалова Л.В.,
Лунева Е.Е., Жуйкова А.С.

Картографический анализ заболеваемости
злокачественными новообразованиями населения
региона Сибири и Дальнего Востока
в 1993–2022 гг.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

Корытов О.В., Корытова Л.И., Станжевский А.А.,
Школьник М.И., Сокурено В.П., Прохоров Д.Г.

Диагностика лучевых повреждений мочевого
пузыря с помощью ПЭТ-КТ в эксперименте

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

Табагуа Т.Т., Левченко В.Е., Мортада В.В.,
Песоцкий Р.С., Амиров Н.С., Емельянов А.С.,
Мортада М.М., Крживицкий П.И.,
Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В.

Роль обратного лимфогенного картирования при
проведении процедуры биопсии сигнальных
лимфатических узлов у больных раком молочной
железы

Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В.,
Магдалянова М.И., Петкау В.В.

Эффективность методов лучевой диагностики и
нейронных сетей в оценке ответа рака молочной
железы на неoadъювантное лечение агрессивных
молекулярных подтипов

Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Новиков С.Н.,
Амиров Н.С., Левченко В.Е., Песоцкий Р.С.,
Мортада В.В., Емельянов А.С., Жильцова Е.К.,
Семиглазов В.В., Крживицкий П.И.,
Артемьева А.С., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов при
раке молочной железы. Опыт НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова

Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д.
Рецидивы рака молочной железы после подкожных/
кожесохраняющих мастэктомий с реконструкцией при
I-II стадии

Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю.,
Артемьева А.С., Загоруйко В.А., Кудряшова Т.И.,
Понасенко О.И., Каспаров Б.С., Филатова Л.В.,
Семиглазов В.В., Криворотко П.В.,
Семиглазов В.Ф.

Предиктивная роль TILs при платиносодержащей
неoadъювантной химиотерапии у больных трижды-
негативным раком молочной железы

Баллюзек М.Ф., Кузин С.О., Хайманова Д.Г.,
Шолохов Г.В.

Характеристика сердечно-сосудистых
нежелательных явлений на фоне терапии
ингибиторами иммунных контрольных точек.
Результат работы междисциплинарной команды

481 *Zhuikova LD, Choynzonov EL, Ananina OA,
Kononova GA, Kondrashina YD, Pikalova LV,
Luneva EE, Zhuikova AS*

Cartographic analysis of malignant neoplasms
incidence in the population of the Siberia
and the Russian Far East in 1993–2022

ORIGINAL ARTICLES
Experimental research

493 *Korytov OV, Korytova LI, Stanzhevsky AA,
Shkolnik MI, Sokurenko VP, Prokhorov DG*

Diagnostic of radiation induced cystitis by PET-CT
Experimental study

ORIGINAL ARTICLES
Clinical research

499 *Tabagua TT, Levchenko VE, Mortada VV,
Pesotsky RS, Amirov NS, Emelyanov AS,
Mortada MM, Krzhivitskiy PI, Semiglazov VF,
Krivorotko PV*

The role of axillary reverse mapping during sentinel
lymph node biopsy in breast cancer patients

506 *Shevchenko SA, Rozhkova NI, Dorofeev AV,
Magdsalyanova MI, Petkau VV*

Efficacy of radiodiagnostic and neural network
networks in assessing breast cancer response to
neoadjuvant treatment of aggressive molecular
subtypes

516 *Krivorotko PV, Tabagua TT, Novikov SN,
Amirov NS, Levchenko VE, Pesotsky RS,
Mortada VV, Emelyanov AS, Zhiltsova EK,
Semiglazov VV, Krzhivitskiy PI, Artemyeva AS,
Donskih RV, Semiglazov VF*

Safety evaluation of sentinel lymph node biopsy in
patients with clinically node-negative breast cancer
Experience of N.N. Petrov NMRC of Oncology

526 *Rasskazova EA, Zikiryakhodjaev AD, Kaprin AD*
Recurrence of breast cancer after subcutaneous/skin-
sparing mastectomy with reconstruction at stage I-II

533 *Abdullaeva ShR, Semiglazova TYu,
Artemyeva AS, Zagoruiko VA, Kudriashova TI,
Ponassenko OI, Kasparov BS, Filatova LV,
Semiglazov VV, Krivorotko PV, Semiglazov VF*

Predictive role of TILs in platinum-based neoadjuvant
chemotherapy for triple-negative breast cancer

541 *Ballyuzek MF, Kuzin SO, Khaimanova DG,
Sholokhov GV*

The characteristics of cardiovascular adverse events
in therapy with immune checkpoint inhibitors:
the result of work of the multi-disciplinary team

<p><i>Соколенко А.П., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Берлев И.В., Имянитов Е.Н.</i> Тип мутаций <i>TP53</i> и длительность бесплатинового интервала у пациенток с серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности</p>	550	<p><i>Sokolenko AP, Gorodnova TV, Kotiv KhB, Berlev IV, Imyanitov EN</i> <i>TP53</i> mutation type and platinum-free interval in patients with high-grade serous ovarian cancer</p>
ДИСКУССИИ		DISCUSSIONS
<p><i>Паньшин Г.А., Титова В.А.</i> Возможно ли и нужно ли не применять брахитерапию при радиотерапевтическом лечении больных местнораспространенным раком шейки матки?</p>	557	<p><i>Panshin GA, Titova VA</i> Is it possible and necessary to avoid using brachytherapy when giving radiation therapy for locally advanced cervical cancer?</p>
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ		PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS
<p><i>Мухсинзода Н.А., Баротова Б.У., Киёбекова Г.А., Турсунов Р.А.</i> Первый опыт тестирования на вирус папилломы человека в Республике Таджикистан</p>	564	<p><i>Muhsinzoda NA, Barotova BU, Kiyobekova GA, Tursunov RA</i> The first experience of testing for human papillomavirus in the Republic of Tajikistan</p>
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CLINICAL CASE
<p><i>Бабоева Н.А., Карселадзе А.И., Суркова В.С., Бурменская О.В., Редькина Н.А., Асатурова А.В., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А.</i> Опухоли матки, гистологически схожие с овариальными новообразованиями полового тяжа: обзор литературы и обсуждение тактики ведения пациенток</p>	569	<p><i>Babaeva NA, Karseladze AI, Surkova VS, Burmenskaya OV, Redkina NA, Asaturova AV, Aleshikova OI, Ashrafyan LA</i> Uterine tumors histologically resembling ovarian sex cord neoplasms: literature review and discussion of patient management</p>
<p><i>Анисеня И.И., Чернышова А.Л., Черняков А.А.</i> Опухоли костей таза и беременность: клинические случаи успешно реализованной беременности и родов после радикального хирургического лечения</p>	579	<p><i>Anisenya II, Chernyshova AL, Chernyakov AA</i> Pelvic bone tumors and pregnancy: clinical cases of successful pregnancy and delivery after radical surgical treatment</p>
ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ		HISTORY OF ONCOLOGY
<p><i>Багненко С.С., Буровик И.А., Семенов И.И., Бусько Е.А., Чёрная А.В., Костромина Е.В., Зайцев А.Н., Кадырлеев Р.А., Зорин Я.П.</i> Развитие лучевой диагностики в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается профессору А.Г. Веснину</p>	585	<p><i>Bagnenko SS, Burovik IA, Semenov II, Busko EA, Chernaya AV, Kostromina EV, Zaytsev AN, Kadyrleev RA, Zorin YP</i> Development of radiation therapy at the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology Dedicated to Professor AG Vesnin</p>



© А.В. Жаров^{1,2}, М.В. Слащева¹

Лимфаденэктомия у больных с ранними формами рака вульвы

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

© *Alexandr V. Zharov^{1,2}, Marina V. Slashcheva¹*

Lymphadenectomy in Patients with Early Stage Vulvar Cancer

¹FSBEI HE Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, the Russian Federation

²SBHI Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, the Russian Federation

Рак вульвы (РВ) занимает четвертое место в структуре онкогинекологической заболеваемости и относится к редким злокачественным опухолям. Его редкость обуславливает невозможность проведения крупных рандомизированных исследований и большинство публикаций основано на ретроспективном анализе небольшого количества наблюдений. Следствием этого долгие годы стандартом хирургического лечения была вульвэктомия и двухсторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия (ПБЛ) даже при ранних стадиях заболевания. Но большое количество осложнений заставило искать критерии раннего РВ, при котором можно отказаться ПБЛ без ущерба для выживаемости. В обзорной статье прослеживается эволюция взглядов на хирургическое лечение больных РВ на лимфатическом коллекторе более чем за 150 лет изучения проблемы. Это период от эмпирического удаления единичных увеличенных лимфатических узлов (ЛУ), до разработки методики удаления и исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Представлены результаты последних крупных международных проспективных многоцентровых исследований по возможности отказа от ПБЛ после исследования СЛУ. Определены возможности комбинированного лечения при микрометастазах в СЛУ и представлены планы дальнейшего исследования при наличии в СЛУ макрометастазов.

Ключевые слова: рак вульвы; сторожевые лимфатические узлы; пахово-бедренная лимфаденэктомия; обзор

Для цитирования: Жаров А.В., Слащева М.В. Лимфаденэктомия у больных с ранними формами рака вульвы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 404-410.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-404-410

✉ Контакты: Жаров Александр Владимирович, zharov.1966@yandex.ru

Введение

РВ является редким злокачественным новообразованием, на долю которого приходится 2–5 % случаев рака женских половых органов, а уровень заболеваемости составляет 2,5 новых случая на 100 тыс. женщин в год [1, 2]. Плоскоклеточный рак является наиболее часто

Vulvar cancer (VC) is a rare malignancy that ranks fourth in gynaecological cancer incidence. Due to its rarity, it is impossible to conduct large randomized trials and most publications are based on retrospective analysis of a small number of observations. As a result, for many years the standard of surgical treatment was vulvectomy and bilateral inguinal-femoral lymphadenectomy (IFL), even in the early stages of the disease. However, the high number of complications forced the search for criteria for early VC where IFL could be abandoned without compromising survival. This review article traces the evolution of views on the surgical treatment of VC patients and on the lymphatic collector over more than 150 years of study of the problem. This is the period from the empirical removal of individual enlarged lymph nodes (LNs) to the development of a technique for dissecting and examining sentinel lymph nodes (SLNs). The results of recent large international prospective multicenter studies on the feasibility of abandoning IFL after SLN examination are presented. The possibilities of combined treatment for micrometastases in SLNs are identified and plans for further research in the case of macrometastases in SLNs are presented.

Keywords: vulvar cancer; sentinel lymph nodes; inguinal-femoral lymphadenectomy; review

For Citation: Alexandr V. Zharov, Marina V. Slashcheva. Lymphadenectomy in patients with early stage vulvar cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 404-410. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-404-410

встречающейся злокачественной опухолью вульвы и исторически рассматривался как заболевание пожилых женщин, возникающее на фоне склерозирующего лишая. В настоящий момент он относится к патогенетическому варианту, не связанному с ВПЧ инфекцией, и на него приходится до 60 % случаев РВ. Однако в последнее время рост числа инфекций, вызванных вирусом

папилломы человека (ВПЧ), привел к увеличению частоты ВПЧ-ассоциированного РВ у молодых женщин и является причиной 40 % всех плоскоклеточных карцином вульвы [1, 2].

В большей части западных стран прогноз заболевания у больных РВ оставался неизменным в течение последних четырех десятилетий или улучшился до клинически незначимой величины. Имеются публикации, показывающие даже снижение выживаемости с течением времени. Эта неутешительная ситуация объясняется редкостью патологии, следствием чего являются: трудности с набором пациенток для участия в клинических исследованиях; отсутствие специальных методов скрининга; неспособность систем здравоохранения клиническому выявлению РВ на более ранней стадии; отсутствие эффективного взаимодействия между первичными / вторичными медицинскими учреждениями и специализированными третичными центрами [3].

Наиболее важным прогностическим фактором при РВ является метастазирование в ЛУ. А количество пораженных ЛУ и характер их поражения (размер, экстракапсулярный рост) существенно влияют на прогноз заболевания [4–6].

В последние годы за счёт улучшения диагностики увеличивается количество больных с ранними стадиями заболевания. Ранняя стадия РВ включает опухоли со следующими параметрами: размером опухоли ≤ 4 см, инвазией стромы ≤ 1 мм, клинические данные за метастатическое поражение ЛУ отсутствуют [7]. Но и при таких характеристиках опухоли в литературе описываются рецидивы в регионарном лимфатическом коллекторе. Такой рецидив связан с очень высокими показателями смертности, несмотря на использование комбинированного и комплексного лечения, поэтому соответствующее первичное лечение пахово-бедренной области является единственным наиболее важным фактором снижения смертности от раннего РВ [8, 9].

Исторические аспекты хирургического лечения больных РВ на регионарном лимфатическом коллекторе

Анализ немногочисленных публикаций, которые посвящены проблеме РВ и периодически стали появляться со второй половины XIX в., выявил следующие закономерности. Опубликованные случаи того времени были единичные и носили описательный характер. Но даже небольшое количество наблюдений на тот момент позволило выявить важные закономерности, которые легли в основу дальнейших научных разработок и актуальны в наше время. Так, в работе

L. Fileux (1902), которая подводит итог первому опыту хирургического лечения больных РВ, в выводах указано:

1) Для успешного лечения больных РВ необходима операция, которая должна быть выполнена как можно раньше с широким иссечением опухоли.

2) Особое внимание должно быть уделено регионарным ЛУ, которые при первичном обращении уже поражены у каждой второй пациентки.

3) Не все увеличенные ЛУ обязательно являются метастатическими. И наоборот, ЛУ, которые кажутся неизменёнными, могут быть с наличием микрометастазов.

4) Одновременное удаление РВ и ЛУ должно снизить вероятность рецидива [10].

К сожалению, при широком местном иссечении первичного очага и вылуцивании или иссечении паховых ЛУ, вмешательства, которые выполняли хирурги того времени, надеяться на высокие результаты лечения не приходилось. И у абсолютного большинства больных возникали рецидивы, от которых они и погибали. В России А.П. Губарев (1910) выполнял подобные операции и отмечал большое число рецидивов заболевания, особенно при локализации опухоли в области клитора. Для предупреждения рецидивов после хирургического лечения он предлагал после заживления раны выполнять иссечение послеоперационных рубцов, отступая от них 3–5 мм [11].

Началом следующего этапа хирургического лечения была разработка, обоснование и описание в начале XX в. французским учёным А. Basset (1912) радикальной расширенной операции при РВ. Он предложил удалять вульву единым блоком с пахово-бедренными ЛУ и дополнять подвздошной лимфаденэктомией, но операции он проводил только на трупах [12]. Основываясь на результатах его работы, методика операции усовершенствовалась в двух направлениях. F.J. Taussig (1940) и S. Way (1948) отдавали предпочтение одноблочной операции [13, 14]. W. Stoeckel (1930) и J.A. Brown (1948) предпочитали выполнять хирургическое вмешательство из трёх отдельных разрезов [15, 16]. Лучшие отдалённые результаты лечения при большем количестве наблюдений были достигнуты при одноблочных операциях. Результаты пятилетней выживаемости составляли 58–74 % [17]. Однако отмечалось большое количество послеоперационных осложнений: ранних — нагноительного характера, поздних — в виде лимфедемы нижних конечностей. Послеоперационная летальность достигала 10–16 % [14, 17].

Для уменьшения частоты послеоперационных осложнений больных стали чаще опери-

ровать из трёх отдельных разрезов. Операции на первичном очаге нередко сокращались до резекций вульвы, а на регионарном лимфатическом коллекторе — до поверхностной паховой лимфаденэктомии (ППЛ), когда удалялись только паховые и не затрагивались бедренные ЛУ [18–20]. В этот период появляется много работ, посвящённых хирургическому и комбинированному лечению больных РВ, где предлагались различные модификации операций, в т. ч. и на лимфатических путях. Но результаты лечения существенно отличались у разных авторов. Это было связано с отсутствием научно обоснованных стандартов лечения, т. к. редкость патологии не давала возможности провести проспективные рандомизированные исследования. Редкостью патологии объясняется и невозможность накопления опыта хирургом для оптимального выбора объёма хирургического лечения и его мастерского исполнения. S. Way ещё в 1948 г. акцентировал внимание на этой проблеме и указывал на пути к её решению. «Решение такой проблемы — это концентрация хирургического лечения больных РВ в руках немногих. Это конечно означает, что ряду хирургов придется отказаться от лечения этих случаев. Какое может быть утешение для профессиональной гордости за то, что проводится нерадикальная операция с плохими результатами лечения. В интересах пациенток было бы лучше всего отправлять их специалистам, у которых есть возможности, желание и знания для решения их проблемы» [14].

Уже более 70 лет в литературе ведётся дискуссия о целесообразности ППЛ. Первые результаты такой операции представлены S. Way (1948). После односторонней ППЛ пятилетняя выживаемость составила 23 % после двухсторонней — 21 % наблюдений. При вовлечении поверхностных ЛУ результаты были плохими, все пациентки умерли до 5 лет. Автор уже в то время высказывал большие сомнения по поводу целесообразности такого объёма операции [14]. Спустя большой промежуток времени, на основании полученных своих результатов и результатов, опубликованных в литературе, другие авторы рекомендовали удалять как паховые, так и бедренные ЛУ, т. к. удаление только паховых ассоциировалось с более высокой частотой рецидива в паховой области [21]. Рецидив в паховой области у пациенток, у которых были негативные ЛУ при ППЛ, встречается редко, но, когда это происходит, прогноз очень плохой [22]. У нас в стране Я.В. Бохман (1986) поставил точку, указав, что такая операция недопустима «Нерадикальные операции (частичное иссечение органа, удаление только поверхностных паховых лимфатических узлов) несовместимы с

принципами радикальности и абластики.» [23]. Но, несмотря на это, до сих пор некоторыми хирургами выполняется поверхностная паховая лимфаденэктомия.

В одной из последних работ, оценивающих эффективность ППЛ, делается верный вывод, что изолированная диссекция паховых ЛУ связана с более высокой частотой рецидива, поэтому необходимо удалять как паховые, так и бедренные ЛУ. Но при этом авторы отметили, что рецидив в паховой области происходил при опухолях, имевших размер более 3 см или глубину инвазии более 5 мм [24]. Вряд ли опухоли с такими параметрами можно назвать ранними. Так, в другой работе было отмечено, что при опухолях до 2 см в диаметре метастазы в ЛУ были обнаружены в 12,3 %, из них у 14,3 % они выявлялись уже до операции при пальпации и методиками лучевой визуализации, а у 85,7 % были установлены только на основании морфологического исследования удалённых ЛУ. При опухолях от 3 до 4 см метастазы в регионарных ЛУ выявлены у каждой второй пациентки, причём в 57,2 % — при клиническом обследовании до операции и в 42,8 % — как находка при морфологическом исследовании [25]. Ещё более важным прогностическим фактором для оценки риска поражения регионарных ЛУ является глубина инвазии опухолью подлежащих тканей. При глубине инвазии < 1 мм метастазы в ЛУ выявляются редко [26]. Однако в литературе встречается достаточное количество работ, где при инвазии < 1 мм зарегистрированы метастазы.

Для более объективной оценки глубины инвазии её уровень должен оцениваться не только в мм, но и по уровням поражения по классификации Кларка. Толщина кожи вульвы варьирует от 1 до 1,5 мм. В этой ситуации становится понятной абсурдность таких морфологических заключений:

- 1) опухоль прорастает в жировую клетчатку, глубина инвазии — 0,7 мм;
- 2) опухоль инфильтрирует сетчатый слой дермы, глубина инвазии — 3 мм. Такие заключения не только противоречат здравому смыслу, но при проведении на их основе статистического анализа, делают его некорректным [25, 27].

При опухолях небольшого размера важную дополнительную информацию о риске метастазирования представляет определение объёма опухоли [28]. Объём определяется по формуле для объёмных образований неправильной формы: $1/6 \pi XYZ$. Где π (пи) — 3,14; X — длина опухоли; Y — ширина опухоли; Z — высота опухоли. При объёме опухоли не более 300 мм³ и глубине инвазии ограниченной сосочковым слоем дермы метастазы не выявлялись [25].

Современные подходы к выбору объёма хирургического вмешательства на путях регионарного лимфооттока при ранних формах рака вульвы

В 1983 г., чтобы определить подгруппу больных РВ с низким риском прогрессирования опухолевого процесса, которую можно безопасно лечить консервативным подходом, Международное общество по изучению заболеваний вульвы предложило термин «микроинвазивный РВ» (IA стадия). Это должно было быть единичное поражение диаметром до 2 см и глубиной инвазии не более 1 мм [29]. Данные параметры явились изначальным ориентиром для поиска критериев раннего РВ, когда можно было бы отказаться от лимфаденэктомии, а, следовательно, и избежать послеоперационных осложнений, связанных с ней. Только у 25–35 % пациенток с ранней стадией заболевания определяются метастазы в ЛУ, а остальные 65–75 % пациенток вряд ли выиграют от плановой ПБЛ, но будут подвержены высокому риску послеоперационных осложнений. Ранние инфекционные осложнения нагноительного характера наблюдаются у 20–40 % пациенток. Поздние — лимфедема нижних конечностей с рецидивирующим рожистым воспалением, встречаются у 30–70 % больных [30].

Изначально проводились исследования по замене больным РВ с клинически интактными ЛУ, ПБЛ на лучевую терапию. Но протокол GOG 88 был преждевременно завершён, поскольку при попытке заменить лимфаденэктомию лучевой терапией в дозе 50 Гр наблюдали неприемлемо большое количество рецидивов в паховой области [31]. Для безопасного сокращения объёма хирургического вмешательства на путях лимфооттока у больных РВ в практику должна была быть внедрена методика выявления метастазов в ЛУ, которые не установлены на этапе дооперационного обследования. Этой методикой стала биопсия СЛУ, которая при РВ впервые описана Levenback и соавт. (1994) [32]. Биопсия СЛУ послужила толчком для дальнейших международных исследований по оптимизации лечения больных ранними формами РВ на региональном лимфатическом коллекторе.

Первое международное многоцентровое исследование было GROINSS-V-I. Его целью было изучить безопасность и клиническую пользу удаления СЛУ у пациенток РВ на ранней стадии. В исследование были включены больные с плоскоклеточным РВ T1, диаметром менее 4 см, глубиной инвазии более 1 мм и клинически не подозрительными на наличие метастазов в пахово-бедренных ЛУ. При отсутствии в СЛУ метастазов, ПБЛ не выполнялась, а при их метастатическом поражении проводилась в стандарт-

ном объёме [33]. Отдалённые результаты установили, что при отрицательном сторожевом ЛУ у пациенток с одним очагом на вульве частота рецидивов в паховой области составила 2,3 %, а трёхлетняя выживаемость — 97 %. Одновременно отмечено значительное снижение послеоперационных осложнений у пациенток, которым была выполнена только биопсия СЛУ, по сравнению с ПБЛ. Однако пациентам с метастазами в СЛУ предстояла процедура ПБЛ [33]. Дальнейшее наблюдение за больными GROINSS-V-I с метастатическим поражением СЛУ показало, что размер метастазов коррелирует с выживаемостью. Так, общая выживаемость при метастазах равных 2 мм или менее составила 94,4 %, а при метастазах размером более 2 мм — 69,5 % [34].

На следующем этапе необходимо было решить вопрос об эффективности послеоперационной лучевой терапии в случае обнаружения метастазов в СЛУ, при отказе от ПБЛ и замене её на лучевую терапию в дозе 50 Гр. Для этого было проведено проспективное многоцентровое исследование с включением пациенток РВ на ранней стадии — GROINSS-V-II. Критериями включения были диаметр опухоли < 4 см и отсутствие клинических признаков поражения ЛУ. При морфологическом исследовании удалённых СЛУ у этих пациенток было установлено, что в 21 % случаев уже имелись метастазы в ЛУ. А у 2,7 % больных с изначально негативными ПБЛ в течение 2 лет были выявлены изолированные рецидивы в паховой области [34].

У тех пациенток, которым ПБЛ не проводилась и была заменена на лучевую терапию пахово-бедренных областей в дозе 50 Гр, было установлено, что у первых 10 женщин с изолированным рецидивом в паховой области у девяти изначально были метастазы в СЛУ более 2 мм и/или изначально регистрировалось экстракапсулярное распространение. На основании этих данных протокол исследования был изменён. Пациенток по величине метастатического очага начали разделять на 2 группы. В первой метастазы в СЛУ > 2 мм расценивались как макromетастазы, этим больным проводилась стандартная ПБЛ. Вторую группу составили больные с микрометастазами (СЛУ ≤ 2 мм), им проводилась только лучевая терапия на пахово-бедренную область. В результате было установлено, что у больных с микрометастазами в СЛУ, получивших только лучевую терапию на пахово-бедренную область, частота рецидивов ипсилатерального изолированного поражения паховой области через 2 года составила 1,6 %. Среди пациенток с макromетастазами СЛУ частота изолированных рецидивов в паховой области через 2 года составила 22 % у тех, кто

прошел лучевую терапию, и 6,9 % — у тех, кто перенес ПБЛ ($p = 0,011$) [34].

Одновременно авторами исследования представлена частота развития лимфедемы через 6 мес. после окончания лечения в зависимости от манипуляций на лимфатическом коллекторе. Лимфедема после одной биопсии СЛУ встречалась реже всего в 5,1 % случаев. При биопсии СЛУ с последующей лучевой терапией — в 16,4 % ($p < 0,0001$). У пациенток, перенесших ПБЛ с лучевой терапией или без нее, наблюдалась самая высокая частота лимфедемы — 32,0 % ($p < 0,001$) [34]. Специалистами, которые занимались проблемой лимфедемы, в т. ч. у больных, получавших лечение по поводу РВ, отмечены важные клинические аспекты, которые часто не учитываются при статистическом анализе. В 15 % случаев при наличии лимфедемы она не диагностируется, а при постановке диагноза, не указывается тяжесть проявления лимфедемы. С течением времени процент больных с лимфедемой увеличивается, а тяжесть проявлений может нарастать от лёгкой до тяжёлой [35, 36]. В исследовании GROINSS-V-II важно отметить, что процент лимфедем увеличился у больных, которым помимо биопсии СЛУ, выполнялась послеоперационная лучевая терапия. Однако не указана тяжесть этих проявлений и результаты отдалённого наблюдения за клиническим течением лимфедемы.

В настоящий момент проводится третье международное проспективное исследование — GROINSS-V-III. Всем пациенткам, у которых найдены макрометастазы в СЛУ, будет проведена адъювантная лучевая терапия паховых областей в увеличенной дозе 56 Гр в сочетании с одновременной химиотерапией цисплатином — 40 мг/м² внутривенно, еженедельно № 5. Основной целью исследования является выявление частоты рецидивов в паховой области в первые два года после первичного лечения. Вторичной целью исследования является оценка ранних и поздних осложнений, связанных с процедурой удаления СЛУ и химиолучевым лечением [37].

Заключение

История хирургического лечения больных РВ началась с иссечения первичного очага и удаления увеличенных регионарных ЛУ. Большинство этих пациенток погибало в ближайшее время от прогрессирования опухолевого процесса. Это послужило поводом для разработки радикальных операций. В первой половине XX в. в клиническую практику были внедрены операции, когда вульва удалялась единым блоком с пахово-бедренными ЛУ и операция из трёх отдельных разрезов. Это позволило добиться

результатов пятилетней выживаемости, превышающей 70 %, но при этом отмечалось очень большое число ранних и поздних послеоперационных осложнений. С другой стороны, нередко в удалённых ЛУ при их гистологическом исследовании метастазы не обнаруживались. Данное наблюдение послужило поводом для выявления пациенток с ранними формами заболевания, у которых можно было бы отказаться от ПБЛ или сократить объём удаляемых тканей.

На современном этапе при лечении больных ранними формами РВ установлена возможность отказа от лимфаденэктомии. Но в отличие от раннего исторического периода это делается не эмпирически, а на основании морфологического исследования СЛУ. При отсутствии метастазов в СЛУ лимфаденэктомия не выполняется, но рецидивы всё же в регионарном лимфатическом коллекторе у этих больных в дальнейшем выявляются в 2,7 % наблюдений.

Следующим шагом было изучение эффективности лучевой терапии на пахово-бедренные области в дозе 50 Гр при наличии метастазов в СЛУ и отказе от ПБЛ. Данная методика оказалась приемлемой при одиночном метастазе ≤ 2 мм. При большем размере метастатического очага послеоперационная лучевая терапия существенно уступала ПБЛ.

В настоящий момент проводится международное исследование, которое позволит оценить эффективность лучевой терапии у больных РВ в дозе 56 Гр с одновременной химиотерапией у больных с метастазом в СЛУ > 2 мм и/или экстранодулярным ростом опухоли. Одновременно будет установлена частота развития лимфедемы в сравнении с ПБЛ. Увеличение дозы лучевой терапии и присоединение химиотерапии, возможно, скажется на улучшении результатов выживаемости, но может при этом и увеличить число больных с лимфедемой у выживших пациенток. Для более точной оценки качества жизни у этих больных необходимо определять тяжесть клинических проявлений лимфедемы и динамику нарастания клинической симптоматики с течением времени.

Также для выявления больных с повышенным риском развития метастазов в пахово-бедренных ЛУ, при отсутствии метастазов СЛУ, могло бы оказаться полезным определение объёма первичного опухолевого очага с одновременной оценкой глубины инвазии опухоли не только в мм, но и по Кларку. Одновременно у больных с микро- и макрометастазами в СЛУ можно было бы дополнительно получить информацию при каком объёме первичной опухоли уже имелись метастатические ЛУ с такими характеристиками поражения. Учитывая, что в настоящий момент чётко установлены 2 патогенетических

варианта развития РВ (ВПЧ-ассоциированный и ВПЧ-неассоциированный), необходимо установить есть ли различия при поражении СЛУ при ранних формах РВ в каждом патогенетическом варианте.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Жаров А.В. — концепция и научный дизайн исследования, участие в обсуждении и интерпретации данных по теме публикации, утверждение окончательного варианта статьи;

Слащева М.В. — концепция и научный дизайн исследования, сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, редактирование текста.

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Zharov A.V. — developed the concept and scientific design of the study, participated in the discussion and interpretation of data on the subject of the publication, and approved the final version of the article;

Slashcheva M.V. — developed the concept and scientific design of the study, collected and scientifically processed literary data on the subject of the publication, participated in the discussion and interpretation of the data obtained, edited the text.

All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the paper prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the paper, including the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the paper.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Rogers L.J. Management of advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancers* (Basel). 2021; 14(1): 167.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14010167>.
- Preti M., Borella F., Gallio N., et al. Superficially invasive vulvar squamous cell carcinoma: a 37-year-long experience of a tertiary referral center. *Cancers* (Basel). 2021; 13(15): 3859.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13153859>.
- Bucchi L., Pizzato M., Rosso S., Ferretti S. New insights into the epidemiology of vulvar cancer: systematic literature review for an update of incidence and risk factors. *Cancers* (Basel). 2022; 14(2): 389.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14020389>.
- Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D., et al. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1983; 61(4): 408-12.
- Homesley H.D., Bundy B.N., Sedlis A., et al. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol.* 1986; 68(6): 733-740.
- Van der Velden J., van Lindert A.C., Lammes F.B., et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer.* 1995; 75(12): 2885-2890.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950615\)75:12<2885::AID-CNCR2820751215>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950615)75:12<2885::AID-CNCR2820751215>3.0.CO;2-3).
- Giannini A., D'Oria O., Chiofalo B., et al. The giant steps in surgical downsizing toward a personalized treatment of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022; 48(3): 533-540.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.15103>.
- Berek and Hacker's gynecologic oncology, 7th ed. Ed by Berek J.S., Hacker N.F. The Netherlands. Wolters Kluwer: Alphen aan den Rijn. 2015.
- Frey J.N., Hampl M., Mueller M.D., Gunthert A.R. Should groin recurrence still be considered as a palliative situation in vulvar cancer patients?: A brief report. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26(3): 575-579.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000637>.
- Fileux L. Des tumeurs malignes primitives de la vulve: Thèse pour le doctorat de médecine générale. Université Paris. 1902; 66.
- Губарев А.П. Операции на наружных половых органах промежности и анусе. Губарев А.П. Оперативная гинекология. СПб.: Практическая медицина. 1910; 128-176. [Gubarev A.P. Operations on the external genitalia of the perineum and anus. Operative Gynecology. St. Petersburg: *Practical Medicine.* 1910; 128-176. (In Rus)].
- Basset A. Traitement chirurgical operatoire de l'epithelioma primitif du clitoris: indications-technique-resultats. *Revue de Chirurgie.* 1912; 46: 546-552.
- Taussig F.J. Cancer of the vulva: An analysis of 155 cases (1911-1940). *Am J Obstet Gynecol.* 1940; 40: 764-779.
- Way S. The anatomy of the lymphatic drainage of the vulva, and its influence on the radical operation for carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 1948; 3(4): 187-209.
- Stoeckel W. Zur Therapie des Vulvakarzinoms. *Zbl Gynakol.* 1930; 1: 47-71.
- Brown J.A. Malignancy of Vulva. *Canad MAJ.* 1948; 58(2): 181-183.
- Way S. Results of a planned attack on carcinoma of the vulva. *Br Med J.* 1954; 2: 780-782.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4891.780>.
- DiSaia P.J., Creasman W.T., Rich W.M. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 133(7): 825-832.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(79\)90119-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(79)90119-4).
- Hacker N.F., Leuchter R.S., Berek J.S., et al. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin node incisions. *Obstet Gynecol.* 1981; 58(5): 574-579.
- Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D., et al. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1984; 63(2): 155-162.
- Stehman F.B., Bundy B.N., Dvoretzky P.M., et al. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* 1992; 79(4): 490-497.
- Gordinier E.M., Malpica A., Burke T.W., et al. Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes

- on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2003; 90(3): 625-628. -DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00374-3](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00374-3).
23. Бокман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. Ташкент: Медицина. 1986; 160. [Bokhman J.V., Koiro M.A., Tadjibaeva Yu. Vulvar cancers. Tashkent: Medicine. 1986; 160. (In Rus)].
 24. Afandy A.E., Soliman H., Sherbiny M.E., et al. Groin recurrence in patients with early vulvar cancer following superficial inguinal node dissection. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2013; 25(3): 121-124. -DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2013.05.001>.
 25. Жаров А.В. Избранные клинические аспекты у больных с патологией вульвы. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2018; 155. [Zharov A.V. Selected clinical aspects in patients with vulvar pathology. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2018; 155. (In Rus)].
 26. Hacker N.F. Vulvar cancer. In: Practical gynecologic oncology. 4th ed. Ed by Berek J.S., Hacker N.F. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 543-584.
 27. Yoonessi M., Goodell T., Satchidanand S., et al. Microinvasive squamous carcinoma of the vulva. *J Surg Oncol*. 1983; 24(4): 315-321. -DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.2930240415>.
 28. Pickel H., Haas J. Microcarcinoma of the vulva. *J Reprod Med*. 1986; 31(9): 831-835.
 29. Kneale B.L.G. Microinvasive cancer of the vulva: Report of the International Society for the Study of Vulvar Disease Task Force: Proceedings of the 7th World Congress of the ISSVD. *J Reprod Med*. 1983; 29: 454-456.
 30. Van der Zee A.G., Oonk M.H., De Hullu J.A., et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(6): 884-889. -DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.0566>.
 31. Stehman F.B., Bundy B.N., Thomas G., et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 24(2): 389-396. -DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90699-i](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90699-i).
 32. Levenback C., Burke T.W., Gershenson D.M., et al. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 1994; 84(2): 163-167.
 33. Oonk M.H., van Hemel B.M., Hollema H., et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: Results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(7): 646-652. -DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70104-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70104-2).
 34. Oonk M.H.M., Slomovitz B., Baldwin P.J.W., et al. Radiotherapy versus inguinofemoral lymphadenectomy as treatment for vulvar cancer patients with micrometastases in the sentinel node: results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol*. 2021; 39(32): 3623-3632. -DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00006>.
 35. Lotze W., Richter P. Sekundäre Lymphödeme bei gynäkologischen Malignomen. *Zentralbl Gynakol*. 1989; 111(2): 92-98.
 36. Beesley V., Janda M., Eakin E., et al. Lymphedema after gynecological cancer treatment: prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer*. 2007; 109(12): 2607-2614. -DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.22684>.
 37. Gien L.T., Slomovitz B., Van der Zee A.G., et al. Phase II activity trial of high dose radiation and chemosensitization in patients with macrometastatic lymph node spread after sentinel node biopsy in vulvar cancer: Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer III (GROINSS-V III/ NRG-GY024). *Int J Gynecol Cancer*. 2023; 33(4): 619-622. -DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004122>.
- Поступила в редакцию / Received / 28.09.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 19.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Александр Владимирович Жаров / Alexandr V. Zharov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5460-5959>.
 Марина Владимировна Слащева / Marina V. Slashcheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4047-1408>.





© Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, О.И. Понасенко¹, В.А. Лященко¹, Ш.Р. Абдуллаева¹,
 Т.И. Кудряшова¹, А.А. Крутов¹, Н.А. Бриш¹, Ю.В. Алексеева¹, Е.В. Ткаченко¹, Т.А. Караваяева^{1,4,5,6},
 В.В. Семиглазов^{1,3}, Б.С. Каспаров^{1,5}, П.В. Криворотко¹, В.Ф. Семиглазов¹

Поздние осложнения проведенной химиотерапии и гормонотерапии при лечении рака молочной железы: общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия, индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания (Часть 1)

- ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Olga I. Ponasenko¹, Varvara A. Liaschenko¹, Sheida R. Abdullaeva¹,
 Tatiana I. Kudriashova¹, Anton A. Krutov¹, Nadezhda A. Brish¹, Yuliya V. Alekseeva¹,
 Elena V. Tkachenko¹, Tatiana A. Karavaeva^{1,4,5,6}, Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Boris S. Kasparov^{1,5},
 Petr V. Krivorotko¹, Vladimir F. Semiglazov¹

Late Complications of Chemotherapy and Hormone Therapy in the Cancer: General Weakness, Cognitive Impairment, Peripheral Neuropathy, Treatment-Induced Myeloproliferative Diseases (Part 1)

- ¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
- ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation
- ³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁴V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁵Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁶Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

Достижения последних лет в усовершенствовании методов лечения рака молочной железы (РМЖ) позволили значительно увеличить общую выживаемость среди пациентов. Наибольшее значение приобретает качество жизни данной категории больных в отдаленных перспективах, на которое не могут не влиять поздние осложнения проведенной ранее гормонотерапии и химиотерапии. Одними из самых распространенных поздних осложнений проведенного лечения по поводу РМЖ, с которыми сталкиваются до 40 % пациентов, являются общая слабость (астения), когнитивные нарушения и периферическая нейропатия. В большинстве случаев данные осложнения самостоятельно разрешаются спустя 2 года после завершения лечения, однако в некоторых ситуациях возможно затяжное течение.

Advances in breast cancer treatment in recent years have significantly improved the overall survival of patients. The long-term quality of life of this group of patients, which is inevitably affected by late complications of previous hormone therapy and chemotherapy, is of paramount importance.

Some of the most common late complications of breast cancer treatment, experienced by up to 40 % of patients, are general weakness (asthenia), cognitive impairment and peripheral neuropathy. In most cases, these complications resolve on their own 2 years after the end of treatment, but in some situations they can last longer. The risk of myeloproliferative diseases in patients receiving chemotherapy is 4.6 times higher than in the general population, and the time of onset can vary from 1 to 5 years. This review examines the mechanisms,

Риск миелопролиферативных заболеваний у пациентов, перенесших химиотерапию, повышается в 4,6 раза, по сравнению с общей популяцией, а сроки дебютирования могут варьироваться от 1 до 5 лет. В данном обзоре будут рассмотрены механизмы развития, диагностика, профилактика и методы лечения таких поздних осложнений проведенной химиотерапии и гормонотерапии по поводу РМЖ, как общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия и индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания. Наличие поздних осложнений и необходимость их коррекции определяет необходимость комплексного мультимодального персонализированного подхода к их профилактике, терапии и позволяет добиться стабилизации ремиссии и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы; осложнения адъювантной гормонотерапии; осложнения адъювантной химиотерапии; когнитивные нарушения; общая слабость; астения; периферическая нейропатия; индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания; мультимодальный персонализированный подход

Для цитирования: Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Кудряшова Т.И., Крутов А.А., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Ткаченко Е.В., Караваева Т.А., Семиглазов В.В., Каспаров Б.С., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Поздние осложнения проведенной химиотерапии и гормонотерапии при лечении рака молочной железы: общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия, индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания (Часть 1). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 411-423.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-411-423

✉ Контакты: Понасенко Ольга Игоревна, ponasenkoolga@gmail.com

diagnosis, prevention and treatment of late complications of chemotherapy and hormone therapy for breast cancer, such as general weakness, cognitive impairment, peripheral neuropathy and treatment-related myeloproliferative diseases. The presence of late complications and the need to correct them determine the need for a comprehensive multimodal personalized approach to their prevention and therapy, allowing the stabilisation of remission and improvement of the quality of life of patients.

Keywords: breast cancer; complications of adjuvant hormone therapy; complications of adjuvant chemotherapy; cognitive impairment; general weakness; asthenia; peripheral neuropathy; treatment-induced myeloproliferative diseases; multimodal personalized approach

For Citation: Tatiana Yu. Semiglazova, Olga I. Ponasenko, Varvara A. Lyaschenko, Sheida R. Abdullaeva, Tatiana I. Kudriashova, Anton A. Krutov, Nadezhda A. Brish, Yuliya V. Alekseeva, Elena V. Tkachenko, Tatiana A. Karavaeva, Vladislav V. Semiglazov, Boris S. Kasparov, Petr V. Krivorotko, Vladimir F. Semiglazov. Late complications of chemotherapy and hormone therapy in the treatment of breast cancer: general weakness, cognitive impairment, peripheral neuropathy, treatment-induced myeloproliferative diseases (part 1). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 411-423. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-411-423

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин всех возрастных групп во всем мире. Благодаря достижениям в раннем выявлении и лечении РМЖ в течение последних десятилетий произошло снижение смертности практически в 2 раза [1]. Несмотря на это, пациенты, перенесшие лечение по поводу раннего РМЖ, сталкиваются с рядом поздних осложнений, которые могут существенно снизить их качество жизни (КЖ) и ухудшить общий прогноз.

В настоящей статье мы обращаем внимание на проблему профилактики и лечения общей слабости (астении), когнитивных нарушений, периферической нейропатии, индуцированных лечением миелопролиферативных заболеваний, связанных с применением адъювантных химиотерапии (АХТ) и гормонотерапии (АГТ) при лечении РМЖ. В данной работе мы также обсуждаем вызовы, стоящие перед медицинским сообществом в области профилактики и лечения поздних осложнений, и предлагаем перспективные направления дальнейших исследований для более эффективной интеграции в клиническую практику стратегий наблюдения за пациентами, перенесшими лечение по поводу раннего РМЖ.

Общая слабость

Слабость (астения) — одно из наиболее распространенных поздних осложнений лекарственного лечения онкологического заболевания, которому особенно подвержены более молодые пациенты [2]. По данным исследований, от 20 до 40 % больных, завершивших комплексное лечение РМЖ, испытывают выраженную слабость, снижающую качество жизни, через два года и более после окончания лечения [3, 4].

Астенические проявления представлены чаще ощущением общей слабости, усталости, повышенной утомляемости от даже среднестатистических повседневных физических и эмоциональных нагрузок. Могут отмечаться трудности концентрации внимания, снижение работоспособности, повышенная сенсорная чувствительность, раздражительность, эмоциональная лабильность, тревожность, вегетативная неустойчивость, головные боли напряжения, нарушения сна. Предоставление возможности отдохнуть не приводит к стойкому улучшению состояния и существенно не влияет на выраженность астенического синдрома [5].

Этиопатогенез. В качестве возможного патофизиологического объяснения развития слабости у онкологических больных рассматривается цитокиновая гипотеза. Выделение провоспалительных

тельных цитокинов опухолевыми клетками и их микроокружением, развитие воспаления в тканях в результате противоопухолевого лечения, а также психологический стресс приводят к гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Гиперактивация врожденного иммунного ответа, избыток провоспалительных цитокинов в сочетании с нейроэндокринными нарушениями регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и расстройством механизмов подавления воспаления посредством глюкокортикоидных гормонов, приводят к нарушению метаболизма нейромедиаторов в центральной нервной системе и развитию поведенческих изменений, ассоциированных с общей слабостью [6].

Согласно концепции, предложенной Gielissen и соавт. (2007), выделяют три группы факторов, влияющих на выраженность слабости у онкологических больных: провоцирующие факторы (само злокачественное новообразование и противоопухолевое лечение), предрасполагающие факторы (психосоциальные особенности пациента, существовавшие и до момента установления диагноза), а также биологические и поведенческие факторы, способствующие поддержанию иммунных и нейроэндокринных нарушений и, тем самым, обеспечивающие персистенцию слабости спустя годы после окончания лечения [7]. К предрасполагающим психосоциальным особенностям, повышающим вероятность развития стойкой выраженной слабости, относят психологические травмы в детском

возрасте, депрессию в анамнезе, повышенную тревожность, мнительность и ощущение одиночества. Среди индивидуально-психологических и поведенческих факторов выделяют избыточную катастрофизацию болезни, недостаточную толерантность к неопределенности, общую аффективную негативность (склонность к переживанию негативных эмоций), тревожную сенситивность, низкую физическую активность и нарушения сна. Среди возможных биологических нарушений, обеспечивающих поддержание воспаления у пациентов со стойкой слабостью, описывают наличие однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих провоспалительные цитокины TNF α , IL1b, IL4, IL6 [8], изменения соотношений подгрупп иммунных клеток, нарушения суточной секреции кортизола, а также особенности функционирования вегетативной нервной системы [6]. Кроме того, адъювантная химиотерапия (АХТ) и/или лучевая терапия (АЛТ) в анамнезе у больных РМЖ через 3–6 лет после завершения комплексного лечения ассоциирована с более высоким уровнем повреждения ДНК и более низкой активностью теломеразы, по сравнению с пациентами, получившими только операцию. Таким образом, современные методы лечения злокачественных новообразований приводят к ускорению клеточного старения, что, в свою очередь, приводит к поддержанию гиперпродукции провоспалительных цитокинов и формированию стойкой слабости у пациентов [9] (рис. 1).

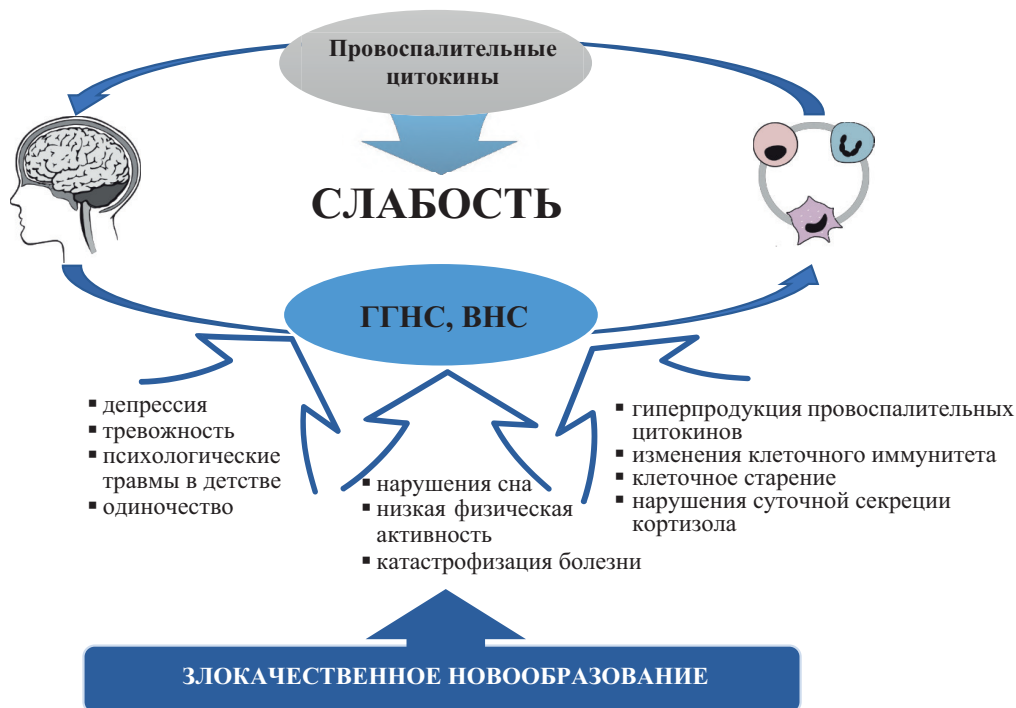


Рис. 1. Модель формирования стойкой слабости как позднего осложнения лечения. Адаптировано из статьи JE Bower [6]. ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, ВНС — вегетативная нервная система
 Fig. 1. A model of persistent weakness formation as a late complication of treatment. Adapted from JE Bower [6]. HPAS — hypothalamic-pituitary-adrenal system, ANS — autonomic nervous system

Профилактика и лечение. Учитывая негативное влияние стойкой слабости на качество жизни и приверженность лечению, актуальна проблема разработки методов своевременного выявления и коррекции данного осложнения у онкологических больных. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), оценка степени выраженности слабости должна проводиться всем пациентам, в т. ч. и завершившим этап противоопухолевого лечения, с использованием десятибалльной числовой рейтинговой шкалы. В случае, если пациент оценивает слабость в более чем 4 балла, необходимо переходить ко второй ступени диагностики, позволяющей оценить не только степень выраженности слабости, но и ее влияние на ежедневное функционирование пациента. Краткий опросник слабости валидирован для использования на данном этапе. Далее необходимо провести уточняющую диагностику с целью выявления ряда соматических и психических состояний (болевого синдром, депрессия, нарушения сна, анемия, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, нарушения диеты и водного режима, электролитные изменения, декомпенсация сопутствующих заболеваний), которые могут вызывать схожие симптомы и поддаются специальному лечению [10, 11].

В качестве немедикаментозных мер, направленных на коррекцию слабости, рассматриваются физические упражнения, методы когнитивно-поведенческой терапии, модификация образа жизни с формированием комфортного для пациента режима труда и отдыха, применение техник медитации, массажа, арт-терапии [12–20]. Когнитивно-поведенческая психотерапия направлена на

выявление и коррекцию иррациональных убеждений относительно проявлений онкологического заболевания, слабости и нарушений социального функционирования. Психотерапевтическими мишенями также являются склонность к катастрофизации, пессимистическое восприятие себя и окружающей действительности [17]. Активно изучается применение техник третьей волны психотерапии (маиндфулнесс), сочетающих медитацию, йогу, техники осознанности [20, 21].

В качестве мер медикаментозной коррекции симптомов в рандомизированных клинических испытаниях была продемонстрирована эффективность лишь некоторых препаратов из группы психостимуляторов (метилфенидат, дексметилфенидат), использование которых ограничено в связи с их наркотическим потенциалом [11]. Исследования продемонстрировали, что поскольку в патогенезе депрессии, астении и поздних осложнений химиотерапии важное место принадлежит цитокиновому воспалению, антидепрессанты могут оказывать благотворное влияние на вызванные химиотерапией астенизацию и когнитивную дисфункцию посредством нормализации баланса цитокинов. Кроме того, свойство некоторых антидепрессантов модулировать нейропластичность мозговых структур способствует коррекции когнитивных нарушений [22].

Отсутствие эффективных и безопасных препаратов для медикаментозной коррекции стойкой слабости у больных РМЖ, завершивших комплексное противоопухолевое лечение, подчеркивает важность адекватного информирования больных о немедикаментозных методах, достоверно позволяющих облегчить симптомы и улучшить качество жизни (табл. 1).

Таблица 1. Обзор исследований эффективности немедикаментозных методов коррекции стойкой слабости у пациентов, завершивших комплексное лечение неметастатического РМЖ (за исключением адьювантной гормонотерапии)

Table 1. Overview of trials of the effectiveness of non-drug methods to correct persistent weakness in patients who have completed complex treatment for non-metastatic breast cancer (excluding adjuvant hormone therapy)

Авторы	Дизайн исследования и медиана с момента постановки диагноза	n	Характеристика пациентов	Вмешательство	Конечные точки	Результаты
Vagnini et al., 2023 [12]	РКИ 10,4 мес. (4–12)	30	Женщины 30–70 лет, после хирургического лечения (минимум 12 мес.), АЛТ и/или АХТ (минимум 6 мес.), без регулярной физической активности в течение 6 мес. до даты включения, имеющие факторы риска (ИМТ > 25, метаболический синдром и др.)	Изменения образа жизни: информирование о методах коррекции диеты, образа жизни; консультации психолога; аэробные упражнения (ходьба, бег, езда на велосипеде) 3 раза в нед. в течение 3 мес. В контрольной группе — рекомендации по ведению здорового образа жизни.	Первичная конечная точка — качество жизни (опросник EORTC-QLQ-C30) Вторичные конечные точки: слабость (опросники BFI, VRS, POMS) и др.	При оценке через 3, 12 мес. — улучшение качества жизни, уменьшение слабости (p < 0,017)

Авторы	Дизайн исследования и медиана с момента постановки диагноза	n	Характеристика пациентов	Вмешательство	Конечные точки	Результаты
Soriano-Maldonado et al., 2023 [13]	РКИ 3,5 года (1–6,75)	60	Женщины 18–65 лет, завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 10 лет до даты включения, не тренировавшиеся ранее > 300 мин. в нед.	Ежедневная обычная физическая активность (10 000 шагов в день) в сочетании с регулярными групповыми тренировками с тренером по 60 мин. 2 раза в нед. в течение 12 нед. В контрольной группе — только обычная физическая активность (10000 шагов в день)	Первичная конечная точка — мышечная сила. Вторичные конечные точки: слабость (опросник FACT-F), качество жизни (опросник FACT-B) и др.	Высокая приверженность (> 90 % женщин посетили ≥ 75 % тренировок), повышение мышечной силы (p < 0,001), но отсутствие снижения слабости (p = 0,802), улучшения качества жизни (p = 0,245) через 12 нед.
Kröz et al., 2023 [14]	РКИ 1,9–2,2 года	126	Женщины 18–75 лет, с выявленной стойкой слабостью на протяжении минимум 6 мес. (опросник FNS ≥ 4 баллов, опросник CFS-D ≥ 24 баллов), завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 36 мес. до даты включения	Группа МТ: психообразование, обучение по сну, эвритмическая терапия и арт-терапия. Группа КТ: вмешательство для группы МТ в сочетании с аэробными физическими упражнениями. В контрольной группе — только аэробные физические упражнения. Продолжительность вмешательства — 10 нед.	Первичная конечная точка — комбинированная оценка, включающая качество сна (PSQI) и слабость (опросник CFS-D) через 4 года. Вторичные конечные точки: раздельная оценка данных показателей	При оценке через 4 года (n = 79): высокая приверженность (50–70 % пациентов продолжали занятия после завершения периода исследования); преимущество МТ и КТ, по сравнению с только аэробными физическими упражнениями в отношении первичной конечной точки; качества сна (p < 0,05). Нумерическое снижение слабости в группах МТ и КТ при изолированной оценке по опроснику CFS-D (p > 0,05)
Pagola et al., 2020 [15]	РКИ 1–2 года	23	Женщины 18–65 лет, завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 5 лет до даты включения, испытывающие слабость (опросник PERFORM < 45 баллов)	Физическая активность высокой интенсивности: силовые тренировки в сочетании с высокоинтенсивными аэробными упражнениями в течение 75 мин., с тренером, 2 раза в нед. в течение 16 нед. В контрольной группе — физическая активность умеренной интенсивности: аналогичные силовые тренировки с тренером и самостоятельные аэробные нагрузки не менее 150 мин/нед.	Первичная конечная точка — слабость (опросник PERFORM). Вторичные конечные точки: мышечная сила, качество жизни (опросники EORTC-QLQ-C30 и QLQ-BR23) и др.	В группе физической активности высокой интенсивности: тенденция к уменьшению слабости (p = 0,006), улучшению качества жизни (p = 0,011) при заявленном пороговом значении p < 0,004; повышение мышечной силы нижних конечностей (p = 0,002)
Kinthead et al., 2018 [16]	РКИ 20 мес. (6–49)	66	Женщины 18–72 лет, завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 4 лет до даты включения, имеющие слабость (опросник BFI > 25 баллов)	Массаж: группа шведского массажа и группа легкого массажа — сеансы по 45 мин. 1 раз в нед. в течение 6 нед. Контрольная группа — «лист ожидания»	Первичная конечная точка — слабость (опросник MFI).	При оценке через 6 нед. в группе шведского массажа снижение слабости (p < 0,0001), по сравнению с группой легкого массажа и контрольной группой
Abrahams et al., 2017 [17]	РКИ 43,7 ± 31,0 мес.	132	Женщины от 18 лет, завершившие комплексное лечение как минимум за 3 мес. до даты включения, имеющие тяжелую слабость (опросник CIS-Fatigue Severity ≥ 35 баллов)	КПТ: 3 сессии очно, 8 онлайн-модулей, продолжительность вмешательства 6 мес. Контрольная группа — «лист ожидания»	Первичная конечная точка — слабость (опросник CIS-Fatigue Severity). Вторичные конечные точки: качество жизни (опросник EORTC-QLQ-C30) и др.	В группе КПТ показано снижение слабости, улучшение качества жизни, по сравнению с контрольной группой (p < 0,00001)

Авторы	Дизайн исследования и медиана с момента постановки диагноза	n	Характеристика пациентов	Вмешательство	Конечные точки	Результаты
Zick et al., 2017 [18]	РКИ 7,4 ± 3,9 лет	30	Женщины от 18 лет, завершившие комплексное лечение как минимум за 1 год до даты включения, имеющие стойкую слабость (опросник BFI > 4 баллов), сообщающие о малом употреблении овощей и фруктов (менее 5,5 порций в день, исключая картофель и салат айсберг)	Изменение диеты: диета, богатая антиоксидантами с преобладанием свежих овощей и фруктов, цельнозерновых продуктов и продуктов, содержащих омега-3 жирные кислоты в течение 3 мес. с поддержкой диетолога. В контрольной группе: общие рекомендации по здоровому питанию	Первичная конечная точка — слабость (опросник BFI). Вторичные конечные точки: качество сна и др.	В группе соблюдавших диету при оценке через 3 мес. снижение слабости (p < 0,01), улучшение качества сна (p = 0,03)
Zick et al., 2016 [19]	РКИ 5 лет	288	Женщины, завершившие комплексное лечение как минимум за 1 год до даты включения, имеющие стойкую слабость (опросник BFI > 4 баллов)	Акупрессура (метод точечного самомассажа): расслабляющая или стимулирующая, ежедневно в течение 6 нед. В контрольной группе — общие рекомендации по коррекции слабости от лечащего врача	Первичная конечная точка — слабость (опросник BFI) через 6, 10 нед. от начала исследования. Вторичные конечные точки: качество сна (PSQI), качество жизни (опросник LTQL)	При оценке через 6, 10 нед.: стойкое снижение слабости (опросник BFI) в группах расслабляющей и стимулирующей акупрессуры по сравнению с контрольной группой (p < 0,001). Для расслабляющей акупрессуры — тенденция к улучшению качества сна и качества жизни
Bower et al., 2015 [20]	РКИ 4 года	71	Женщины до 50 лет, завершившие комплексное лечение в течение предшествовавших 10 лет до даты включения	Групповые практики осознанности, медитации, психообразования по 2 часа в течение 6 нед. с рекомендациями по дальнейшему самостоятельному выполнению практик в домашних условиях. Контрольная группа — «лист ожидания»	Первичные конечные точки — воспринимаемый стресс и депрессивные симптомы. Вторичные конечные точки: слабость, качество сна, мышечно-суставные боли, приливы и другие	При оценке после вмешательства: уменьшение выраженности слабости (p = 0,007), а также восприятия стресса (p = 0,004), депрессивных симптомов (p = 0,095), нарушений сна и приливов (p = 0,015). При оценке через 3 мес. — уровень оцениваемых показателей возвращался к исходному (за исключением снижения страха рецидива (p = 0,048) и навязчивых мыслей, связанных с диагнозом (p = 0,002)

n — число пациентов, включенных в исследование, РМЖ — рак молочной железы, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, мес. — месяц, мин. — минута, нед. — неделя, хир. лечение — хирургическое лечение, АЛТ — адьювантная лучевая терапия, АХТ — адьювантная химиотерапия, EORTC QLQ-C30 — опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака C30, BFI — краткий опросник слабости, VRS — вербальная рейтинговая шкала, POMS — опросник для оценки профиля состояний настроения, FACT-F — функциональная оценка терапии рака: слабость, FACT-B — функциональная оценка терапии рака: молочная железа (опросник для оценки качества жизни больных раком молочной железы), FNS — числовая рейтинговая шкала слабости, CFS-D — шкала рак-ассоциированной слабости, МТ — мультимодальная терапия, КТ — комбинированная терапия, PSQI — Питтсбургский индекс качества сна, EORTC-QLQ-BR23 — опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака BR-23, MFI — многомерная оценка слабости, КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, CIS-Fatigue Severity — подшкала тяжести слабости из чек-листа индивидуальной выносливости, LTQL — долгосрочное качество жизни, PFS — шкала слабости Пайпера.

Когнитивные нарушения

Для когнитивных нарушений, возникающих после химиотерапии (ХТ), существует термин «химический мозг» [23]. Чаще всего они проявляются как снижение памяти, скорости обработки информации, психомоторных реакций, выраженная усталость и могут привести к развитию

тревожного и депрессивного расстройств. Тридцать семь процентов пациентов отмечают снижение когнитивных функций через 6 мес. после завершения ХТ по поводу РМЖ, по сравнению с исходным уровнем [24]. В большинстве случаев это легкие обратимые нарушения, которые самостоятельно разрешаются через 6–18 мес. после окончания лечения [25, 26].

Этиопатогенез. Многие исследования указывают на нейротоксические свойства химиопрепаратов, в большей степени, группы антрациклинов [23, 27]. Это связано с тем, что агенты, которые считаются не способными к проникновению через гематоэнцефалический барьер (например, доксорубин), все-таки существует в малых концентрациях в головном мозге после внутривенного введения [28]. Действие химиопрепаратов связано с выраженной митохондриальной дисфункцией, высвобождением провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, усиливающих нейровоспаление, накопление бета-амилоида и приводящих к нейродегенерации и активации каскадов, участвующих в естественном старении ЦНС [23, 27, 28].

Применение АГТ после ХТ приводит к еще большему снижению когнитивных функций. Влияние гормонотерапии связано с резким падением уровня эстрогенов в крови, что может быть ассоциировано с более высоким риском развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона [29].

К факторам, способным усугубить выраженность когнитивных нарушений относятся (рис. 2) [24, 25, 30, 31]:

- исходное наличие симптомов тревоги, депрессии, слабости;
- пожилой возраст;
- низкий преморбидный коэффициент интеллекта (IQ);
- особенности мозгового резерва — индивидуальных различий в структурах головного моз-

га (микроструктура белого вещества, толщина коры полушарий);

– генетический полиморфизм в некоторых генах, включая ген аполипопротеина Е (АРОЕ), катехин-О-метилтрансферазы (COMT), ген множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), глутатион-S- трансферазы (GST).

Профилактика и лечение. Специфических методов профилактики и лечения когнитивных нарушений у пациентов, перенесших АХТ и/или АГТ по поводу РМЖ, не существует. Имеются данные, подтверждающие роль регулярной физической активности в улучшении скорости обработки информации и уменьшении субъективных когнитивных симптомов. Психотерапия, в частности, когнитивно-поведенческая терапия, также доказала свою роль в уменьшении симптомов когнитивных нарушений (тревога, депрессия и усталость) [33].

На данный момент существует ограниченное количество данных об эффективности лекарственной терапии в контексте когнитивных нарушений у пациентов после проведенного лечения злокачественных новообразований. В качестве нейромодулятора рассматривается препарат донепезил, используемый для лечения болезни Альцгеймера. В небольшом рандомизированном клиническом исследовании III фазы донепезил показал улучшение когнитивных способностей у пациентов, получавших лечение по поводу РМЖ, после 24-недельного курса терапии в дозировке 5–10 мг в сутки [34].



Рис. 2. Факторы, влияющие на когнитивную функцию. Адаптировано из статьи Lange and Joly, 2017 [32]
 Fig. 2. Factors affecting cognitive function. Adapted from Lange and Jolie, 2017 [32]

На данный момент в показаниях к приему до-непезила не указано лечение когнитивных расстройств после ХТ или ГТ. Требуется дополнительные исследования эффективности данного препарата у онкологических больных.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия (ПН) — частое осложнение, связанное как с использованием таксанов, так и с проведением хирургического лечения [35, 36]. Данный вид осложнений может значимо влиять на качество жизни пациентов. Периферическая нейропатия возникает у 40 % пациентов после лечения РМЖ, при этом токсичность 2–4 степени развивается в 13–22 % случаев [35]. У 98 % пациентов, имеющих нейропатию, наблюдается сенсорный компонент и только у 15 % — моторный [37].

В большинстве случаев ПН самостоятельно разрешается после завершения лечения в течение 1-го года, однако у 14 % симптомы все еще присутствуют через год, а у 12 % — через 2 года. Нейропатия более высокой степени во время ХТ увеличивает риск развития персистирующей нейропатии [37].

Этиопатогенез. Развитие ПН связано с применением препаратов группы таксанов, как одних из наиболее эффективных при лечении РМЖ, причем выраженность нейропатии возрастает с увеличением кумулятивной дозы. Порог для развития нейротоксичности для паклитаксела — 1 000 мг/м², для доцетаксела — 400 мг/м² [38].

Механизм развития ПН связан с морфологическими или функциональными нарушениями периферических нервов и подразделяется на аксонопатию (аксональные аномалии) и миелинопатию (аномалии миелиновой оболочки). Таксаны препятствуют активации глиальных клеток и приводят к разрушению микротрубочек митотического веретена деления, нарушая аксональный транспорт, что в конечном итоге приводит к дегенерации нейронов, преимущественно, сенсорных, имеющих самые длинные аксональные отростки [39].

К индивидуальным факторам риска развития ПН относятся [35, 36, 40, 41]:

- возраст на момент начала лечения;
- наличие сахарного диабета;
- избыточная масса тела;
- употребление алкоголя;
- хирургическое лечение в объеме мастэктомии, выполнение подмышечной лимфодиссекции;
- однонуклеотидные полиморфизмы в гене rs3125923;
- дефицит витамина Д, определяемый как уровень ≤ 20 нг/мл.

Клинически ПН может проявляться в виде сенсорного компонента (покалывание, онемение в дистальных отделах нижних конечностей по типу «перчаток» и «чулков»), двигательного компонента (судороги, нарушение мелкой моторики) или их комбинации.

Профилактика. Выбор режима ХТ должен включать выявление факторов риска развития нейротоксичности и обсуждение с пациентом долгосрочных нежелательных явлений с целью подбора наиболее оптимальной схемы лечения. В некоторых случаях возможно введение препаратов в рамках трехнедельного цикла вместо еженедельного во избежание увеличения кумулятивной дозы таксанов.

Ни один нейропротектор не показал лучших результатов, чем раннее выявление периферической нейропатии. В целях снижения глубины и частоты развития нейропатии рекомендовано восполнение дефицита витамина Д до начала лечения [41]. Также рекомендовано регулярное выполнение комплекса физических упражнений при начале потенциально токсичной химиотерапии, а не после клинической манифестации нейротоксичности [42].

Лечение. Не существует связи между нейротоксичностью режимов ХТ и клинической пользой. При развитии нейротоксичности 2 степени следует проводить редукцию дозы препарата согласно инструкции, при нейротоксичности 3–4 степени требуется отмена препарата [43].

В качестве препарата, уменьшающего степень выраженности ПН, наибольшую эффективность показал дулоксетин [44]. Возможно совместное назначение дулоксетина с опиоидными анальгетиками, противосудорожными препаратами, антидепрессантами по показаниям [45, 46]. В комплексе с функциональной терапией (иглоукалывание, БОС-терапия, чрескожная электронейростимуляция, лечебная физкультура), топическими препаратами, лекарственная терапия позволяет добиться снижения выраженности симптомов или их полного исчезновения [43, 47–54] (табл. 2).

Индукцированные лечением миелолиферативные заболевания

Пациенты, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения, получавшие препараты группы ингибиторов топоизомеразы, антрациклинов и алкилирующих агентов, имеют более высокий риск развития миелоидных заболеваний, ассоциированных с терапией. В группу данных заболеваний чаще всего входит острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС). Риск развития индуцированного лечением ОМЛ у пациентов, перенесших лечение по поводу РМЖ, в 4,6 раза выше,

Таблица 2. Обзор исследований эффективности методов коррекции периферической нейропатии, ассоциированной с химиотерапией

Table 2. Overview of trials on the efficacy of methods to correct chemotherapy-associated peripheral neuropathy

Авторы	Тип исследования	n	Исследуемая группа	Вмешательство	Влияние на периферическую нейропатию
Smith et al., 2013 [44]	РКИ III фазы	231	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Дулоксетин vs плацебо	Снижение среднего показателя боли было большим в группе дулоксетина, чем в группе плацебо (среднее снижение 1,06 против 0,34, $p = 0,003$). Кроме того, у пациентов, рандомизированных в группу дулоксетина, также отмечалась большая степень улучшения функциональных показателей и показателей качества жизни
Kautio et al., 2007 [45]	РКИ	44	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Амитриптилин 10 мг в сутки с повышением дозы до 50 мг при хорошей переносимости vs плацебо	Амитриптилин не улучшал сенсорные нейропатические симптомы, хотя наблюдалась тенденция к глобальному улучшению качества жизни в пользу группы амитриптилина. Статистическая значимость не была достигнута, вероятно, из-за небольшого числа пациентов и слишком низкой дозы амитриптилина
Nihei et al., 2013 [46]	РКИ	27	Периферическая нейропатия, ассоциированная с оксалиплатином и паклитакселом	Прегабалин, другие препараты (витамин B12, амитриптилин, клозепам, карбамазепин)	Периферическая нейропатия, вызванная паклитакселом: Прегабалин — частота снижения степени нейропатии хотя бы на 1 уровень — 28,7 %. Другие препараты — 12,0 %. У 28–37 % пациентов прием прегабалина сопровождался нежелательными явлениями, при этом часто наблюдались сонливость и головокружение
Meier et al., 2003 [47]	РКИ	40	Периферическая нейропатия	Пластырь с 5 % лидокаином	В качестве дополнительной терапии 5 % лидокаиновый пластырь был эффективен в уменьшении нейропатической боли ($p = 0,017$) и аллодинии ($p = 0,023$) в течение первых 8 часов после применения. Пластырь также хорошо действовал в течение 7 дней ($p = 0,018$) при различных фокальных формах периферической нейропатии.
Anand et al., 2019, [48]	Проспективное обсервационное исследование	16	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Пластырь с 8 % капсаицином	Через три месяца после применения пластыря с 8 % капсаицином произошло снижение среднего уровня спонтанной боли, $p = 0,02$. Также наблюдалось снижение показателей боли, вызванной прикосновением, $p = 0,03$, и холодом, $p = 0,03$
Fallon et al., 2015 [49]	РКИ I фазы	51	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Крем с 1 % ментолом	У 82 % было отмечено улучшение общих показателей кратковременной оценки боли ($p < 0,001$), чувствительности ($p < 0,01$). Также наблюдались улучшения настроения ($p = 0,0004$) и способности ходить ($p = 0,008$)
Prinsloo et al., 2018 [50]	РКИ	71	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Электронцефалографическое нейробиоуправление vs наблюдение	Наблюдалось большее улучшение при сильнейшей боли (первичный исход) и других симптомах, таких как онемение, тяжесть симптомов, связанных с раком, интерференция симптомов, физическое функционирование, общее состояние здоровья и усталость по сравнению с группой наблюдения в конце лечения и через четыре месяца (все $p < 0,05$)
Dhawan et al. 2019 [51]	РКИ	45	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Упражнения для укрепления мышц и балансировки vs стандартная терапия	В группе физических упражнений наблюдалось снижение показателей невропатической боли ($p < 0,0001$) и улучшение показателей функционального качества жизни ($p = 0,0002$), качества жизни ($p = 0,0003$), общего состояния здоровья ($p = 0,004$) по сравнению с группой стандартной терапии
Han et al. 2017 [52]	РКИ	104	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Терапия метилкобаламином vs иглоукалывание в сочетании с метилкобаламином	После трех циклов терапии боль уменьшилась в обеих группах, при этом значительно большее снижение было отмечено в группе, получавшей иглоукалывание ($p < 0,01$). Повседневная активность пациентов, оцениваемая с помощью опросников, улучшилась в исследуемой группе ($p < 0,001$). Скорость проведения в нервной системе в исследуемой группе улучшилась в то время, как улучшения в контрольной группе не наблюдалось

Авторы	Тип исследования	n	Исследуемая группа	Вмешательство	Влияние на периферическую нейропатию
Stringer et al. 2022 [53]	РКИ	120	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Акупунктура vs стандартное лечение	10-недельный курс иглоукалывания привел к заметному улучшению симптомов периферической нейропатии у участников — у 68 % в исследуемой группе против 33 % в группе стандартного лечения
Noh et al. 2019 [54]	РКИ	63	Периферическая нейропатия, ассоциированная с химиотерапией	Саморефлексо-терапия стоп + ароматерапия	Вмешательство привело к снижению уровня симптомов периферической нейропатии, меньшему ограничению повседневной деятельности ($p < 0,001$) и более высокому уровню периферической температуры кожи ($p < 0,001$). Тревога и депрессия снизились в экспериментальной группе ($p < 0,001$)

n — число пациентов, включенных в исследование, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

чем в общей популяции, хотя этот уровень риска не превышает 1 % [55, 56]. После завершения приема антрациклинов и/или ингибиторов топоизомеразы средний латентный период до развития миелопролиферативного заболевания составляет от 1 до 3 лет, без продромального периода, после алкилирующих агентов — от 4 до 6 лет, часто заболеванию предшествует МДС [57]. После проведенного курса лучевой терапии риск развития ОМЛ увеличивается в 1,7 раза, по сравнению с общей популяцией. Чаще всего заболевание развивается в течение первых 5–7 лет [58]. Применение Г-КСФ не повышает риск развития индуцированных миелопролиферативных заболеваний [59].

Этиопатогенез. Развитие индуцированных лечением миелопролиферативных заболеваний после проведения лучевой терапии РМЖ связано с вовлечением костного мозга в поля облучения и повреждением структуры ДНК клеток [58]. Химиопрепараты приводят к возникновению различных хромосомных нарушений, являющихся характерными для ОМЛ [56]. Риск развития данных нарушений возрастает с увеличением кумулятивной дозы препаратов и при сочетании лучевой терапии с химиотерапией [60].

Профилактика. Специфических методов профилактики вторичных лейкозов не существует. Польза, приносимая АХТ и АЛТ, значительно превышает риск развития индуцированных лечением миелопролиферативных заболеваний [60].

Лечение. Вторичные лейкозы после лечения РМЖ связаны с плохим прогнозом [59]. Лечение индуцированных миелопролиферативных заболеваний, ассоциированных с терапией, должно проводиться гематологом, согласно рекомендациям для первичных гематологических заболеваний. Тактика лечения определяется путем совместного обсуждения с пациентом, учитывая его общее состояние и прогноз.

Заключение

Проведенный анализ данных литературы подчеркивает значимость совершенствования стра-

тегий помощи пациентам, перенесшим лечение по поводу РМЖ, в практике врача-онколога. Особенно важен индивидуализированный подход к каждому пациенту, учитывая уникальные клинические и биологические характеристики опухолей. Этот подход также включает в себя раннее выявление рисков и применение проактивных мер по предотвращению возможных осложнений. Информирование пациентов о возможных осложнениях, их симптомах и методах коррекции является ключевым моментом в повышении осведомленности и снижении негативных последствий. Для коррекции поздних осложнений химиотерапии, в т. ч. астении, депрессии, когнитивных нарушений, необходим комплексный, персонализированный мультимодальный подход с привлечением различных специалистов (онкологов, психотерапевтов, медицинских психологов, неврологов, реабилитологов) для своевременной профилактики и эффективной терапии, что позволяет добиться стабилизации ремиссии и улучшения качества жизни пациентов. Также перспективным является использование современных цифровых и телемедицинских технологий. Совместные усилия врача, пациента и других медицинских специалистов могут способствовать улучшению качества жизни выживших пациентов и исходов в борьбе с РМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Семиглазова Т.Ю., Абдуллаева Ш.Р. — идея публикации; Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Лященко В.А., Кудряшова Т.И. — поиск литературы; Понасенко О.И., Лященко В.А. — написание текста статьи; Семиглазова Т.Ю., А.А. Крутов, Н.А. Бриш, Ю.В. Алексеева, Е.В. Ткаченко, Т.А. Караваева, Семиглазов В.В., Капаров Б.С., Семиглазов В.Ф. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Semiglazova T.Yu., Abdullaeva Sh.R. — provided the idea for publication idea;

Abdullaeva Sh.R., Ponasenko O.I., Lyaschenko V.A., Kudriashova T.I. — conducted literature research; Ponasenko O.I., Lyaschenko V.A. — wrote the text of the article;

Semiglazova T.Yu., Krutov A.A., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Tkachenko E.V., Karavaeva T.A., Semiglazov V.V., Kasparov B.S., Semiglazov V.F. — edited the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kohler B.A., Sherman R.L., Howlander N., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(6): djv048.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv048>.
- Ruiz-Casado A., Álvarez-Bustos A., de Pedro C.G., et al. Cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a review. *Clin Breast Cancer.* 2021; 21(1): 10-25.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.011>.
- Servaes P., Verhagen S., Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol.* 2002; 13(4): 589-598.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf082>.
- Bower J.E., Ganz P.A., Desmond K.A., et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer.* 2006; 106(4): 751-758.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21671>.
- Лукошкина Е.П., Караваяева Т.А., Васильева А.В. Этиология, эпидемиология и психотерапия сопутствующих психических расстройств при онкологических заболеваниях. *Вопросы онкологии.* 2016; 62(6): 774-782. [Lukoshkina E.P., Karavaeva T.A., Vasilieva A.V. Etiology, epidemiology and psychotherapy of concomitant mental disorders in oncological diseases. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2016; 62(6): 774-782. (In Rus)].
- Bower J.E. The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer.* 2019; 125(3): 353-364.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31790>.
- Gielissen M.F., Schattenberg A.V., Verhagen C.A., et al. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39(10): 595-603.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705624>.
- Wang T., Yin J., Miller A.H., et al. A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. *Brain Behav Immun.* 2017; 62: 230-244.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.007>.
- Scuric Z., Carroll J.E., Bower J.E., et al. Biomarkers of aging associated with past treatments in breast cancer survivors. *NPJ Breast Cancer.* 2017; 3: 50.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-017-0050-6>.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-related fatigue. NCCN, Version 2.2024. URL: <https://www.nccn.org/guidelines>.
- Fabi A., Bhargava R., Fatigoni S., et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2020; 31(6): 713-723.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016>.
- Vagnini D., Natalucci V., Moi S., et al. Home-based lifestyle intervention for breast cancer survivors: A surprising improvement in the quality of life during the first year of COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2024; 19(1): e0296163.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296163>.
- Soriano-Maldonado A., Díez-Fernández D.M., Esteban-Simón A., et al. Effects of a 12-week supervised resistance training program, combined with home-based physical activity, on physical fitness and quality of life in female breast cancer survivors: the EFICAN randomized controlled trial. *J Cancer Surviv.* 2023; 17(5): 1371-1385.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01192-1>.
- Kröz M., Quittel F., Reif M., et al. Four-year follow-up on fatigue and sleep quality of a three-armed partly randomized controlled study in breast cancer survivors with cancer-related fatigue. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 2705.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25322-y>.
- Pagola I., Morales J.S., Alejo L.B., et al. Concurrent Exercise Interventions in Breast Cancer Survivors with Cancer-related Fatigue. *Int J Sports Med.* 2020; 41(11): 790-797.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1147-1513>.
- Kinthead B., Schettler P.J., Larson E.R., et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer.* 2018; 124(3): 546-554.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31064>.
- Abrahams H.J.G., Gielissen M.F.M., Donders R.R.T., et al. The efficacy of Internet-based cognitive behavioral therapy for severely fatigued survivors of breast cancer compared with care as usual: A randomized controlled trial. *Cancer.* 2017; 123(19): 3825-3834.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30815>.
- Zick S.M., Colacino J., Cornellier M., et al. Fatigue reduction diet in breast cancer survivors: a pilot randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 161(2): 299-310.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4070-y>.
- Zick S.M., Sen A., Wyatt G.K., et al. Investigation of 2 types of self-administered acupressure for persistent cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016; 2(11): 1470-1476.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1867>.
- Bower J.E., Crosswell A.D., Stanton A.L., et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer.* 2015; 121(8): 1231-1240.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29194>.
- Lengacher C.A., Reich R.R., Paterson C.L., et al. A large randomized trial: effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for breast cancer (BC) survivors on salivary cortisol and IL-6. *Biol Res Nurs.* 2019; 21(1): 39-49.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418789777>.
- Das A., Ranadive N., Kinra M., et al. An overview on chemotherapy-induced cognitive impairment and potential role of antidepressants. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(9): 838-851.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200221113842>.
- Seigers R., Schagen S.B., Van Tellingen O., et al. Chemotherapy-associated cognitive dysfunction: current animal studies and future directions. *Brain Imaging Behav.* 2013; 7(4): 453-459.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9250-3>.
- Janelins M.C., Heckler C.E., Peppone L.J., et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy

- compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(5): 506-514.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5826>.
25. Ahles T.A., Saykin A.J., McDonald B.C., et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol.* 2010; 28(29): 4434-4440.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0827>.
 26. Koppelmans V., Breteler M.M., Boogerd W., et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30(10): 1080-6.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.0189>.
 27. Mordente A., Meucci E., Silvestrini A., et al. Anthracyclines and mitochondria. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 942: 385-419.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-2869-1_18.
 28. Hernández-Zimbrón L.F., Rivas-Arancibia S. Oxidative stress caused by ozone exposure induces β -amyloid 1-42 overproduction and mitochondrial accumulation by activating the amyloidogenic pathway. *Neuroscience.* 2015; 304: 340-348.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.011>
 29. Henderson V.W. Menopause and disorders of the central nervous system. *Minerva Ginecol.* 2005; 57(6): 579-592. URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-29444434719&origin=inward&txGid=d9900ffaa81bae783f0f23344e3a6ffe>.
 30. de Ruiter M.B., Reneman L., Kieffer J.M., et al. Brain white matter microstructure as a risk factor for cognitive decline after chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(35): 3908-3917.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00627>.
 31. Harrison R.A., Rao V., Kesler S.R. The association of genetic polymorphisms with neuroconnectivity in breast cancer patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 6169.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85768-4>.
 32. Lange M., Joly F. How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment. *J Oncol Pract.* 2017; 13(12): 784-790.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.026286>.
 33. Караваева Т.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю. Психотерапия в онкологии. Психотерапия: национальное руководство. 2023; 939-954. [Karavaeva T.A., Vasilieva A.V., Semiglazova T.Yu. Psychotherapy in oncology. Psychotherapy: national guidelines. 2023; 939-954. (In Rus)].
 34. Lawrence J.A., Griffin L., Balcueva E.P., et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv.* 2016; 10(1): 176-184.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0463-x>.
 35. Bandos H., Melnikow J., Rivera D.R., et al. Long-term peripheral neuropathy in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: NRG oncology/NSABP B-30. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(2): dxj162.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx162>.
 36. Gärtner R., Jensen M.B., Nielsen J., et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA.* 2009; 302(18): 1985-92.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1568>.
 37. Rivera D.R., Ganz P.A., Weyrich M.S., et al. Chemotherapy-associated peripheral neuropathy in patients with early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(2): dxj140.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx140>.
 38. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A.J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012; 14 Suppl 4(Suppl 4): iv45-iv54.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos203>.
 39. LaPointe N.E., Morfini G., Brady S.T., et al. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology.* 2013; 37: 31-239.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.05.008>.
 40. Schneider B.P., Li L, Radovich M., et al. genome-wide association studies for taxane-induced peripheral neuropathy in ECOG-5103 and ECOG-1199. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(22): 5082-5091.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0586>.
 41. Chen C.S., Zirpoli G., Barlow W.E., et al. Vitamin D insufficiency as a risk factor for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in SWOG S0221. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(11): 1172-1180.e3.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jncn.2023.7062>.
 42. Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., et al. Комплексный анализ эффективности персонализированных программ реабилитации больных раком молочной железы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2023; 100(2): 31-38.-DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort202310002131>. [Kasparov B.S., Kovlen D.V., Semiglazova T.Yu., et al. Comprehensive analysis of the efficacy of personalized rehabilitation programs in patients with breast cancer. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy.* 2023; 100(2): 31.-DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort202310002131>. (In Rus)].
 43. Лагипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., et al. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2023; (13)#3s2: 300-309. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-56.pdf>. [Latipova D.H., Andreyev V.V., Maslova D.A., et al. Neurological complications of antitumour drug therapy. RUSSCO Practice Guidelines, Part 2. *Malignant Tumours.* 2023; (13)#3s2: 300-309. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-56.pdf>. (In Rus)].
 44. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C., et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(13): 1359-1367.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>.
 45. Kautio A.L., Haanpää M., Saarto T., et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35(1): 31-39.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043>.
 46. Nihei S., Sato J., Kashiwaba M., et al. Gan To Kagaku Ryoho. 2013; 40(9): 1189-1193. URL: <https://www.pieronline.jp/content/article/0385-0684/40090/1189>.
 47. Meier T., Wasner G., Faust M., et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2003; 106(1-2): 151-158.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00317-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00317-8).
 48. Anand P., Elsaifa E., Privitera R., et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res.* 2019; 12: 2039-2052.-DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S213912>.
 49. Fallon M.T., Storey D.J., Krishan A., et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol-

- a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015; 23(9): 2769-2777.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2642-8>.
50. Prinsloo S., Novy D., Driver L., et al. The long-term impact of neurofeedback on symptom burden and interference in patients with chronic chemotherapy-induced neuropathy: analysis of a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2018; 55(5): 1276-1285.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.01.010>.
 51. Kneis S., Wehrle A., Müller J., et al. It's never too late - balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 414.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5522-7>.
 52. Han X., Wang L., Shi H., et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 40.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-3037-z>.
 53. Stringer J., Ryder W.D., Mackereth P.A., et al. A randomised, pragmatic clinical trial of ACUpuncture plus standard care versus standard care alone FOR Chemotherapy Induced peripheral Neuropathy (ACUFOCIN). *Eur J Oncol Nurs*. 2022; 60: 102171.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102171>.
 54. Noh G.O., Park K.S. Effects of aroma self-foot reflexology on peripheral neuropathy, peripheral skin temperature, anxiety, and depression in gynaecologic cancer patients undergoing chemotherapy: A randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2019; 42: 82-89.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.08.007>.
 55. Morton L.M., Dores G.M., Tucker M.A., et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood*. 2013; 121(15): 2996-3004.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448068>.
 56. Matesich S.M., Shapiro C.L. Second cancers after breast cancer treatment. *Semin Oncol*. 2003; 30(6): 740-748.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.08.022>.
 57. Smith R.E., Bryant J., DeCillis A., et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7): 1195-1204.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.114>.
 58. Taylor C., Correa C., Duane F.K., et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15): 1641-1649.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>.
 59. Patt D.A., Duan Z., Fang S., et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3871-3876.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0832>.
 60. Schaapveld M., Visser O., Louwman M.J., et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(8): 1239-1246.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9081>.

Поступила в редакцию / Received / 03.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 09.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN-код: 9773-3759.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>.

Варвара Андреевна Лященко / Varvara A. Lyaschenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7141-6286>, SPIN-код: 9002-5110.

Шейда Раджабалиевна Абдуллаева / Sheida R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>, SPIN-код: 8852-4848.

Татьяна Ивановна Кудряшова / Tatiana I. Kudriashova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>, SPIN-код: 3538-9987.

Антон Андреевич Крутов / Anton A. Krutov / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4504-4974>, SPIN-код: 5006-2345.

Надежда Александровна Бриш / Nadezhda A. Brish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-1048>, SPIN-код: 4291-9496.

Юлия Владимировна Алексеева / Yuliya V. Alekseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5609-1237>, SPIN-код: 5787-5740.

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>, SPIN-код: 3925-8660.

Татьяна Артуровна Каравасева / Tatiana A. Karavaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>, SPIN-код: 4799-4121.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN-код: 6786-9577.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>, SPIN-код: 1789-1260.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, SPIN-код: 2448-7506.

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, SPIN-код: 3874-9539.



© М.В. Мнихович¹, Д.А. Борисов², Р.Г. Тимофеев², Ю.С. Агафонова²,
Л.М. Ерофеева¹, Т.В. Безуглова¹, И.А. Ширипенко^{1,2}

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как мишень иммунотерапии при раке молочной железы

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация© Maxim V. Mnikhovich¹, Denis A. Borisov², Roman G. Timofeev², Yulia S. Agafonova²,
Lyudmila M. Erofeeva¹, Tatyana V. Bezuglova¹, Ivan A. Shiripenko^{1,2}

Tumor-Infiltrating Lymphocytes as a Target for Immunotherapy in Breast Cancer

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, the Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

В статье рассмотрены вопросы использования опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в клинической практике, освещены новейшие исследования, посвященные поиску перспективных методов лечения онкологических больных на примере рака молочной железы (РМЖ) с разным уровнем лимфоцитарной инфильтрации. Одним из перспективных методов терапии опухолей в настоящее время является метод иммунотерапии, в основе которого лежит воздействие на иммунные контрольные «точки», или чекпоинты, представляющие собой систему ингибиторных механизмов, регулирующих активацию иммунного ответа. Клетки опухоли, воздействуя на чекпоинты, предотвращают активацию опухолю-специфических лимфоцитов и, таким образом, приобретают устойчивость к действию иммунной системы. Целью иммунотерапии является блокирование взаимодействия иммунных чекпоинтов и их лигандов, экспрессируемых клетками опухоли и её микроокружением, приводящее к реактивации противоопухолевого иммунного ответа. В связи с этим актуальными являются исследования, направленные на поиск молекулярных мишеней. Наиболее важным объектом этих исследований являются опухолю-инфильтрирующие лимфоциты. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed; 70 % работ опубликовано за последние 5 лет. Использовано 40 источников для написания данного литературного обзора.

Ключевые слова: обзор исследований опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов; рак молочной железы; иммунотерапия; иммунные контрольные «точки»; иммунные чекпоинты

Для цитирования: Мнихович М.В., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как мишень иммунотерапии при раке молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 424-432. -DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-424-432

✉ Контакты: Мнихович Максим Валерьевич, mnychmaxim@yandex.ru

The article discussed the use of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in clinical practice and highlighted the latest research in the search for promising ways to treat cancer patients, using breast cancer with different levels of lymphocyte infiltration as an example. One of the promising methods of tumour therapy today is immunotherapy, which is based on targeting immune control “points” or checkpoints, a system of inhibitory mechanisms that regulate the activation of the immune response. By acting on checkpoints, tumour cells prevent the activation of tumour-specific lymphocytes and thus become resistant to the action of the immune system. The goal of immunotherapy is to block the interaction of immune checkpoints and their ligands expressed by tumor cells and their microenvironment, leading to reactivation of the anti-tumor immune response. In this context, studies aimed at identifying molecular targets are currently underway. The main target of these studies are tumor-infiltrating lymphocytes. A literature search of Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RSCI and CNKI databases was conducted to prepare the review. The analysis used sources indexed in the Scopus, Web of Science and PubMed databases; 70 % of papers published in the last 5 years. 40 sources were used to write this review.

Keywords: review of studies on tumor-infiltrating lymphocytes; breast cancer; immunotherapy; immune control points; immune checkpoints

For Citation: Maxim V. Mnikhovich, Denis A. Borisov, Roman G. Timofeev, Yulia S. Agafonova, Lyudmila M. Erofeeva, Tatyana V. Bezuglova, Ivan A. Shiripenko. Tumor-infiltrating lymphocytes as a target for immunotherapy in breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 424-432. (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-424-432

Введение

Одним из перспективных методов терапии опухолей в настоящее время является метод иммунотерапии, приводящий к реактивации противоопухолевого иммунного ответа, который основан на блокировке ингибирующего сигнала, передающегося через иммунные контрольные «точки», или чекпоинты (от англ. Immunological checkpoints). Иммунные контрольные точки (чекпоинты) — молекулярные регуляторы иммунной системы, предотвращающие развитие аутоиммунных процессов. В основе функционирования чекпоинтов лежит механизм взаимодействия лиганд-рецептор. Клетки опухоли и ее микроокружения, воздействуя на контрольные точки, препятствуют активации специфических лимфоцитов и, таким образом, приобретают устойчивость к действию иммунной системы. В связи с этим на сегодняшний день открываются новые направления для исследований и поиска лекарственных молекулярных мишеней, которые бы способствовали ослаблению устойчивости раковых клеток к противоопухолевой активности клеток микроокружения, приводили к повышению эффективности иммунотерапии и других видов лечения. Наиболее важным объектом этих исследований являются опухоль-инфильтрирующие лимфоциты. Цель обзора — рассмотреть TILs с точки зрения практического применения как биомаркера прогноза клинических исходов и определения наиболее эффективного метода иммунотерапии при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы.

Характеристика клеточных популяций опухолевого микроокружения и точки воздействия иммунотерапии

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ, Tumor-infiltrating lymphocytes — TILs) представлены различными клеточными популяциями: В-клетки, CD8+, CD4+ Т-лимфоциты, NK-cell и их субпопуляциями [1]. Основой иммунного ответа на опухоль является активация CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов. В этих группах традиционно выделяют наивные лимфоциты, клетки-эффекторы, клетки-памяти, CD4+ регуляторные клетки [1].

При исследовании патогенеза нарушений клеточных функций были выявлены фенотипы дисфункциональных Т-лимфоцитов и введены представления о субпопуляциях истощённых (exhausted) и стареющих (senescent) клеток [2, 3]. Стареющие Т-лимфоциты — это группа клеток, характеризующихся сниженными пролиферативными показателями, однако сохранившими способность к эффекторной функции. Вопрос

об экспрессии данными клетками иммунных чекпоинтов является спорным [2]. Истощённые Т-клетки представляют собой субпопуляцию лимфоцитов, активно экспрессирующих различные молекулы иммунных контрольных точек, при стимуляции которых резко снижаются эффекторные и пролиферативные возможности данных клеток [3, 4].

В настоящее время наряду с широко распространенными методами терапии РМЖ такими, как хирургическое удаление опухоли, неoadъювантная и адъювантная химиотерапия, лучевая терапия, в клиническую практику активно внедряется иммунотерапия онкологических заболеваний. Применение лечения на основе ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI — immune checkpoint inhibitors или ICB — immune checkpoint blockade) является оправданным при высокой концентрации TILs в опухоли (так называемые «горячие» опухоли), что выражается в значимых показателях клинической эффективности и выживаемости. Это объясняется большей насыщенностью «горячих» опухолей молекулами CTLA-4, PD-1 и PD-L1, LAG-3 — мишенями для ICI-терапии [5].

«Холодные» опухоли, имеющие низкую степень лимфоцитарной инфильтрации, обладают противоположными свойствами [5].

Таким образом, высокий уровень лиганда способствует развитию дисфункции Т-лимфоцитов, следовательно, ингибирование их взаимодействия с рецепторами лимфоцитов будет вести к восстановлению иммунного ответа. Благодаря данному механизму, эффективность ответа на иммунотерапию может оцениваться не только по концентрации TILs, но и по уровню экспрессии молекул иммунных чекпоинтов клетками опухоли и ее микроокружения (tumor microenvironment — TME), опухоль-инфильтрирующими Т-лимфоцитами [6]. Опухолевое микроокружение (tumor microenvironment — TME) включает кроме TILs ассоциированные с опухолью макрофаги, нейтрофилы, фибробласты и другие клетки, а также цитокины, являющиеся продуктами деятельности всех клеток микроокружения и опухолевых клеток.

Подходы к определению TILs в опухоли и методы диагностики

В настоящий момент можно выделить несколько способов оценки содержания TILs в опухолевых образованиях.

При количественной оценке TILs основным учитываемым параметром является степень лимфоцитарной инфильтрации опухоли [7].

Определение фенотипов и функционального состояния TILs лежит в основе описания каче-

ственных показателей. Наиболее комплексный способ, используемый для этого — Single-cell RNA-sequencing, однако он применяется лишь в передовых фундаментальных работах [8]. В современных клинических исследованиях изучаются качественные параметры TILs по косвенному признаку — уровню экспрессии опухолью лигандов к основным иммунным чекпоинтам. Важно учитывать, что данные молекулы экспрессируются, в т. ч. клетками опухолевого микроокружения [6]. Кроме того, ряд исследований показывает корреляции между клиническими исходами и определенным составом ТМЕ [6, 8, 9]. Вероятно, это достигается за счёт формирования различных цитокиновых и иных взаимодействий в ткани, поражённой опухолью. Таким образом, TILs важно рассматривать в комплексе с другими клеточными элементами ТМЕ и клетками опухоли.

В настоящее время основными методами оценки TILs и ТМЕ являются микроскопический метод и иммуногистохимический анализ. Микроскопическое исследование характеризуется простотой исполнения и широкой доступностью [7]. При анализе приготовленных препаратов выделяют стромальные (sTILs) и внутриопухолевые (iTILs) инфильтрирующие лимфоциты. sTILs определяются как лимфоциты, которые расположены в строме без прямого контакта с опухолевыми клетками и присутствуют в пределах границы опухоли. iTILs — лимфоциты, имеющие непосредственное взаимодействие с раковыми клетками. Изучение количества sTILs лежит в основе стандартизированной оценки TILs при раке молочной железы, однако ряд исследований ставит под сомнение данный метод, указывая на прогностическую роль iTILs [10, 11].

Имуногистохимия (ИГХ) является более информативным и точным методом, в настоящее время активно внедряемым в клиническую и исследовательскую практику [7].

ИГХ позволяет определить с помощью маркеров к поверхностным рецепторам клеток большинство субпопуляций иммунных клеток; обнаружить различные молекулярные структуры, экспрессируемые в исследуемом образце опухоли: Ki67, PD-L1, HER2, гормональных рецепторов и т. д. [7].

Результаты применения иммунотерапии при раке молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ). ТНРМЖ распространен среди молодых женщин. На его долю приходится 10–15 % всех случаев РМЖ. ТНРМЖ отличается быстрым ростом и высокой агрессивностью [12].

В ряде исследований были определены факторы, коррелирующие с общей выживаемостью пациентов с ТНРМЖ: семейный анамнез РМЖ, расположение опухоли, гистологическая степень и статус Ki67 [13].

Иммунологически данный тип опухоли характеризуется высоким уровнем лимфоцитарной инфильтрации и значительной мутационной нагрузкой (Tumour mutation burden — ТМВ) [14].

Как было отмечено ранее, высокий уровень TILs ассоциируется с лучшей эффективностью иммунотерапии. Это подтверждается результатами исследований KEYNOTE-086 (I и II фазы), KEYNOTE-173, Impassion130 и выражается в увеличении значений общей выживаемости, безрецидивной выживаемости, полного патологического ответа при ТНРМЖ [15–17].

На сегодняшний день основной мишенью IC1-терапии ТНРМЖ является взаимодействие молекул PD-1 и PD-L1. Сформировавшаяся в последние годы научная концепция говорит о предиктивной значимости экспрессии PD-L1 клетками опухоли и ТМЕ для определения эффективности терапии РМЖ. Основными исследованиями в этой области являются работы Impassion130 и Impassion031, KEYNOTE-119 и KEYNOTE-355 [18, 19, 20, 21].

Для оценки значения экспрессии PD-L1 существует несколько методов. В случае Impassion 130 и 031 используется методика на основании покрытия области опухоли иммунными клетками, экспрессирующими PD-L1 [20, 21]. В KEYNOTE-119 и KEYNOTE-355 применяется метод комбинированной оценки (Combined Positive Score — CPS), который представляет собой процентное отношение PD-L1 позитивных клеток (как опухолевых, так и иммунных) к общему количеству опухолевых клеток [18, 19].

По результатам исследования Impassion 130 (пациенты с местно-распространённым или метастатическим ТНРМЖ) в группе PD-L1 положительных пациентов с экспрессией лиганда на 1 % и более опухолевых клеток, наблюдалось значимое повышение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания (progression-free survival — PFS), по сравнению с PD-L1 отрицательной группой больных [20].

В KEYNOTE-355 и KEYNOTE-119 исследовались пациенты с метастатическим ТНРМЖ. Результаты показали, что у больных с уровнем CPS ≥ 10 и CPS ≥ 20 соответственно отмечалось статистически значимое улучшение клинической картины заболевания [18, 19].

Однако в более новых исследованиях (KEYNOTE-522, Impassion-031) было продемонстрировано, что уровень PD-L1 экспрессии не являлся значимым фактором для прогнозирова-

ния эффективности ИСІ-терапии на ранних стадиях ТНРМЖ. Установлено, что при применении ингибитора контрольных точек улучшение отмечалось в группах как PD-L1-положительных, так и у PD-L1-отрицательных пациентов. Авторы отмечают, что показатель TILs, как предиктивный маркер, обладает большей точностью, по сравнению с уровнем экспрессии PD-L1 [21, 22].

Peter Schmid и соавт. (2020) предположили, что причиной противоречивости последних двух исследований является то, что в них рассматриваются более ранние, неметастатические стадии онкологического процесса [22].

На сегодняшний день ряд клинических исследований показывают прогностически значимое влияние уровня TILs на эффективность лечения при применении не только ингибиторов контрольных точек, но и химиопрепаратов.

В метаанализе Denkert и соавт. (2018) была произведена оценка sTILs до проведения неоадьювантной химиотерапии всех типов РМЖ и проанализированы показатели безрецидивной и общей выживаемости. Значения sTILs в пределах 0–10 % были приняты как низкие, 11–59 % как средние, 60–100 % как высокие. В результате было выявлено, что высокие значения sTILs являются предиктором полного патологического ответа (ППО) во всех типах рака. Однако наиболее часто высокие показатели sTILs наблюдались именно при ТНРМЖ (30 % случаев). Кроме того, установлена корреляция между ППО и лучшими показателями общей выживаемости [23].

HER-2/neu-положительный РМЖ. В настоящее время для лечения HER-2/neu-положительного РМЖ одобрены и активно используются хирургический метод, химиотерапия, моноклональные антитела к HER-2/neu. Работы по применению иммунотерапии немногочисленны и указывают на менее благоприятный прогноз для пациентов, по сравнению с ТНРМЖ [24].

Одним из основных исследований HER-2/neu+ РМЖ является CLEOPATRA, изучавшее лечение на основе трастузумаба и доцетаксела с добавлением пертузумаба или плацебо. Трастузумаб и пертузумаб представляют собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, избирательно взаимодействующие с различными частями внеклеточного домена HER-2/neu. Ученые выяснили, что общая выживаемость была выше у больных с более высоким уровнем TILs (медиана общей выживаемости была короче у пациентов со значениями TILs ≤ 20 %, чем у пациентов со значениями TILs > 20 %, $p = 0,021$). При этом добавление пертузумаба увеличивало выживаемость пациентов, независимо от содержания TILs [25].

В исследовании PANACEA пациентам, резистентным к трастузумабу, был назначен пембролизумаб, блокатор PD-1. Во второй фазе клинических испытаний, в PD-L1-положительной группе у четверти больных был достигнут положительный клинический эффект. В группе PD-L1-отрицательных пациентов позитивного влияния пембролизумаба не отмечалось [26].

Гормон-положительный РМЖ. По сравнению с другими типами РМЖ, гормон-положительный (hormone-positive, HR+) РМЖ характеризуется относительно малой мутационной нагрузкой опухоли, следовательно, низкой иммуногенностью. Это проявляется в сниженном количестве TILs и/или низкой экспрессии PD-L1 [27]. Из этого факта можно сделать вывод о неэффективности применения ингибиторов иммунных контрольных точек при HR+ РМЖ, что было подтверждено в ряде исследований [28, 29].

Тем не менее, в настоящее время появляются данные, которые открывают перспективы для использования иммунотерапии гормон-положительных опухолей в комбинации с химиотерапией на ранних стадиях. В исследовании I-SPY2 часть пациентов с HR+/HER-2/neu- РМЖ получали неоадьювантное лечение в виде стандартной химиотерапии (паклитаксел, затем доксорубин и циклофосфамид) с добавлением пембролизумаба, и это приводило к более высокой частоте полного патологического ответа, по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию [30].

Перспективные исследования

Дисфункция TILs — новые представления. На сегодняшний день проводится ряд фундаментальных исследований в области дисфункции Т-лимфоцитов. С помощью разработки современных методов изучения клеточного состава опухолей, в частности Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq), открываются новые представители TILs, описываются их молекулярные особенности и функциональное состояние. Благодаря этому улучшается понимание клеточных и тканевых взаимодействий, блокируя которые можно достичь наилучших результатов при иммунотерапии.

Представления о дисфункции Т-лимфоцитов как основы нарушения иммунного ответа на опухоль начали формироваться с конца XX-го в. Однако это явление воспринималось до последнего времени как бинарный процесс с наличием двух состояний Т-клеток: истощенного и функционального.

В 2020 г. вышла статья нидерландских ученых, в которой описывалась иная концепция формирования дисфункционального пула

инфильтрирующих опухоль CD8⁺ Т-лимфоцитов. Как было представлено авторами данного исследования, дисфункция Т-клеток — это постепенно возникающее снижение противоопухолевой эффекторной функции Т-лимфоцитов, вследствие приобретения ими способности к экспрессии ингибирующих молекул: PD-1, CTLA4, LAG3 (Lymphocyte-activation gene 3), TIM3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3, HAVCR2), GZMK (Granzyme K), CD39 и CD103. Ключевой характеристикой этого процесса является его стадийность, что предполагает существование переходных форм Т-клеточного звена с выделением состояний ранней и поздней дисфункции [31].

По мнению ученых, обнаруженные на основании scRNA-seq «наивноподобные» и «цитотоксические» Т-лимфоциты могут переходить в истощенные формы. Эти клетки обозначаются как преддисфункциональные, в случае появления на их поверхности ингибирующих молекул, но в меньшей концентрации, чем на истощенных (дисфункциональных) Т-лимфоцитах [31].

Как уже упоминалось ранее, непосредственно дисфункциональные CD8⁺ Т-клетки разделяются на ранние и поздние: первые характеризуются выраженной способностью к пролиферации, вторые — ее отсутствием. При переходе в состояние поздней дисфункции снижается проявление классических эффекторных функций Т-лимфоцитов (продукции IL-2, TNF и IFN γ). Однако Т-клетки приобретают новые возможности, например, к секреции CXCL13, выступающего в качестве хемоаттрактанта В-клеток, что лежит в основе образования лимфоидных узлов (TLS) в структуре опухоли [31].

При рассмотрении вопроса ИСІ-терапии исследователи отметили, что именно наличие ранних дисфункциональных CD8⁺ Т-лимфоцитов может иметь решающее значение для генерации стойкого противоопухолевого ответа на лечение ингибиторами иммунных чекпойнтов и, соответственно, может выполнять роль прогностического биомаркера [31].

Исследование Massimo Andreatta и соавт. (2021) представляет более глубокое изучение состава TILs и его функционирования [32].

Установлено, что опухоль-специфические TILs, с точки зрения дисфункции, представлены тремя подтипами клеток: Tex (CD8⁺ terminally-exhausted effector) и их менее активными предшественниками — Trex (CD8⁺ precursor-exhausted), EM (effector memory). При этом в ткани опухоли наиболее распространена истощенная популяция Т-клеток [32].

Главной целью иммунотерапии, по мнению Andreatta и соавт. (2021), является «оживление» именно CD8⁺ терминально истощенных

Т-лимфоцитов, поскольку данные клетки способны к противоопухолевой цитотоксической функции. В настоящее время процесс восстановления киллерной активности Т-клеток происходит, благодаря воздействию на PD1, CTLA4. Поскольку TOX и Ptpn2 считаются основными факторами, устанавливающими программу постепенного истощения CD8⁺ Т-клеток, то их блокада, а также блокада LAG3 и Klrp1, может стать перспективным направлением иммунотерапии онкологических заболеваний [32].

В представленных двух исследованиях существуют взаимные противоречия. В работе Anne M. van der Leun и соавт. [31] приводятся результаты об эффективности иммунотерапии на этапах перехода Т-лимфоцитов в дисфункциональное состояние, тогда как Massimo Andreatta и соавт. [146] описывают более эффективное применение иммунотерапии на стадии терминально истощенных CD8⁺ Т-клеток. Таким образом, необходимо продолжить изучение дисфункционального процесса Т-клеточного звена.

Перспективные исследования иммунофенотипов опухолевого микроокружения

В 2021 г. была опубликована статья Вагаев и соавт., в которой предложена новая классификация иммунофенотипов опухолей на основании транскриптомного анализа опухолей и ТМЕ [9].

В исследовании учёные данной группы выделяют четыре подтипа микроокружения:

1. immune-enriched (IE, иммуннообогащённый);
2. immune-enriched/fibrotic (IE/F, иммуннообогащённый/фибротический);
3. fibrotic (F, фибротический);
4. depleted (D, истощённый).

Наилучшим для применения терапии ингибиторами иммунных чекпойнтов являлись IE фенотип, наименее перспективными — F и D подтипы [9].

В данной работе показана низкая эффективность применения ИСІ-терапии при иммунофенотипах опухолей, характеризующихся малым уровнем ТМВ, низкой инфильтрацией TILs. Следовательно, можно утверждать, что для данных видов опухолей необходима иная терапия, направленная на формирование полноценного провоспалительного ТМЕ [9].

Новые концепции лечения полирезистентных подтипов опухолей и TILs

Как было описано ранее благоприятное прогностическое значение имеет высокий уровень инфильтрации TILs, низкие показатели данного

параметра ассоциируются с негативными клиническими исходами. Следовательно, для достижения лучших результатов лечения необходимо «перевести» малоинфильтрированные опухоли в иммунообогащённые.

Одним из решений является применение адоптивной клеточной терапии (АКТ, Adoptive cell therapy — АСТ). На сегодняшний день АКТ используется как терапия «последнего шанса» у пациентов, опухоли которых прогрессировали, несмотря на проводимое ранее лечение. Данное направление имеет три модальности, основанные на введении разных типов клеток: TILs из биоптата опухоли, лимфоциты с генетически модифицированными Т-клеточными рецепторами и Т- или NK-клетки с химерными антигенными рецепторами (Chimeric antigen receptor, CAR) [33].

Известно, что основной причиной несостоятельности иммунного ответа эндогенных лимфоцитов является опухолевое микроокружение, способствующее переходу эффекторных лимфоцитов в истощенные формы. Модификация клеток при АКТ и параллельное введение ингибиторов контрольных точек направлены на преодоление развития дисфункции имеющихся и введённых в организм пациента активированных лимфоцитов [9, 34].

Также для перехода противовоспалительного ТМЕ в провоспалительный иммунофенотип проводится химиотерапия для достижения лимфодепрессии с последующей АКТ и введением IL-2 [35].

Для применения адоптивной клеточной терапии в настоящее время необходимо исследование двух групп показателей TILs: качественных параметров и влияния ТМЕ на лимфоциты [34].

Качественные показатели TILs необходимы в получении материала для проведения индивидуальной АКТ, а также для оценки факторов резистентности, с которыми придётся столкнуться CAR-T- и CAR-NK-клеткам у конкретного пациента [34].

Есть две основные концепции нацеливания АКТ — индивидуальные неоантигены и универсальные онкологические мишени [34, 36].

В первом случае происходит обнаружение опухоль-специфических TILs, чаще всего находящихся в истощённом состоянии, и в дальнейшем при помощи метода scRNA-seq выявляются мишени, на которые необходимо нацеливать аутологические или аллогенные лимфоциты. Это дорогой, технологически сложный и оттого малодоступный метод для широкой клинической практики в ближайшие годы [34].

Другой вариант — это создание клеток, ориентированных на универсальные рецепторы, которые характерны для определённой группы

опухолей и отсутствуют в нормальных тканях пациента. Проблемами данного метода являются более низкие безопасность и эффективность, относительно ранее описанного способа [36].

Изначально адоптивная иммунотерапия основывалась на использовании Т-лимфоцитов, однако в настоящее время данные идеи нашли применение в отношении NK-клеток. CAR-NK обладают рядом важных преимуществ: удобством получения, большей безопасностью и более широкой системой распознавания. Также для некоторых опухолей была показана высокая онколитическая активность конкретно этого типа клеток. Фактически система нацеливания CAR-NK повторяет таковую у CAR-T [37, 38].

Отметим возможность применения в будущем ещё одного параметра оценки TILs в контексте АКТ — количественного. Как было отмечено в работе Вагаев и соавт. (2021), пациенты с опухолями, характеризующимися низкой лимфоцитарной инфильтрацией, зачастую резистентны к ИС-терапии [9]. Соответственно, для таких больных введение экзогенных модифицированных лимфоцитов, способных к активной пролиферации, является многообещающим, а иногда и единственно действующим методом лечения.

Также весьма перспективным является использование концепции АКТ для лечения метастазов опухолей, т. к. их иммунная инфильтрация значительно ниже, чем в первичных очагах. Однако в ряде исследований была показана проблема высокой мутационной гетерогенности метастазов и первичной опухоли. Таким образом, при применении АКТ, ориентированной на неоантигены, возникает необходимость нацеливания клеток на конкретный метастаз [34, 39, 40].

Обсуждение

В данной статье были рассмотрены вопросы использования TILs в клинической практике, освещены новейшие, пока еще единичные, исследования, посвященные поиску перспективных методов лечения онкологических больных на примере РМЖ с разным уровнем лимфоцитарной инфильтрации. Результаты многочисленных исследований показывают, что с прогностической точки зрения при различных видах лечения и при оценке перспективности применения определённого типа терапии важно учитывать три фактора, характеризующие TILs: количественный, качественный состав и влияние других составляющих опухолевого микроокружения.

Более высокая обогащённость опухоли TILs, характерная для ТНРМЖ, является благоприятным показателем для проведения иммунотерапии и прогноза эффективности лечения. Таким

образом, терапия на основе ингибиторов иммунных контрольных точек позволяет сделать ТНРМЖ, отличающийся быстрым прогрессированием и высокой летальностью, более благоприятным подтипом РМЖ с точки зрения прогноза для больных.

Польза применения иммунотерапии при HER-2/neu-положительном РМЖ находится на стадии изучения. В исследовании PANACEA продемонстрирована эффективность пембролизумаба для PD-L1 положительных пациентов, резистентных к трастузумабу. Также установлен факт влияния TILs на исходы заболевания, и на примере работы CLEOPATRA отражена позитивная роль высокого уровня TILs для прогноза эффективности лечения.

В настоящее время активно изучается функционирование TME и TILs. На основе накопленных данных группой ученых во главе с А.В. Багаевым разработана классификация опухолевого микроокружения с преобладанием провоспалительного, либо противовоспалительного компонентов. Именно наличие противовоспалительного иммунофенотипа TME, ассоциированного с низким уровнем TILs, может объяснить резистентность гормон-положительного РМЖ к ИС-терапии.

Современные исследования фактически основаны на адаптированном к онкологии законе Либиха: исследователи ищут «лимитирующий фактор» иммунного ответа, который пытаются «исправить» — привести его к оптимальному показателю. На этом логическом принципе основаны идеи применения антииммуносупрессорной и адоптивной клеточной терапии, а также работы А.М. van der Leun и соавт. и М. Andreatta и соавт., в которых вводятся представления о различных типах дисфункциональных Т-лимфоцитов, что дает основание для поиска новых мишеней иммунотерапии.

Таким образом, получение новых данных о ранее мало исследованных составляющих TME и TILs, а также разработка и подтверждение теорий функционирования опухолевого микроокружения дают возможность проводить в будущем клинические исследования инновационных моделей терапии. Перспективными для осуществления таких задач в настоящее время являются новые ингибиторы контрольных точек (антитела к LAG3, KLRG1 и другие), а также различные модальности применения CAR-клеток.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Мнихович М.В., Безуглова Т.В. — концепция и дизайн исследования;

Мнихович М.В., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С. — сбор и обработка материала;

Мнихович М.В., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Ерофеева Л.М. — написание текста;

Мнихович М.В., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. — редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Mnikhovich M.V., Bezuglova T.V. — conceived the study and designed the experiment;

Mnikhovich M.V., Borisov D.A., Timofeev R.G., Agafonova Yu.S., Erofeeva L.M. — wrote the paper;

Mnikhovich M.V., Erofeeva L.M., Bezuglova T.V., Shiripenko I.A. — edited the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Annaratone L., Cascardi E., Vissio E., et al. The multifaceted nature of tumor microenvironment in breast carcinomas. *Pathobiology*. 2020; 87(2): 125-142.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000507055>.
- Zhao Y., Shao Q., Peng G. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17: 27-35.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0344-8>.
- Miller B.C., Sen D.R., Al Abosy R., et al. Subsets of exhausted CD8+ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade. *Nat Immunol*. 2019; 20(3): 326-336.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0312-6>.
- Dolina J.S., Van Braeckel-Budimir N., Thomas G.D., Salek-Ardakani S. CD8+ T cell exhaustion in cancer. *Front Immunol*. 2021; 12:715234.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.715234>.
- De Guillebon E., Dardenne A., Saldmann A., et al. Beyond the concept of cold and hot tumors for the development of novel predictive biomarkers and the rational design of immunotherapy combination. *Int J Cancer*. 2020; 147(6): 1509-1518. -DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32889>.
- Zhang Z., Liu S., Zhang B., et al. T cell dysfunction and ex-haustion in cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 17.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00017>.
- Hendry S., Salgado R., Gevaert T., et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group: part 1: assessing the host immune response, tils in invasive

- breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research. *Adv Anat Pathol.* 2017; 24(5): 235-251.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000162>.
8. Zheng L., Qin S., Si W., et al. Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells. *Science.* 2021; 374(6574): abe6474.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abe6474>.
 9. Bagaev A., Kotlov N., Nomie K., et al. Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy. *Cancer Cell.* 2021; 39(6): 845-865.e7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.014>.
 10. Kos Z., Roblin E., Kim R.S., et al. Pitfalls in assessing stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs) in breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2020; 6: 17.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-020-0156-0>.
 11. Ruan M., Tian T., Rao J., et al. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers. *Diagn Pathol.* 2018; 13: 66.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0743-7>.
 12. Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(20): 1938-48.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>.
 13. Lin Y., Fu F., Lin S., et al. A nomogram prediction for the survival of patients with triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2018; 9(63): 32108-32118.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24964>.
 14. Karn T., Jiang T., Hatzis C., et al. Association between genomic metrics and immune infiltration in triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017; 3(12): 1707-1711.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2140>.
 15. Adams S., Schmid P., Rugo H.S., et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019; 30(3): 397-404.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517>.
 16. Emens L.A., Molinero L., Loi S., et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer: biomarker evaluation of the IMpassion130 study. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(8): 1005-1016.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab004>.
 17. Loi S., Schmid P., Aktan G., et al. Relationship between tumor infiltrating lymphocytes (TILs) and response to pembrolizumab (pembro)+chemotherapy (CT) as neoadjuvant treatment (NAT) for triple-negative breast cancer (TNBC): Phase 1b KEYNOTE-173 trial. *Ann Oncol.* 2019; 30 :iii2.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz095.003>.
 18. Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387: 217-226.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809>.
 19. Winer E.P., Lipatov O., Im S.A., et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 499-511.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30754-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30754-3).
 20. Schmid P., Rugo H.S., Adams S., et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 44-59.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8).
 21. Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H., et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 396: 1090-1100.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31953-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31953-X).
 22. Schmid P., Cortes J., Pusztai L., et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382: 810-821.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.
 23. Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 40-50.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X).
 24. Kwan M.L., Kushi L.H., Weltzien E., et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research.* 2009; 11(3).-DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr2261>.
 25. Luen S.J., Salgado R., Fox S., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(1): 52-62.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30631-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30631-3).
 26. Loi S., Giobbie-Hurder A., Gombos A., et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(3): 383-393.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30812-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30812-X).
 27. Goldberg J., Pastorello R.G., Vallius T., et al. The Immunology of hormone receptor positive breast cancer. *Front Immunol.* 2021; 12: 674192.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674192>.
 28. Rugo H.S., Delord J.P., Im S.A., et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(12): 2804-2811.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
 29. Shah A.N., Flaum L., Helenowski I., et al. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1): e000173.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000173>.
 30. Nanda R., Liu M.C., Yau C., et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: an analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(5): 676-684.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6650>.
 31. van der Leun A.M., Thommen D.S., Schumacher T.N. CD8+ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis. *Nat Rev Cancer.* 2020; 20(4): 218-232.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0235-4>.
 32. Andreatta M., Corria-Osorio J., Müller S., et al. Interpretation of T cell states from single-cell transcriptomics data using reference atlases. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 2965.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23324-4>.
 33. Kirtane K., Elmariah H., Chung C.H., Abate-Daga D. Adoptive cellular therapy in solid tumor malignancies: review of the literature and challenges ahead. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2021; 9(7).-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002723>.
 34. Morotti M., Albukhari A., Alsaadi A., et al. Promises and challenges of adoptive T-cell therapies for solid tumours. *Br J Cancer.* 2021; 124:1759-1776.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01353-6>.

35. Owen K., Ghaly R., Shohdy K.S., et al. Lymphodepleting chemotherapy practices and effect on safety and efficacy outcomes in patients with solid tumours undergoing T cell receptor-engineered T cell (TCR-T) Therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2023; 72: 805-814.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03287-1>.
36. Lin H., Cheng J., Mu W., et al. Advances in universal CAR-T cell therapy. *Front Immunol.* 2021; 12: 744823.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744823>.
37. Yilmaz A., Cui H., Caligiuri M.A., et al. Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2020; 13(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00998-9>.
38. Zhang L., Meng Y., Feng X., et al. CAR-NK cells for cancer immunotherapy: from bench to bedside. *Biomark Res.* 2020; 10.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00364-6>.
39. Reuben A., Spencer C.N., Prieto P.A., et al. Genomic and immune heterogeneity are associated with differential responses to therapy in melanoma. *NPJ Genom Med.* 2017; 2: 10.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41525-017-0013-8>.
40. Angelova M., Mlecnik B., Vasaturo A., et al. Evolution of metastases in space and time under immune selection. *Cell.* 2018; 175(3): 751-765.e16.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.018>.

Поступила в редакцию / Received / 27.09.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Максим Валерьевич Мнихович / Maxim V. Mnikhovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>.
 Денис Алексеевич Борисов / Denis A. Borisov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3625-692X>.
 Роман Геннадьевич Тимофеев / Roman G. Timofeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2468-2200>.
 Юлия Сергеевна Агафонова / Yulia S. Agafonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4877-9569>.
 Людмила Михайловна Ерофеева / Lyudmila M. Erofeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>.
 Татьяна Васильевна Безуглова / Tatyana V. Bezuglova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>.
 Иван Александрович Ширипенко / Ivan A. Shiripenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>.





© А.В. Султанбаев¹, И.А. Тузанкина^{2,3}, А.Ф. Насретдинов¹,
 Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин¹, К.В. Меньшиков^{1,4}, М.В. Султанбаев⁴, О.В. Сатышев⁵,
 А.А. Измаилов¹, Д.А. Кудлай^{6,7}, Е.Н. Имянитов^{8,9}

Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

⁵Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Институт профессионального образования в сфере здравоохранения и социального развития», г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Alexander V. Sultanbaev¹, Irina A. Tuzankina^{2,3}, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹,
 Shamil I. Musin¹, Konstantin V. Menshikov^{1,4}, Mikhail V. Sultanbaev⁴, Oleg V. Satyshev⁵,
 Adel A. Izmailov¹, Dmitry A. Kudlay^{6,7}, Evgeny N. Imyanitov^{8,9}

Mechanisms of Formation of Specific Antitumor Immunity and Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors

¹State Autonomous Health Care Institution «Republican Clinical Oncology Dispensary» of the Ministry of Health for the Republic of Bashkortostan, Ufa, the Russian Federation

²Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Immunology and Physiology», Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, the Russian Federation

³State Autonomous Health Care Institution of the Sverdlovsk Region, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁴State Budget Educational Institution Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

⁵Autonomous Non-Profit Organization of Continuing Professional Education «Institute of Professional Education in the Sphere of Health and Social Development», Ufa, the Russian Federation

⁶Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

⁷Federal State Budgetary Institution National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁸N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Данный обзор посвящен механизмам работы противоопухолевого иммунитета и особенностям его формирования. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа изменили парадигму лечения больных со злокачественными но-

This review is dedicated to the mechanisms of antitumor immunity and to the features of its formation. Immune checkpoint inhibitors have changed the treatment paradigm for cancer patients. Immunotherapy has shown superior efficacy

вообразованиями (ЗНО). Иммуноterapia при многих ЗНО показала превосходящую стандартные химиотерапевтические опции эффективность. В данной работе представлен обзор литературных данных о механизмах формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности ЗНО к препаратам контроля иммунных точек. Для определения эффективности применения ингибиторов контрольных точек в клинической практике широко распространены маркеры: PD-L1 статус и микросателлитная нестабильность. Результаты исследований показывают, что уровень экспрессии PD-L1 определяет эффективность иммунотерапии. Наличие высокой микросателлитной нестабильности определяет чувствительность к терапии ИКТ независимо от гистологического подтипа. Наличие статусов PD-L1 и MSI является показанием для назначения блокаторов PD1 и PD-L1. Даже при наличии MSI и высокой экспрессии PD-L1 у определенной группы пациентов отсутствует эффект от проводимой терапии, что указывает о резистентности и отсутствии специфического противоопухолевого иммунитета. V(D)J-рекомбинации ДНК обеспечивают продукцию разнообразных антигенных рецепторов в развивающихся Т- и В-лимфоцитах, что представляется ключевым фактором развития специфического противоопухолевого иммунитета. Для определения эффективности иммунотерапии следует рассмотреть количественные показатели TREC и KREC.

Ключевые слова: противоопухолевый иммунитет; ингибиторы контрольных точек; Т-клеточный рецептор; V(D)J-рекомбинация ДНК; TREC; KREC

Для цитирования: Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Сатышев О.В., Измайлов А.А., Кудлай Д.А., Имянитов Е.Н. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 433-439. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439

✉ Контакты: Султанбаев Александр Валерьевич, rkodrb@yandex.ru

Модуляция противоопухолевого иммунитета представляет особый интерес в сфере лечения злокачественных новообразований (ЗНО). В настоящее время доказали свою эффективность и широко распространены в клинической практике так называемые ингибиторы контрольных точек (ИКТ). Эта группа препаратов взаимодействует с регуляторными механизмами, позволяющими заблокировать сформировавшийся специфический иммунный ответ и поддерживающими иммунный гомеостаз. К ингибиторам контрольных точек относятся специфические антитела против цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), рецептора программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганда — PD-L1. Блокировка этих белков приводит к инактивации эффекторных Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическими свойствами [1].

Внедрение ИКТ радикально изменило терапевтические стратегии, используемые для многих типов солидных опухолей [2–8]. Во многих клинических исследованиях иммуноterapia показала эффективность, превосходящую стандартные химиотерапевтические опции. Так, например, при распространенной меланоме назначение

to standard chemotherapy in many malignant neoplasms. This paper reviews literature data on the mechanisms of specific anti-tumour immunity and resistance of malignant neoplasms (MN) to immune checkpoint inhibitors. The following markers are widely used to determine the efficacy of checkpoint inhibitors in clinical practice PD-L1 status and microsatellite instability. Research shows that the level of PD-L1 expression determines the effectiveness of immunotherapy. The presence of high microsatellite instability determines sensitivity to ICT therapy regardless of histological subtype. The presence of PD-L1 and MSI status is an indication for the prescription of PD1 and PD-L1 immune checkpoint blockers. Even in the presence of MSI and high expression of PD-L1, a certain group of patients do not respond to therapy, indicating resistance and a lack of specific antitumor immunity. V(D)J DNA recombinations ensure the production of different antigen receptors in developing T and B lymphocytes, which appears to be a key factor in the development of specific antitumor immunity. TREC and KREC metrics should be considered to determine the efficacy of immunotherapy.

Keywords: antitumor immunity; checkpoint inhibitors; T-cell receptor; V(D)J DNA recombination; TREC; KREC

For Citation: Alexander V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Ainur F. Nasretdinov, Nadezhda I. Sultanbaeva, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov, Mikhail V. Sultanbaev, Oleg V. Satyshev, Adel A. Izmailov, Dmitry A. Kudlay, Evgeny N. Imyanitov. Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 433-439. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439

анти-PD-1 агента ниволумаба увеличило уровни выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоту объективных ответов (ЧОО) в 2 раза, по сравнению классической терапией дакарбазином [9]. Успехи применения ИКТ ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и пролголимаба позволили им стать первой рекомендуемой опцией для лечения не только распространенных форм меланомы, но и для терапии других форм ЗНО [10–16]. Рак легкого, традиционно занимающий первую позицию в смертности среди ЗНО, также стал предметом пристального изучения в качестве цели для иммунотерапии [17]. Каскад исследований CheckMate и KEYNOTE один за другим подтверждали преимущество использования иммунотерапии, по сравнению с известным цитотоксическим опциями, что привело к смене парадигмы лечения многих ЗНО [18].

В клинической практике широко распространены маркеры эффективности ИКТ: PD-L1 статус и микросателлитная нестабильность (MSI). PD-1 рецептор экспрессируется на активированных Т- и В-лимфоцитах. Его главный лиганд — PD-L1 (B7-H1) обычно выявляется на макрофагах, но может встречаться и в других тканях

при воздействии воспалительных цитокинов [19, 20]. Взаимодействие PD-1 и PD-L1 определяет естественную иммунологическую толерантность организма, определяя уровень иммунного ответа [19]. Этот же эффект используют опухолевые клетки для ускользания от иммунного надзора. На примере оценки сразу нескольких типов опухолей доказано, что чем выше уровень экспрессии PD-L1, тем эффективнее будет иммунотерапевтическое лечение [20].

Для терапии различных ЗНО также применяются анти-CTLA4 препараты, которые ингибируют пролиферацию Т-клеток путем блокады взаимодействия с В7-рецептором, а также путем вмешательства во взаимодействие В7-рецептора и CD28. CTLA-4 представляет собой молекулу иммунной контрольной точки. В основном экспрессируется на активированных Т-клетках и регуляторных Т-клетках (Treg); ингибирует активацию Т-клеток и регулирует иммунный гомеостаз. CTLA-4 конкурирует с CD28 за взаимодействие с В7-рецептором [21].

Микросателлитная нестабильность — результат спонтанных гипермутационных изменений, неразрывно связанных с явлением дефицита системы репарации неспаренных оснований (dMMR) [22]. Результатом таких нарушений является увеличение мутационной нагрузки и количества опухолевых неоантигенов, приводящее к стимуляции противоопухолевого иммунного ответа [22]. Наличие высокой микросателлитной нестабильности определяет чувствительность к терапии ИКТ независимо от гистологического подтипа [23–25].

Отмечают и другие состояния, которые могут предопределять эффективность иммунотерапии: мутационная нагрузка (ТМВ), профиль экспрессии генов, связанных с иммунным ответом (GER), наличие опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), но в клинической практике на них ориентируются гораздо реже [26, 27]. Наличие PD-L1-статуса и MSI является показанием для назначения блокаторов PD1 и PD-L1. Соответственно, в случае их отсутствия, явных преимуществ от назначения ИКТ, по сравнению со стандартной химиотерапией, пациент не получит, что отражено в современных клинических рекомендациях и чему доверяют практикующие врачи [3, 4].

На этапах развития ЗНО могут проявлять различные механизмы, позволяющие избежать иммунологического наблюдения за опухолью и подавить противоопухолевые иммунные реакции. Вовлечение путей иммунных контрольных точек лежит в основе уклонения опухоли от иммунного надзора [1, 2, 22].

Механизмы резистентности к ИКТ подразделяются на два типа:

а) первичные — терапия неэффективна с самого начала лечения;

б) приобретенные — после противоопухолевого ответа развивается рефрактерность к препарату [1, 28]. При этом следует отметить, что об успехе или неудаче применения ИКТ могут свидетельствовать различные предикторы. Кроме самых известных факторов (низкий или отсутствующий уровень экспрессии PD-L1, микросателлитная стабильность/отсутствие дефицита белков репарации, низкая мутационная/антигенная нагрузка) к факторам первичной резистентности можно отнести:

- коморбидный статус пациента;
- особые группы пациентов: пациенты с аутоиммунными заболеваниями, пациенты с трансплантацией органов или костного мозга в анамнезе, пациенты с нарушением функции органов, пациенты очень молодого или пожилого возраста, беременные, а также пациенты с хроническими вирусными, бактериальными или грибковыми инфекциями;
- изменения в микроопухолевом окружении — увеличение стромального компонента, уменьшение или деактивация иммунных клеток, метаболитические изменения, микробиотические изменения и др. [29, 30].

Вторичная резистентность является следствием эволюции опухоли на фоне активной иммунной агрессии. Существует сразу несколько различных теорий приобретенной резистентности. Среди них:

- нарушения в сигнальном пути IFN (интерфероновый сигнал);
- нарушения в сигнальном пути JAK-STAT (Янус-киназа — преобразователь сигнала и активатор транскрипционных белков);
- потеря влияния PTEN (фосфатаза и гомолог тензина);
- потеря функции B2M (бета 2 микроглобулин);
- активирующие мутации пути Wnt/ β -катенина;
- внеклеточные пузырьки, содержащие функциональные PD-L1 на поверхности [29, 30].

Все перечисленные изменения влияют на определенные звенья иммунного ответа, вызывая истощение Т-клеток и нарушение Т-клеточной памяти [29, 30].

За одно десятилетие иммунотерапия стала одним из основных методов в лечении ЗНО. Однако не у всех пациентов эффективна моно- или комбинированная терапия анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 препаратами. Эффективность большого количества препаратов ИКТ оценивается в клинических исследованиях, но при этом у определенной группы пациентов отсутствует эффект от проводимой терапии [2, 5, 6].

Поиск механизмов формирования резистентности и путей их преодоления является перспективным направлением в онкологии. В частности, в работе G. Morad и соавт. (2021) [28] описываются причины неудач в терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. В ряде работ описан механизм формирования специфического противоопухолевого иммунитета [30, 32], а также предлагается использовать количественные показатели TREC (эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора) и KREC (каппа — делеционный элемент В-клеток) для контроля состояния иммунной системы [30, 31].

На этапах формирования специфического противоопухолевого иммунитета происходит созревание Т-лимфоцитов, в которых синтезируется рецептор, комплементарный к опухолевому антигену. Первичными анатомическими участками для созревания наивных Т- и В-клеток из унипотентных гемопоэтических предшественников являются тимус и костный мозг [31, 33–35]. На протяжении всего этапа дифференцировки образуется различный репертуар лимфоцитов со сформировавшимися специфическими рецепторами, который позволяет дифференцированным клеткам реагировать на широкий спектр антигенных стимулов [36–38]. В тимусе созревание Т-лимфоцитов проходит через множество различных механизмов, которые фенотипически определяются экспрессией Т-клеточного рецептора (TCR) и корецепторов CD4 и CD8. При формировании гуморального иммунитета одним из этапов является созревание В-лимфоцитов, которое включает антигеннезависимую и антигензависимую фазы [39]. В основе формирования клеточного иммунитета происходит фенотипические и генотипические изменения, прежде чем достичь конечной стадии дифференцировки Т-лимфоцитов [40].

Т-лимфоциты являются ключевым звеном в формировании специфического противоопухолевого иммунитета. При этом ключевая роль кроме цитотоксических Т-лимфоцитов отводится и Т-хелперам. При дифференцировке Т-лимфоцитов разнообразие репертуара TCR определяет вероятность формирования комплементарных связей с антигенами опухолевых клеток [41–44].

Т-лимфоциты распознают опухолевый антиген лишь при презентации на поверхности антиген презентующих клеток (АПК). Наивные Т-лимфоциты с опухолевыми антигенами взаимодействуют при их презентации на главном комплексе гистосовместимости II (HLA-II) [45].

В лимфатических узлах происходит взаимодействие АПК как с наивными Т-киллерами, так и с наивными Th0-лимфоцитами. Между АПК и Т-лимфоцитами формируется иммуно-

логический синапс, приводящий к активации клеток. Комплекс антиген HLA-I (представленный на АПК) взаимодействует с TCR и корецепторной молекулой CD8 на Т-лимфоците. В результате происходит активация Т-лимфоцита. Также экспрессируется рецептор к IL2 и начинается его секреция Т-лимфоцитом, что активирует Т-клетку, что его приводит в стадию пролиферации. Взаимодействие TCR антигеном презентированным на HLA-II запускает синтез АПК интерлейкина-12 (IL12), который совместно с интерфероном- γ (IFN γ) способствует дифференцировке Th0 в Th1-лимфоцит. Th1-клетки запускают продукцию IL2, что способствует дифференцировке Т-киллеров в зрелые цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ). В последующем обученные Т-лимфоциты при взаимодействии с антигенами лизируют опухолевые клетки. Но в результате дрейфа мутаций меняется антигенный состав опухолевых клеток, которые могут быть распознанными компонентами врожденной и адаптивной иммунной системы, так называемый иммунный контроль [45].

Процесс дифференцировки Т-клеток и В-клеток сопровождается формированием уникальных Т- и В-клеточных рецепторов в результате перестроек (V(D)J-рекомбинации) в цепи ДНК. Побочными продуктами таких рекомбинаций являются удаленные участки ДНК, которые образуют эксцизионные кольца. Эти кольца получили название TREC (T-cell Receptor Excision Circles) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circles). TREC сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, а KREC — всех В-лимфоцитов [41–45].

Система V(D)J-рекомбинаций занимает важную роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета, в частности определяет разнообразие репертуара антигенных рецепторов [46]. На фоне дрейфа опухолевых антигенов наблюдается «ускользание» опухоли от иммунного ответа, в то время как непрерывный синтез антигенных рецепторов лимфоцитов способствует постоянному «обновлению» специфического противоопухолевого иммунитета [46, 47]. В синтезе лимфоцитарных рецепторов важное значение имеет комплекс белков, активирующих рекомбинацию участков ДНК- RAG1 и RAG2 (RAG1/2) [46]. Также важное значение имеет специфичность рекомбиназы V(D)J [48]. При низком потенциале формирования Т-клеточных рецепторов даже при высокой не-оантигенной нагрузке уровень иммунного ответа чаще всего будет недостаточен для подавления опухолевого роста. Наоборот, при некоторых ЗНО с низким уровнем экспрессии PD-L1, регистрация объективного ответа объясняется возможностью формирования широкого анти-

генного репертуара TCR [30, 49]. Поэтому определение уровня эксцизионных колец рекомбинации TREC и KREC, являющихся предикторами формирования антигенного репертуара рецепторов иммунокомпетентных клеток, следует рассматривать как маркер для определения эффективности применения ингибиторов контрольных точек [42].

Заключение

Внутриопухолевая гетерогенность обусловлена механизмами генетической нестабильности, которые могут как включать иммунный надзор, так и приводить к уклонению от иммунного контроля.

Более глубокое понимание механизма формирования специфического противоопухолевого иммунитета может стать ключом к увеличению доли пациентов, которые длительно отвечают на терапию ИКТ. В развитии специфического противоопухолевого иммунитета ключевую роль занимает механизм V(D)J рекомбинации ДНК, который обеспечивает продукцию разнообразных антигенных рецепторов в развивающихся Т- и В-лимфоцитах. Понимание механизма формирования специфического противоопухолевого иммунитета в неоднородной группе пациентов с гетерогенной опухолью позволит определять эффективность применения ИКТ и прогнозировать вероятность развития резистентности. Для определения эффективности иммунотерапии следует рассмотреть уровни эксцизионных колец V(D)J рекомбинации TREC и KREC.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 23-45-10038).

Financing

This work is supported by the Russian Science Foundation (grant No 23-45-10038).

Участие авторов

Султанбаев А.В., Имянитов Е.Н. — концепция, сбор и обработка материала, написание текста;

Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Насретдинов А.Ф., Кудлай Д.А., Султанбаев М.В., Сатышев О.В., Измайлов А.А. — редактирование;

Тузанкина И.А., Кудлай Д.А., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Sultanbaev A.V., Imyanitov E.N. — suggested the idea of the article, collected and processed the material, wrote the text of the article;

Musin S.I., Menshikov K.V., Sultanbaeva N.I., Nasretdinov A.F., Kudlay D.A., Sultanbaev M.V., Satsyshev O.V., Izmailov A.A. — edited the article;

Tuzankina I.A., Kudlay D.A., Imyanitov E.N. — carried out critical analysis of the work, edited of the text and introduced valuable intellectual content.

All authors have approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Amodio V., Mauri G., Reilly N.M., et al. Mechanisms of immune escape and resistance to checkpoint inhibitor therapies in mismatch repair deficient metastatic colorectal cancers. *Cancers*. 2021; 13(11): 2638.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13112638>.
2. Schmid P., Rugo H.S., Adams S., et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1): 44-59.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8).
3. Michielin O., van Akkooi A., Ascierto P., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019; 30(12).-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>.
4. Planchard D., Popat S., Kerr K., et al. Correction to: «Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 863-70.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy474>.
5. Chung H.C., Ros W., Delord J.P., et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(17): 1470-8.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>.
6. Stratigos A.J., Sekulic A., Peris K., et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): 848-57.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1).
7. Saada-Bouzi E., Peyrade F., Guigay J. Immunotherapy in recurrent and or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Current Opinion in Oncology*. 2019; 31(3): 146-51.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000522>.
8. Herbst R.S., Arkenau H.T., Santana-Davila R., et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(8): 1109-23.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30458-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30458-9).
9. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320-30.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
10. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic mela-

- noma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711-23.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
11. van Dijk N., Gil-Jimenez A., Silina K., et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nature Medicine.* 2020; 26(12): 1839-44.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1085-z>.
 12. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521-32.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
 13. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1345-56.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.
 14. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1824-35.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>.
 15. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19): 1789-801.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>.
 16. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 2021; 149: 222-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
 17. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 1-19.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1.
 18. Lahiri A., Maji A., Potdar P.D., et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Molecular Cancer.* 2023; 22(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>.
 19. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(19): 5064-74.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3271>.
 20. Ott P.A., Bang Y.J., Piha-Paul S.A., et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 318-27.- DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.2276>
 21. Gao C., Li X., Ji Y., et al. CTLA-4 regulates T follicular regulatory cell differentiation and participates in intestinal damage caused by spontaneous autoimmunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 505(3): 865-71.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.182>.
 22. Zhao P., Li L., Jiang X., Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *Journal of Hematology & Oncology.* 2019; 12(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>.
 23. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.
 24. Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(13): 3753-8.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070>.
 25. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to Anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(19): 5064-74.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3271>.
 26. Cristescu R., Mogg R., Ayers M., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018; 362(6411): eaar3593.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax1384>.
 27. Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021; 16(1): 223-49.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>.
 28. Morad G., Helmink B.A., Sharma P., Wargo J.A. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell.* 2021; 184(21): 5309-37.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.020>.
 29. Seto T., Sam D., Pan M. Mechanisms of primary and secondary resistance to immune checkpoint inhibitors in cancer. *Medical Sciences.* 2019; 7(2): 14.-DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci7020014>.
 30. Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., et al. Роль хромосомных V(D)J рекомбинаций лимфоцитов в формировании противоопухолевого иммунитета и эффективности применения иммунотерапии. Молекулярная медицина. 2023; 21(4): 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-04-02>. [Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikov K.V., et al. The role of chromosomal V(D)J recombinations of lymphocytes in the formation of antitumor immunity and the effectiveness of immunotherapy. *Molecular Medicine.* 2023; 21(4): 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-04-02>. (In Rus)].
 31. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., et al. Use of V(D) J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies. *J Transl Med.* 2013; 11(1): 119.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-119>.
 32. Toubert A., Glauzy S., Douay C., Clave E. Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue Antigens.* 2012; 79(2): 83-9.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2011.01820.x>.
 33. Velardi E., Clave E., Arruda L.C.M., et al. The role of the thymus in allogeneic bone marrow transplantation and the recovery of the peripheral T-cell compartment. *Seminars in Immunopathology.* 2021; 43(1): 101-17.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00828-7>.
 34. Mensen A., Ochs C., Stroux A., et al. Utilization of TREC and KREC quantification for the monitoring of early T- and B-cell neogenesis in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Transl Med.* 2013; 11(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-188>.
 35. Negative selection of lymphocytes. *Cell.* 1994; 76(2): 229-39.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90331-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90331-x).
 36. Fry A.M., Jones L.A., Kruisbeek A.M., Matis L.A. Thymic requirement for clonal deletion during T cell development. *Science (New York, NY).* 1989; 246(4933): 1044-6.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2511630>.
 37. Hodes R.J., Sharrow S.O., Solomon A. Failure of T cell receptor V beta negative selection in an athymic environment. *Science (New York, NY).* 1989; 246(4933): 1041-4.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2587987>.
 38. Ghia P., ten Boekel E., Rolink A.G., Melchers F. B-cell development: a comparison between mouse and man.

- Immunol Today*. 1998; 19(10): 480-5.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(98\)01330-9](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(98)01330-9).
39. Dik W.A., Pike-Overzet K., Floor Weerkamp, et al. New insights on human T cell development by quantitative T cell receptor gene rearrangement studies and gene expression profiling. *J Exp Med*. 2005; 201(11): 1715-23.-DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20042524>.
 40. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y., et al. Establishing Simultaneous T cell receptor excision circles (TREC) and K-deleting recombination excision circles (KREC) quantification assays and laboratory reference intervals in healthy individuals of different age groups in Hong Kong. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01411>.
 41. Образцов И.В., Гордукова М.А., Цветкова Е.В., et al. Экзцизионные кольца V(D)J рекомбинации В- и Т-клеток как показатели иммунологической реконституции у детей с острым лимфобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(4): 42-50.-DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-4-42-50>. [Obraztsov I.V., Gordukova M.A., Tsvetkova E.V., et al. V(D)J excision rings of B- and T-cell recombination as indicators of immunological reconstitution in children with acute lymphoblastic leukemia. *Issues of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2016; 15(4): 42-50.-DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-4-42-50>. (In Rus)].
 42. Sultanbaev A.V., Musin S., Menshikov K., et al. 99P Quantitative indicators of TREC and KREC excision rings in malignant neoplasms. *ESMO Open*. 2023; 8(1): 100957.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100957>.
 43. Hoolehan W., Harris J.C., Byrum J.N., et al. An updated definition of V(D)J recombination signal sequences revealed by high-throughput recombination assays. *Nucleic Acids Res*. 2022.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1038>.
 44. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Пролдеус А.П., et al. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(2): 8-15.-DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15>. [Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Prodeus A.P., et al. Neonatal screening for primary immunodeficiency conditions and T-/B-cell lymphopenia as the basis for the formation of risk groups for children with congenital pathologies. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky*. 2020; 99(2): 8-15.-DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15>. (In Rus)].
 45. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., et al. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор. 2021; 563.-DOI: <https://doi.org/10.17513/np.518>. [Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., et al. Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists. Krasnoyarsk: Polikor. 2021; 563.-DOI: <https://doi.org/10.17513/np.518>. (In Rus)].
 46. Ru H., Zhang P., Wu H. Structural gymnastics of RAG-mediated DNA cleavage in V(D)J recombination. *Curr Opin Struct Biol*. 2018; 53: 178-86.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2018.11.001>.
 47. Wu G.S., Bassing C.H. Inefficient V(D)J recombination underlies monogenic T cell receptor β expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(31): 18172-4.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2010077117>.
 48. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(21): 2018-28.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>.
 49. Daud A.I., Wolchok J.D., Robert C., et al. Programmed death-1 expression and response to the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in melanoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34(34): 4102-9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2477>.

Поступила в редакцию / Received / 08.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

- Александр Валерьевич Султанбаев / Alexander V. Sultanbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>.
 Ирина Александровна Тузанкина / Irina A. Tuzankina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>.
 Айнуф Фанутович Насретдинов / Ainur F. Nasretdinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>.
 Надежда Ивановна Султанбаева / Nadezhda I. Sultanbaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>.
 Шамиль Исмагилович Мусин / Shamil I. Musin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>.
 Константин Викторович Меньшиков / Konstantin V. Menshikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>.
 Михаил Валерьевич Султанбаев / Mikhail V. Sultanbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2222-4940>.
 Олег Викторович Сатышев / Oleg V. Satyshev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4407-7558>.
 Адель Альбертович Измайлов / Adel A. Izmailov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>.
 Дмитрий Анатольевич Кудлай / Dmitry A. Kudlay / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.



© П.О. Далгатова¹, А.Д. Зикийходжаев^{2,3,4}, Т.И. Грушина⁵,
М.В. Мошурова², К.А. Найдина², В.О. Тимошкин²

Использование ботулинического токсина типа А для лечения анимационной деформации после одномоментных реконструктивных операций на молочной железе

¹Государственное бюджетное учреждение республиканский диспансер «Республиканский онкологический центр», г. Махачкала, Российская Федерация²Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация⁵Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация© Patimat O. Dalgatova¹, Aziz D. Zikiryakhodzhaev^{2,3,4}, Tatiana I. Grushina⁵, Marianna V. Moshurova², Karina A. Naidina², Vladislav O. Timoshkin²

The Use of Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Animation Deformity after Simultaneous Breast Reconstruction

¹SBI RD «Republican Cancer Center», Makhachkala, the Russian Federation²P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute - Branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation³Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation⁵Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky, Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать лидирующие позиции среди злокачественных опухолей у женщин. В современной реконструктивно-пластической хирургии выполнение одномоментных реконструктивных вмешательств с использованием эндопротезов составляет порядка 70–75 % всех реконструкций. При субпекторальной реконструкции частота встречаемости анимационной деформации достигает 76 %. При этом женщины испытывают дискомфорт в повседневной жизни, явления хронической послеоперационной боли. Варианты коррекции анимационной деформации, как правило, предполагают повторные хирургические вмешательства, что тем не менее не гарантирует надёжную коррекцию анимационной деформации, и лишь замена имплантата с установкой нового в препекторальную позицию, что не всегда возможно, радикально решает проблему. Целью настоящего обзора явилось обобщение функциональных и эстетических результатов инъекций ботулотоксина типа А (БТА) в область реконструированной железы, анализ методики, безопасности введения при лечении анимационной деформации. Проведённый обзор литературы показал, что применение ботулотоксина типа А является малоинвазивной, эффективной, однако обратимой альтернативой вариантам хирургического лечения. В подавляющем большинстве случаев введение осуществляли в большую грудную мышцу (в т. ч. интраоперационно) или в широчайшую мышцу спины, чаще в количестве 100 ЕД на одну зону, при этом

Breast cancer is the most common malignant tumor in women. Simultaneous reconstructive interventions using endoprotheses account for approximately 70–75 % of all reconstructions in modern reconstructive plastic surgery. The frequency of animation deformity reaches 76 % in subpectoral reconstruction. At the same time, women feel discomfort in everyday life, the phenomenon of chronic postoperative pain. The options for correcting the animation deformity usually involve repeated surgical interventions, which do not guarantee reliable correction of the animation deformity, and only the replacement of the implant with a new one in a prepectoral position, which is not always possible, radically solves the problem. The aim of this review is to summarize the functional and aesthetic results of botulinum toxin type A (BTA) injections in the area of the reconstructed breast, to analyze the methodology and safety of administration in the treatment of animation deformity. A review of the literature has shown that the use of botulinum toxin type A is a minimally invasive, effective, but reversible alternative to surgical treatment options. In the vast majority of cases, the injection was given in the pectoralis major muscle (including intraoperatively) or in the latissimus dorsi muscle, more commonly at a dose of 100 IU per zone, although the safety of increasing the dose to 250 IU has been demonstrated. No local or systemic adverse reactions were reported. Due to the reversibility of the effect, it is recommended that the injections be repeated at intervals of 3–4 months. The subjective

показана безопасность повышения дозировки вплоть до 250 ЕД. Сообщений о возникновении локальных или системных неблагоприятных реакций выявлено не было. В связи с обратимостью действия рекомендовано выполнять повторные инъекции с интервалом в 3–4 месяца. Субъективный миорелаксирующий эффект наступал не раньше, чем через 3 суток после первой инъекции БТА и совпал с появлением ощущений облегчения боли. Кроме того, применение БТА статистически значительно снижало потребление наркотических анальгетиков, начиная с 7–14 дня послеоперационного периода. В связи с ограниченным количеством исследований по затронутой тематике требуется дальнейшее наблюдение и изучение рассматриваемых в обзоре вопросов.

Ключевые слова: рак молочной железы; анимационная деформация; реконструкция; имплантаты; боль

Для цитирования: Далгатова П.О., Зирияходжаев А.Д., Грушина Т.И., Мошурова М.В., Найдина К.А., Тимошкин В.О. Использование ботулинического токсина типа А для лечения анимационной деформации после одномоментных реконструктивных операций на молочной железе. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 440-449.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-440-449

✉ Контакты: Тимошкин Владислав Олегович, vladislav.timoshkin.99@mail.ru

muscle relaxant effect occurred at least 3 days after the first BTA injection and coincided with the onset of pain relief. In addition, the use of BTA significantly reduced the use of narcotic analgesics from 7-14 days post-operatively. Due to the limited number of studies on this topic, further observation and research is needed on the issues discussed in the review.

Keywords: breast cancer; animation deformity; reconstruction; implants; pain

For Citation: Patimat O. Dalgatova, Aziz D. Zikiryakhodzhaev, Tatiana I. Grushina, Marianna V. Moshurova, Karina A. Naidina, Vladislav O. Timoshkin. The use of botulinum toxin type A for the treatment of animation deformity after simultaneous breast reconstruction. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 440-449. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-440-449

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать лидирующие позиции среди наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у женщин. По последним данным Международного агентства по изучению рака, во всем мире ежегодно регистрируется более 2,3 млн новых случаев заболевания, и более 669 тыс. новых случаев смерти от рака данной локализации [1]. Не является исключением в этом отношении и Российская Федерация (РФ). В настоящее время в РФ ежегодно регистрируют более 68 000 новых случаев РМЖ и более 22 000 смертей [2]. При этом у 73,7 % заболевших выявляют относительно ранние (I–II) стадии РМЖ [2]. Несмотря на превалирующую тенденцию к выполнению органосохраняющих операций, доля мастэктомий в практике составляет порядка 25–30 %, что сопряжено с дополнительной эмоциональной и психосоциальной дестабилизацией пациента и требует эстетической реабилитации для улучшения качества жизни [3]. Современная реконструктивно-пластическая хирургия предлагает варианты выполнения одномоментных или отсроченных реконструкций молочной железы с использованием аллотрансплантатов и эндопротезов. В настоящее время с появлением таких материалов как ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ), синтетических сеток и аутологических дермальных лоскутов, выполнение реконструктивных вмешательств с использованием эндопротеза представляет собой наиболее частую форму реконструкции молочной железы после мастэктомий, на которую приходится порядка 70–75 % всех реконструкций, как в РФ, так и за рубежом [4].

При субпекторальной реконструкции молочной железы установка имплантата осуществляется под большую грудную мышцу. Существуют разнообразные методики формирования кармана для эндопротеза [5]. Возможно горизонтальное, вертикальное расщепление большой грудной мышцы, дополнительное покрытие фасцией передней зубчатой мышцы; чаще используется методика частичного отсечения большой грудной мышцы от грудной стенки от нижне-наружного до нижне-медиального квадрантов с последующей фиксацией к ней дополнительного материала для укрытия нижнего склона (сетчатый имплантат, АДМ) [5]. После формирования капсулы вокруг эндопротеза, имплантат плотно прилегает к мышце и формирует единую конструкцию, и все движения, производимые сокращением большой грудной мышцы, приводят к смещению эндопротеза, которое клинически проявляется анимационной деформацией и сопровождается снижением функциональности, наличием болевого синдрома [6]. Анимационная деформация представляет собой произвольные и непроизвольные движения в области сформированной молочной железы, возникающие вследствие сокращения большой грудной мышцы при движении верхней конечности и торса [5]. Её возникновение возможно не только в рамках реконструкций, но и при эстетических операциях с использованием силиконовых эндопротезов, устанавливаемых под большую грудную мышцу [7]. Согласно многоцентровому когортному проспективному исследованию «MROC» [8, 9], оценивавшего характер и частоту осложнений при реконструктивных операциях после мастэктомий, общая частота осложнений при реконструкциях молочных желез с помощью имплантатов

колеблется в пределах 26,6–31,3 %, при этом в случае субпекторальной реконструкции частота встречаемости анимационной деформации достигает 76 % (рис. 1).

Becker и соавт. продемонстрировали, что примерно половина женщин с анимационной деформацией испытывала затруднения и дискомфорт в повседневной жизни [10]. Хроническая послеоперационная боль встречается у 50 % пациенток и, по сообщениям авторов, вероятно обусловлена длительным спазмом и аномальным произвольным сокращением большой грудной мышцы [11]. Большая грудная мышца берет своё начало от медиальной части ключицы, латерального края рукоятки и тела грудины, хрящевых

сочленений первых 6 ребер и передней стенки влагалища прямой мышцы живота и прикрепляется к гребню большого бугорка плечевой кости. Её иннервация осуществляется за счёт медиального и латерального грудного нерва [5]. Степень выраженности анимационной деформации во многом зависит от уровня отсечения большой грудной мышцы от грудной стенки, кроме того, частично зависит от адгезии мышцы к кожно-жировым лоскутам [12].

Существует множество классификаций оценки анимационной деформации. В настоящее время варианты классификаций можно подразделить на субъективные и объективные (табл. 1) [5].



Рис. 1. Анимационная деформация при двусторонней субпекторальной реконструкции имплантатом. Вид пациентки до произвольного сокращения большой грудной мышцы и после
 Fig. 1. Animation Deformity in Bilateral Subpectoral implant-based breast reconstruction. The figure shows the patient before and after voluntary contraction of the pectoralis major muscle



Рис. 2. Анимационная деформация при комбинированной реконструкции с использованием имплантата, устанавливаемого субпекторально, и кожно-мышечного лоскута широчайшей мышцы спины слева. Вид пациентки до произвольного сокращения и после
 Fig. 2. Animation deformity in combined reconstruction using a subpectoral implant-based breast reconstruction and the musculocutaneous latissimus dorsi flap on the left side. The figure shows the patient before and after voluntary muscle contraction

Таблица 1. Субъективные классификации анимационной деформации
Table 1. Subjective classifications of animation deformity

Pelle-Ceravolo	Spear / Bracaglia	Nigro
I стадия: отсутствие /минимальная деформация	I степень: отсутствие деформации/ невозможно определить локализацию имплантата — перед или позади большой грудной мышцы	Пациента просят оценить дискомфорт и беспокойство по 10-бальной шкале, где 1 — не беспокоит, 10 — беспокоит очень сильно, во время сокращений и движений верхней части молочной железы при выполнении определенных движений рукой или телом.
II стадия: умеренная деформация приводящая к изменению формы молочной железы, но полностью не искажает эстетический вид молочной железы	II степень: возможно определить субпекторальную локализацию имплантата, присутствует минимальная деформация. Хороший эстетический результат	Средний результативный балл трактуется в следующих значениях анимационной деформации:
III стадия: сильная и очевидная деформация, эстетически неприемлемая	III степень: умеренная деформация. Удовлетворительный эстетический результат	
	IV степень: сильная деформация с неприемлемым эстетическим результатом во время мышечного сокращения	Отсутствие: 0 Минимальная: 1-2,5 Легкая: 3-5 Умеренная: 5,5-7,5 Сильная: 8-10

Таблица 2. Объективная классификация анимационной деформации, разработанная M. Fracol и соавт.
Table 2. Objective classification of animation deformity developed by M. Fracol, et al.

Степень	Смещение соска, см	Площадь складчатости кожного покрова сформированной железы, %
I	< 2	< 25
II	< 2 > 2	> 25 < 25
III	> 2	> 25

Более поздний подход, предложенный M. Fracol и соавт., является первым, оценивающим анимационную деформацию на основании степени смещения соска и площади складчатости кожных покровов, при её возникновении (табл. 2) [12].

Также подобное осложнение [13] можно наблюдать и при одномоментных реконструкциях молочной железы с использованием кожно-мышечного лоскута широчайшей мышцы спины (рис. 2).

В медицинской практике накоплено немало вариантов коррекции анимационной деформации. В большинстве случаев требуются повторные хирургические вмешательства.

Выполнение липофиллинга или фиксации ацеллюлярного дермального матрикса (АДМ) в пространство между большой грудной мышцей и кожно-жировым лоскутом предполагают создание прокладки (жира или АДМ) между кожей и мышцей с целью ослабления их связей. Данные методы имели разные показатели успеха, однако ни один из них не привёл к надёжной коррекции анимационной деформации [14].

Метод денервации большой грудной мышцы путём абляции латерального грудного нерва с использованием селективной биполярной электрокоагуляции, который предполагает решение проблемы без пересечения грудных мышц, вызывая мышечную атрофию [15, 16]. Непостоянная анатомия нервов в области молочной же-

лезы делает процедуру денервации сложной и рискованной [17].

Существуют методы коррекции субпекторального кармана. Возможно выполнение расщепления большой грудной мышцы в средней порции в горизонтальном направлении, вертикального надсечения волокон, дополнительного укрытия фасцией передней зубчатой мышцы нижнего края большой грудной мышцы с перемещением из строго субпекторального в двух- или трёхплоскостное положение [5]. Данные методы также не гарантируют полное нивелирование анимационной деформации.

Наиболее радикальное решение хирургического лечения предполагает замену имплантата с установкой нового в препекторальную позицию, что демонстрирует оптимальные эстетические результаты без рецидива анимационной деформации. Именно повышенное внимание к проблеме анимационной деформации в последнее время способствовало возобновлению интереса к препекторальной реконструкции молочной железы [18]. Несмотря на возможность полного решения проблемы анимационной деформации, существует ряд противопоказаний к выполнению препекторальной реконструкции, в частности, малая толщина кожно-жирового лоскута при выполнении подкожной мастэктомии. Кроме того, повышается риск развития таких осложнений как хроническая серома, риплинг, протрузия [6, 23]. Как альтернатива, возможен отказ от

ререконструкции силиконовым эндопротезом и выбор в пользу аллотрансплантатов [19].

Минимально инвазивный вариант лечения представлен введением ботулинического токсина типа А (БТА). Ботулотоксин А — сильнодействующий нейротоксин, способный блокировать белковый комплекс «SNARE», который ответственен за слияние внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной в синапсе и экзоцитоз ацетилхолина в синаптическую щель, таким образом, прекращать передачу возбуждения и нарушать нервно-мышечную передачу. Применительно к мышцам передней грудной стенки введение БТА инициирует развитие временного периферического паралича: мышечные волокна предельно растянутые при реконструкции расслабляются, приводя к исчезновению фибриллярных подёргиваний и болевого синдрома. Действие ботулотоксина начинается проявляться через 24–48 ч. после инъекции, максимальное действие — через 2 нед. [20]. Через 10–12 нед. после инъекций образуются новые комплексы «SNARE». К этому моменту к нервным окончаниям возвращается способность проводить возбуждение, мышечные сокращения восстанавливаются [20, 21]. Ботулиновый токсин А накапливается локально, что позволяет создавать различные концентрации в зоне введения и эффективно лечить пациентов с болезненными мышечными спазмами, такими как фибромиалгия, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, бруксизм и цервикальная дистония [20, 22]. В дополнение, помимо анимационной деформации, БТА достоверно снижает частоту формирования капсулярных контрактур [23]. Целью настоящего обзора явилось обобщение функциональных и эстетических результатов инъекций ботулотоксина А, анализ методики, безопасности введения при лечении анимационной деформации у пациентов, перенесших реконструктивные операции на молочной железе.

Материалы и методы

Систематический поиск литературы проводился до 25 февраля 2024 г. в следующих базах данных: Google Scholar, PubMed, Scopus, Elibrary, Web of Science, Clinical Trials, EMBASE, ICTRP и Cochrane Collaboration. При поиске не было ограничений по возрасту, этнической принадлежности, полу пациентов, дате публикации, языку публикации или месту проведения исследований. Подходящими тематике исследования были признаны 5 статей, из которых 2 представлены систематическим обзором и метаанализом, 2 — рандомизированным клиническим исследованием и 1 — ретроспективным наблюдением.

Результаты и обсуждение

В ходе поиска по теме исследования наиболее частый вариант реконструкций молочных желез был представлен одномоментной установкой эндопротеза в субпекторальный карман.

В рандомизированном клиническом исследовании А. Gabriel и соавт. [24] изучили 30 случаев реконструкций молочной железы с установкой тканевого экспандера субпекторально и формированием кармана с использованием ацеллюлярного дермального матрикса. 15 пациентов были определены в группу введения БТА, остальные включались в группу контроля (плацебо). Все пациенты жаловались на болевые ощущения и признаки анимационной деформации. Среднее количество действующего вещества на одну зону составило 40 ЕД. Авторы сообщили о преимущественном введении БТА в хвостовую часть большой грудной мышцы, непосредственно область вхождения грудных нервов в мышцу. Наблюдение осуществлялось на протяжении 12 мес. после оперативного вмешательства. Авторы отрицают появление побочных явлений после применения БТА за время наблюдения. К моменту максимальной дерматензии тканевого экспандера (45 сут.) ни у одного пациента группы введения БТА признаков анимационной деформации не наблюдалось. К тому же авторы сообщают о возможности большего наполнения тканевого экспандера за посещение (в среднем максимальная дерматензия достигалась за 2,2 раза против 5,8 раз в группе контроля). Достоверной разницы в применении наркотических анальгетиков в первые трое суток после операции не выявлено ($p = 0,59–0,79$). Однако наблюдалось статистически значимое снижение использования наркотических анальгетиков и миорелаксантов с 7 до 45 дня в группе БТА ($p < 0,0001$), но не для пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов ($p = 0,23$). Наблюдалось достоверное снижение уровня боли, согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в группе БТА, по сравнению с группой контроля с 7 до 3 баллов, начиная с 7 суток после установки тканевого экспандера ($p < 0,0001$). Отсутствие каких-либо различий в применении обезболивающих препаратов в ближайшем послеоперационном периоде (0–3 дня) авторы объясняют продолжительным эффектом местной анестезии (межреберные блокады) и отсроченным началом действия БТА (от 3 до 7 дней).

Метаанализ, проведённый Т. Li и соавт. [25], основанный на данных 10 отобранных статей, включавших: 6 проспективных, 3 ретроспективных исследования и 1 серию наблюдений. В исследовании приняли участие 682 пациен-

та. В 493 случаях выполняли одномоментную или отсроченную реконструкцию молочной железы с формированием субпекторального кармана для установки тканевого экспандера или силиконового эндопротеза. Остальным выполнили аугментационную маммопластику с использованием эндопротеза субпекторально. Все исследуемые высказывали жалобы на признаки анимационной деформации, болевой синдром. 543 пациента были включены в группу введения БТА. Остальные составили группу контроля. Срок исследований варьировал от 4 мес. до 13 лет. Подавляющее большинство (186 (34,3 %) пациентов) получило однократную инъекцию БТА в дозировке 75–100 ЕД; 50 (9,2 %) пациентов — менее 75 ЕД; 1 пациент — 250 ЕД. Также авторы сообщают, что в 15 (2,8 %) случаях выполнялись повторные введения БТА, а в 56,4 % случаев точная дозировка не была указана. Осложнений, связанных с применением БТА, зарегистрировано не было. Суммируя полученные данные, авторы сообщают об эффективном контроле боли практически во всех исследованиях, купировании анимационной деформации. Также в 4 статьях отмечалось увеличение скорости дерматензии экспандера, в двух — меньшее употребление наркотических анальгетиков. В заключении авторы резюмируют несомненное положительное влияние БТА, однако разнородность выявленных в ходе поиска статей и отсутствие строгих методологических критериев заставляют сделать вывод о необходимости дополнительных рандомизированных исследований.

Данные А. Awadeen и соавт. [26], которые провели метаанализ 12 статей (в т. ч. 5 проспективных и 3 ретроспективных исследования), с включением суммарно 350 пациентов, перенесших реконструктивную операцию на молочных железах с субпекторальной установкой эндопротеза, свидетельствовали об эффективном купировании анимационной деформации. Средняя дозировка введения БТА на одну зону колебалась от 20 до 100 ЕД. Инъекции БТА осуществляли в 2 исследованиях вдоль послеоперационного рубца, в 1 инфильтрировали большую грудную мышцу, а также мышцы вокруг реконструированной зоны: переднюю зубчатую мышцу, широчайшую мышцу спины, прямую мышцу живота, в остальных статьях введение ограничивалось большой грудной мышцей. Продолжительность наблюдения колебалась от двух недель до 36 мес. При этом явления тяжелой анимационной деформации в контрольной группе наблюдались в 12,37 раз чаще, в отличие от пациентов в группе инъекции БТА ($p = 0,01$). Оценка динамики болевого синдрома на фоне использования БТА, по сравнению с группой

контроля, не выявила статистически значимого снижения как в раннем ($p = 0,10$), так и в позднем ($p = 0,63$) послеоперационном периоде. Данное наблюдение распространялось также на группу (179 пациентов) с использованием БТА в процессе наполнения тканевого экспандера до достижения предельной дерматензии ($p = 0,36$). Однако при этом во всех группах наблюдения отмечено достоверно более низкое среднее послеоперационное применение опиоидных анальгетиков ($p < 0,001$). Полученные результаты авторы связывают с отсроченной реализацией действия БТА, развивающейся не одномоментно, а в течение семи дней после инъекции, и достигающей пика в течение 14 дней с сохранением эффекта на протяжении нескольких недель [20]. Сообщения о проявлениях локальной или системной токсичности БТА отсутствовали.

Более редкие случаи наблюдения включали опытные группы комбинированных реконструкций с использованием эндопротеза, устанавливаемого субпекторально и кожно-мышечного лоскута, в частности лоскута широчайшей мышцы спины.

Проспективное исследование, опубликованное А. Figus и соавт. [27], включало 71 пациента, которым отсроченно выполняли одностороннюю реконструкцию молочной железы с использованием лоскута широчайшей мышцы спины и силиконового эндопротеза, устанавливаемого субпекторально. Во всех случаях в послеоперационном периоде наблюдался болевой синдром и признаки анимационной деформации разной степени выраженности. Введение БТА осуществляли 13 пациентам трёхкратно: сразу после операции, через 4 мес., через 8 мес.; остальные составили группу контроля с введением плацебо. Авторы сообщили о применяемом диапазоне доз 75–100 ЕД на одну зону. При оценке симптомов через 14 дней, 4 мес., 8 мес. и 12 мес. выявлено статистически значимое снижение уровня боли и исчезновение анимационной деформации во все контрольные промежутки в 11 случаях ($p < 0,001$). В 2 случаях, в связи с отсутствием улучшения клинической ситуации в первые недели после операции, была выполнена хирургическая денервация. Авторы не сообщали о появлении нежелательных побочных явлений в течение времени наблюдения за группой введения БТА.

I.T. Ma и соавт. [13] ретроспективно изучили 19 случаев одномоментных реконструкций молочных желез с субпекторальной установкой эндопротеза (12), использованием лоскута широчайшей мышцы спины с эндопротезом (2), или комбинацией этих методов (5). Все пациенты жаловались на произвольные мышечные спазмы в проекции реконструированных молочных

желез, болевые ощущения, в связи с которыми получали симптоматическую терапию обезболивающими препаратами и миорелаксантами. Среднее время от операции до инъекции БТА составило 1,6 мес. Количество действующего вещества на одну зону варьировало от 25 до 100 ЕД. В среднем — 60 ЕД. Большинство пациентов (13) сообщили об ослаблении симптомов анимационной деформации уже через 2–4 нед. после первого введения, хотя авторы отмечают достижение максимального эффекта воздействия на скелетные мышцы от момента инъекции в среднем через 3–6 мес. Снижение боли, согласно ВАШ, составило с 8 до 2 баллов. Большую резистентность к терапии имели случаи одномоментной реконструкции молочных желез лоскутом широчайшей мышцы спины в комбинации с эндопротезом, установленным субпекторально: требовались повторные введения БТА, при этом сохранялись проявления анимационной деформации, хоть и меньшей интенсивности. Снижение боли, согласно ВАШ, составило с 9 до 4 баллов. В одном подобном случае двусторонней одномоментной реконструкции молочных желез в связи с непрерывным рецидивированием симптомов анимационной деформации пришлось прибегнуть к двусторонней хирургической денервации. Авторы отрицают развитие неблагоприятных реакций, связанных с инъекциями БТА.

Заключение

Рассмотренный метод коррекции анимационной деформации, являясь малоинвазивным, представляет собой эффективную альтернативу вариантам хирургического лечения, среди которых лишь реконструкция со сменой субпекторального кармана на препекторальный может гарантировать тотальное решение проблемы [18]. В связи с обратимостью действия ботулотоксина типа А, ограниченного 3–6 мес. [21], для купирования проявлений анимационной деформации рекомендуется выполнять повторные инъекции с интервалом в 3–4 мес., что подтверждает данный обзор. В подавляющем большинстве случаев введение осуществляли в большую грудную мышцу или в широчайшую мышцу спины (при реконструкции с использованием лоскутов) (рис. 3).

Реже инъекции осуществляли вдоль послеоперационного рубца, в большую грудную мышцу с инфильтрацией окружающих мышц: передней зубчатой мышцы, широчайшей мышцы спины, прямой мышцы живота. Несмотря на выявленную неоднородность исследований: в дозах применения БТА (от 20 до 250 ЕД), кратности (варианты однократных, повторных



Рис. 3. Введение ботулотоксина типа А при двусторонней субпекторальной реконструкции имплантатом. Обозначена проекция большой грудной мышцы на кожу и точки введения ботулотоксина типа А в шахматном порядке

Fig. 3. Administration of botulinum toxin type A in bilateral subpectoral breast reconstruction with an implant. The projection of the pectoralis major muscle on the skin and the injection points for botulinum toxin type A in a staggered pattern are indicated



Рис. 4. Интраоперационное введение ботулотоксина типа А в большую грудную мышцу справа. Введение ботулотоксина типа А перед субпекторальной установкой эндопротеза

Fig. 4. Intraoperative injection of botulinum toxin type A into the pectoralis major muscle on the right side. Injection of botulinum toxin type A prior to subpectoral implant placement

инъекций), времени первого введения (перед хирургическим вмешательством, во время, сразу после, а также спустя 1–1,5 мес.) даже относительно небольшие дозировки были эффективны и приводили к купированию или снижению проявлений анимационной деформации. При этом сообщений о возникновении локальных или системных неблагоприятных реакций выявлено не было. Наиболее частой и, на наш взгляд, оптимальной методикой явилось интраоперационное введение ботулотоксина в большую грудную мышцу, что позволяло упростить хирургические манипуляции на ней для формирования субпекторального кармана, а также обеспечивало комфортный послеоперационный период (рис. 4).

В исследованиях, в которых авторы, ссылаясь на неэффективность ботулотоксина А после однократного введения, прибегали к хирургическому лечению, максимальная дозировка БТА составляла не более 100 ЕД на одну зону. При этом на фоне сохранявшейся анимационной деформации, болевого синдрома, не сообщалось о попытках повторных введений БТА или увеличении дозировки, что возможно связано с опасениями по поводу возникновения системных побочных явлений [13, 27]. Данный обзор доказывает безопасность повышения дозировки вплоть до 250 ЕД, а также проведения повторных инъекций БТА и, таким образом, возможность продолжения консервативной тактики лечения в подобных случаях. Наиболее часто используемым количеством БТА явилось 100 ЕД на одну зону. Все авторы сходятся во мнении, что субъективный миорелаксирующий эффект наступает не раньше, чем через 3 сут. после первой инъекции БТА и совпадает с появлением ощущений облегчения боли. Вероятно, возникающая миорелаксация опосредованно способствует снижению импульсации ноцицепторов из зоны операции и, таким образом, дополнительному снижению акцентирования внимания. В ходе исследования достоверно не подтвердилось влияние инъекций БТА на болевой синдром в раннем послеоперационном периоде. В отношении позднего послеоперационного периода данные противоречивы. Авторы сходятся во мнении, что применение БТА статистически значимо снижает потребление наркотических анальгетиков, начиная с 7–14 дня послеоперационного периода. Таким образом, в отношении влияния ботулотоксина А на болевой синдром, который беспокоит пациентов наравне с анимационной деформацией, проведённое исследование не выявило сведений о наличии прямого антиноцицептивного действия при реконструктивно-пластических операциях на молочной железе, хотя в отношении миоспастических синдромов других локализаций прослеживалась положительная динамика после инъекция БТА [28–35]. Несмотря на единичные сообщения о возможных патогенетических механизмах БТА, опосредованных периферическим (блокирование экзоцитоза нейропептидов CGRP, вещества Р, глутамата) и центральным анальгетическими эффектами, сведений, на данный момент, для достоверного утверждения недостаточно [36, 37]. В связи с ограниченным количеством исследований по затронутой тематике требуется дальнейшее наблюдение и изучение рассматриваемых в обзоре вопросов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The patients gave written informed consent to the publication of data.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the preparation of the publication, including the development of the article's concept, acquisition and analysis of data, writing and editing of the manuscript, and review and approval of the final version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Factsheets. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; (илл.): 239. ISBN 978-5-85502-283-4. [Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova. The state of cancer care for the Russian population in 2022. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2022; (ill.): 239. ISBN: 978-5-85502-283-4. (in Rus)].
3. Lucas D.J., Sabino J., Shriver C.D., et al. Doing more: trends in breast cancer surgery, 2005 to 2011. *Am J Surg.* 2015; 81(1): 74-80.-DOI: <https://doi.org/10.1177/000313481508100133>.
4. American Society of Plastic Surgeons. Plastic Surgery Statistics Report: ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. 2020: 26. URL: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>.
5. Dyrberg D.L., Bille C., Gunnarsson G.L., et al. Breast animation deformity. *Arch Plast Surg.* 2019; 46(1): 7-15.-DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2018.00479>.

6. Meshkin D.H., Firriolo J.M., Karp N.S., et al. Management of complications following implant-based breast reconstruction: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023; 11(12): 416.-DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-23-1384>.
7. Dyrberg D.L., Bille C., Koudahl V., et al. Evaluation of breast animation deformity following pre- and subpectoral direct-to-implant breast reconstruction: a randomized controlled trial. *Arch Plast Surg.* 2022; 49(5): 587-595.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756337>.
8. Bennett K.G., Qi J., Kim H.M., et al. Comparison of 2-Year complication rates among common techniques for postmastectomy breast reconstruction. *JAMA Surg.* 2018; 153: 901-8.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1687>.
9. Dyrberg D.L., Gunnarsson G.L., Bille C., et al. A simple clinical assessment of breast animation deformity following direct-to-implant breast reconstruction. *Arch Plast Surg.* 2019; 46: 535-43.-DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2019.00493>.
10. Becker H., Fregosi N. The impact of animation deformity on quality of life in post-mastectomy reconstruction patients. *Aesthet Surg J.* 2017; 37: 531-536.-DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjw264>.
11. Oliver J.D., Knackstedt R., Gatherwright J. Optimizing pain control after implant-based breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstruct Surg Glob Open.* 2020; 8(7): 2-2.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.GOX.0000695984.06558.fl>.
12. Fracol M., Feld L.N., Chiu W.K., et al. An overview of animation deformity in prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg.* 2019; 8: 95-101.-DOI: [10.21037/gs.2018.09.09](https://doi.org/10.21037/gs.2018.09.09).
13. Ma I.T., Yesantharao P., Darrach H.M., et al. Diagnostic and Therapeutic Use of Botox for Breast Reconstruction. *Arch Clin Med Case Rep.* 2021; 5(5): 759-770.-DOI: <https://doi.org/10.26502/acmcr.96550419>.
14. Margulies I.G., Salzberg C.A. The use of acellular dermal matrix in breast reconstruction: evolution of techniques over 2 decades. *Gland Surg.* 2019; 8(1): 3-10.-DOI: <https://doi.org/10.21037/gs.2018.10.05>.
15. Eck D.L., Nguyen D.C., Barnes L.L., et al. Treatment of breast animation deformity in implant-based reconstruction with selective nerve ablation. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 42(6): 1472-1475.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1184-0>.
16. Casella D., Lo T.F., Marcasciano M., et al. Breast animation deformity: a retrospective study on long-term and patient-reported breast-Q outcomes. *Ann Plast Surg.* 2021; 86(5): 512-516.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002522>.
17. Blanco R. The 'pecs block': a novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia.* 2011; 66(9): 847-848.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06838.x>.
18. Gabriel A., Sigalove S., Sigalove N.M., et al. Prepectoral revision breast reconstruction for treatment of implant-associated animation deformity: A review of 102 reconstructions. *Aesthet Surg J.* 2018; 38: 519-26.-DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjx261>.
19. Piat J.M., Giovinazzo V., Talha A., et al. Conversion of breast implants into natural breast reconstruction: evaluating lipofilled mini dorsi flap. *Plast Reconstruct Surg Glob Open.* 2022; 10(7): e4450.-DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000004450>.
20. Dressler D., Johnson E.A. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. *J Neural Transm.* 2022; 129(5-6): 829-833.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02494-5>.
21. Hehr J.D., Schoenbrunner A.R., Janis J.E. The use of botulinum toxin in pain management: basic science and clinical applications. *Plast Reconstruct Surg.* 2020; 145(3): 629e-636e.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006559>.
22. Safarpour Y., Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes—an evidence based review. *Toxicol.* 2018; 147: 120-128.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2018.01.017>.
23. Zikiryakhodzhaev A.D., Alekseeva G.S., Reshetov I.V., et al. Botulinum toxin type A as a tool for correcting capsular contracture after reconstructive breast surgery. *Plast Reconstruct Surg Glob Open.* 2021; 9(1): e3372.-DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003372>.
24. Gabriel A., Champaneria M.C., Maxwell G.P. The efficacy of botulinum toxin A in post-mastectomy breast reconstruction: a pilot study. *Aesthet Surg J.* 2015; 35(4): 402-409.-DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjv040>.
25. Li T., Liu Y., Zhang W. Botulinum toxin A plays an important role in the placement of implants deep within the pectoralis major muscle for mammoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 42(6): 1519-1530.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1203-1>.
26. Awadeen A., Fareed M., Elameen A.M. The impact of botulinum toxin injection on the outcomes of breast surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2023; 47(5): 1771-1784.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03466-0>.
27. Figus A., Mazzocchi M., Dessy L.A., et al. Treatment of muscular contraction deformities with botulinum toxin type A after latissimus dorsi flap and sub-pectoral implant breast reconstruction. *J Plast Reconstruct Aesthet Surg.* 2009; 62: 869-875.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.07.025>.
28. Albanese A., Wissel J., Jost W.H., et al. Pain reduction in cervical dystonia following treatment with incobotulinumtoxinA: a pooled analysis. *Toxins.* 2023; 15: 333.-DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins15050333>.
29. Angelo D.F., Sanz D., Maffia F., Cardoso H.J. Outcomes of IncobotulinumtoxinA injection on myalgia and arthralgia in patients undergoing temporomandibular joint arthroscopy: a randomized controlled trial. *Toxins.* 2023; 15: 376.-DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins15060376>.
30. Béret M., Barry F., Garcia-Fernandez M.J., et al. Efficacy of intra-articular injection of botulinum toxin type A (IncobotulinumtoxinA) in temporomandibular joint osteoarthritis: a three-arm controlled trial in rats. *Toxins.* 2023; 15: 261.-DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins15040261>.
31. Bonferta M., Heinena F., Kanovsky P. Spasticity-related pain in children/adolescents with cerebral palsy. Part 2: IncobotulinumtoxinA efficacy results from a pooled analysis. *JPRM.* 2023; 16: 83-89.-DOI: <https://doi.org/10.3233/PRM-220020>.
32. Camoes-Barbosa A. Efficacy of incobotulinumtoxinA for spasticity-associated pain in a series of patients with spasticity of diverse etiologies. *Arch Med Res.* 2023; 11(5).-DOI: <https://doi.org/10.18103/mra.v11i5.3590>.
33. Hosseini M., Asarzaghan F., Shafae E., Alijanpour S. Trigeminal neuralgia: IncobotulinumtoxinA (Xeomin), can it decrease the pharmacological intervention? (A case series). *Caspian J Intern Med.* 2023; 14(2): 376-379.-DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.14.2.376>.
34. Miguel C., Cirera A. Retrospective study of the clinical effect of incobotulinumtoxinA for the management of myofascial pain syndrome in refractory patients. *Toxicol.* 2021; 203: 117-120.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2021.09.022>.
35. Villa-Munoz P., Albaladejo-Belmonte M., Nohales-Alfonso F.J., et al. Treatment of vestibulodynia with submucosal injections of incobotulinumtoxinA into targeted painful points: an open-label exploratory study. *Toxins.* 2023; 15: 476.-DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins15080476>.
36. Meng J., Wang J., Lawrence G., Dolly J. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and in-

hibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci.* 2007; 120: 2864-2874.-DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.012211>.

37. Coelho A., Oliveira R., Rossetto O., et al. Intrathecal administration of botulinum toxin type A improves urinary bladder function and reduces pain in rats with cystitis. *Eur*

J Pain. 2014; 18(10): 1480-9.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.513>.

Поступила в редакцию / Received / 13.05.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 03.06.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Патимат Омардибировна Далгатова / Patimat O. Dalgatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8817-724>, SPIN: 3763-9188.

Азиз Дилшодович Зикиряходжаев / Aziz D. Zikiryakhodzhaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364.

Татьяна Ивановна Грушина / Tatiana I. Grushina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-4266>, SPIN: 5275-6509.

Марианна Валентиновна Мошурова / Marianna V. Moshurova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>, SPIN: 7758-8806.

Карина Александровна Найдина / Karina A. Naidina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-6909>, SPIN: 6973-9078.

Владислав Олегович Тимошкин / Vladislav O. Timoshkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-9353>, SPIN: 5702-0965.





© В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов, Е.А. Бусько

Возрастные особенности распространенности, ранней диагностики и выживаемости больных раком молочной железы (клинико-популяционное исследование)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vakhtang M. Merabishvili, Vladimir F. Semiglazov, Ekaterina A. Busko

Age-Related Features of the Prevalence, Early Diagnosis and Survival of Breast Cancer Patients (Clinical and Population-Based Study)

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — ведущая патология заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями (ЗНО) в возрастном периоде от 30 до 70 лет. Современные методы ранней диагностики позволяют выявить ЗНО в ранний период его возникновения. Созданная в стране современная информационная система популяционных раковых регистров позволяет получить объективную информацию о состоянии службы. Значительным шагом в развитии надежности получаемых данных явилась организация ракового регистра в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), охватившего около 14 млн населения России, что больше населения Белоруссии, Латвии и Эстонии вместе взятых. Накопленная база данных (БД) составляет более 1,5 млн наблюдений, а главное на ее основе осуществляются расчеты наблюдаемой и относительной выживаемости больных.

Цель. Проанализировать современное состояние онкологической службы России и СЗФО РФ по распространенности РМЖ, ранней диагностике и выживаемости больных с учетом возрастных особенностей отдельно для женского и мужского населения.

Материалы и методы. Материалом исследования являются статистические данные Международного агентства по исследованию рака (МАИР) — XII том монографии «Рак на пяти континентах», справочники МНИОИ им П.А. Герцена и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, БД популяционных раковых регистров (ПРР) Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ). Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013-2016 и STATISTICA 6.1. Для расчета выживаемости использована модифицированная программа Eurocare, а также математические, библиографические и статистические методы.

Результаты. Результаты исследования свидетельствуют, что РМЖ в России и СЗФО РФ имеет средние уровни заболеваемости в пределах 50–60 ‰ среди женского населения и 0,4–1,0 ‰ среди мужского. С 2000 по 2021 гг. заболеваемость женщин РМЖ возросла в стандартизованных показателях с 38,2 до 50,42 ‰. Пандемия коронавирусной инфекции ограничила возможность получения специализированной онкологической помощи почти 9 тыс. больных. В стране активно внедряются новые методы ранней диагностики, в т. ч. цифровая маммография, направленная на

Introduction. Breast cancer (BC) is the leading pathology in the incidence of malignant neoplasms (MN) in women aged 30–70 years. Modern screening methods of early diagnosis make it possible to detect MN at an early stage. The modern information system of population-based cancer registries established in the country makes it possible to obtain objective information on the state of the service. An important step in developing the reliability of the data obtained was the organization of a cancer registry in the Northwestern Federal District, which covers about 14 million people in Russia, which is more than the population of Belarus, Latvia and Estonia combined. The accumulated database amounts to more than 1.5 million observations and, most importantly, is used to calculate the observed and relative survival rates of patients.

Aim. To analyze the current state of oncological care in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD of RF) in terms of the prevalence of breast cancer, early diagnosis and survival of patients, taking into account age characteristics, separately for the female and male population.

Materials and Methods. The study material is statistical data from the International Agency for Research on Cancer (IARC) — Volume XII of the monograph ‘Cancer Incidence in Five Continents’, reference books from the P. Herzen Moscow Oncology Research Institute and the N.N. Petrov National Medical Centre of Oncology, databases of population cancer registries (DB PCR) of St. Petersburg and the NWFD of RF. Data were processed using MS Excel 2013-2016 and STATISTICA 6.1 licensed software. The modified Eurocare program was used to calculate survival rates, as well as mathematical, bibliographic and statistical methods.

Results. The results of the study indicate that breast cancer in Russia and NWFD of RF has average incidence rates ranging from 50–60 ‰ among female population and 0.4–1.0 ‰ among male population. Between 2000 and 2021, the standardized incidence of female BC increased from 38.2 to 50.42 ‰. The coronavirus pandemic has limited the availability of specialized cancer care for nearly 9,000 patients. The country is actively developing new methods of early diagnosis, including digital mammography, aimed at timely detection of non-invasive and early invasive BC.

своевременное выявление неинвазивного и раннего инвазивного РМЖ. Смертность женщин от РМЖ за 2021 г. снизилась на 27,73 %, мужчин — на 17,65 %. Существенно повысилось качество первичного учёта больных. Наивысшие показатели однолетней выживаемости женщин больных РМЖ регистрировались среди лиц в возрасте от 20 до 69 лет (90 %), среди долгожителей этот показатель составил около 35 %.

Заключение. Проведенное исследование впервые позволило детально исследовать характер повозрастных изменений уровней заболеваемости, смертности, качество учета впервые зарегистрированных больных РМЖ и по возрасту выживаемость, включая долгожителей.

Ключевые слова: рак молочной железы; возрастные особенности; женщины; мужчины; ранняя диагностика; распространенность; выживаемость; Россия; СЗФО РФ

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Бусько Е.А. Возрастные особенности распространенности, ранней диагностики и выживаемости больных раком молочной железы (клинико-популяционное исследование). *Вопросы онкологии.* 2024; 70(3): 450-459. -DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-450-459

✉ Контакты: Мерабишвили Вахтанг Михайлович, mvm@nioncologii.ru

The mortality rate in women from BC for 2021 decreased by 27.73 %, and in men by 17.65 %. The quality of primary patient registration has improved significantly. The highest one-year survival rates for women with BC were recorded in people aged 20–69 years (90 %), and for long-lived people the rate was around 35 %.

Conclusion. This study is the first to examine in detail the nature of age-specific changes in incidence, mortality, record quality of newly registered BC patients and age-specific survival rates, including long-lived people.

Keywords: breast cancer; age characteristics; women; men; early diagnosis; prevalence; survival; Russia; Northwestern Federal District of the Russian Federation

For Citation: Vakhtang M. Merabishvili, Vladimir F. Semiglazov, Ekaterina A. Busko. Age-related features of the prevalence, early diagnosis and survival of breast cancer patients (clinical and population-based study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(3): 450-459. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-450-459

Введение

По данным международного агентства по исследованию рака (МАИР), РМЖ — самая распространенная патология среди женского населения

экономически развитых стран. Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости женщин РМЖ (более 100 ‰) регистрируются раковыми регистрами Бельгии и Италии, минимальные — в Индии (34,2 ‰) (рис. 1) [1].

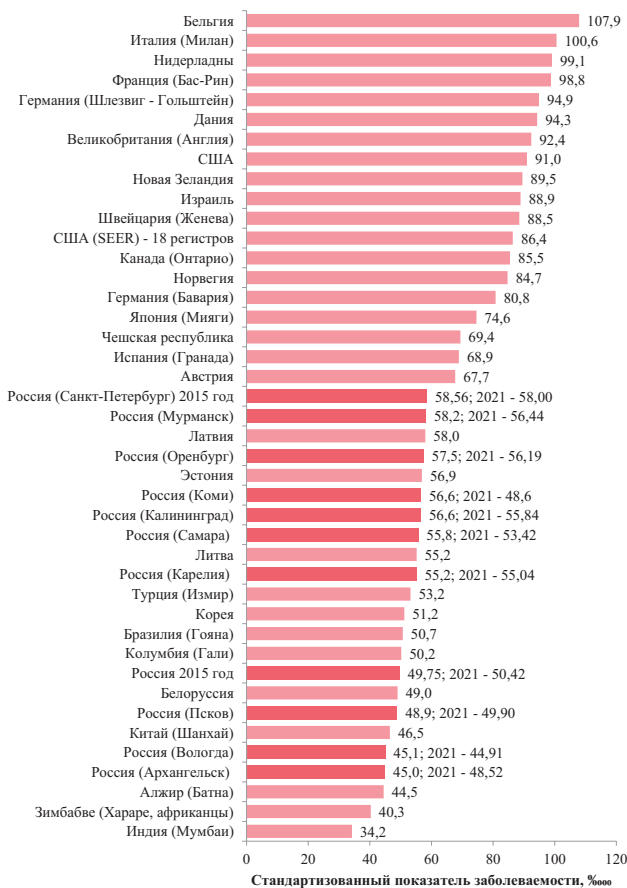


Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Молочная железа (C50). Женщины 2013–2017. МАИР «Рак на 5 континентах», XII том

Fig. 1. Malignant tumors in some countries of the world. Breast cancer (C50). Females 2013–2017. IARC «Cancer Incidence in Five Continents», Volume XII [1–3]

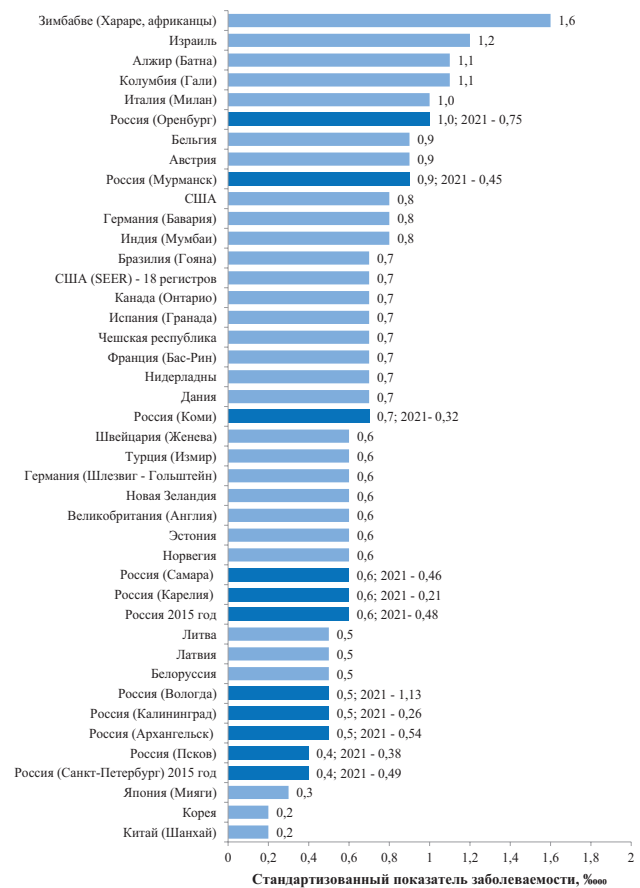


Рис. 2. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Молочная железа (C50). Мужчины. 2013–2017. МАИР «Рак на 5 континентах», XII том

Fig. 2. Malignant tumors in some countries of the world. Breast cancer (C50). Males 2013–2017. IARC «Cancer Incidence in 5 Continents», Volume XII [1–3]

На рис. 1 и 2 представлены стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ отдельно для мужчин и женщин.

В 12 том монографии МАИР «Рак на пяти континентах» впервые были включены 9 административных территорий (данные по Архангельской, Самарской областях и Карелии публикуются с 11 тома) [1]. Данные в среднем по России и Санкт-Петербургу за 2015 и 2021 гг. взяты из справочника МНИОИ им. П.А. Герцена. [3, 4]

В России и СЗФО РФ этот показатель равен 50,4 и 50,7 ‰ соответственно. Основной целью данного исследования является исследование закономерностей изменений по возрасту показателей заболеваемости, смертности и выживаемости больных РМЖ. Рассмотрим специфику этого распределения по 5-ти странам (США, России — 2011, России — 2021, Белоруссии, Китая и Индии) отдельно для мужского и женского населения. (рис. 3, 4) [1].

Неожиданным является всплеск заболеваемости РМЖ среди 70-летних представителей мужского населения Индии, превысивших эти уровни среди мужского населения США (рис. 4) [1].

Закономерность распределения по возрасту показателей заболеваемости РМЖ единая, но четко проявляется специфика влияния особенностей демографического и социально-экономического состояния.

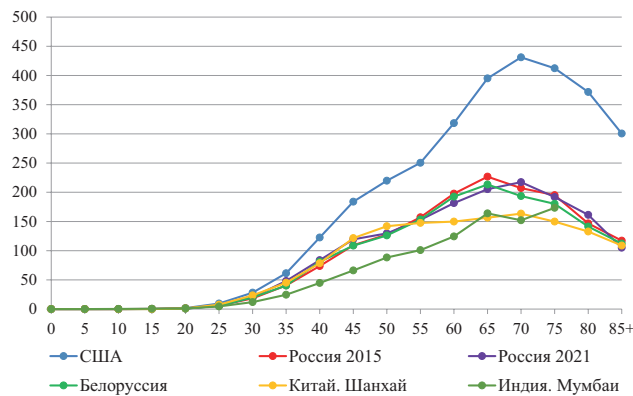


Рис. 3. Уровни по возрасту показателей заболеваемости женского населения некоторых стран РМЖ (C50) [1–3]
Fig. 3. Levels of age-related incidence rates of the female population in some countries. Breast cancer (C50) [1–3]

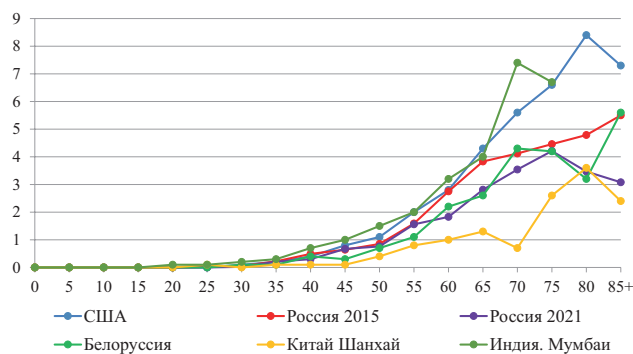


Рис. 4. Уровни по возрасту показателей заболеваемости мужского населения некоторых стран РМЖ (C50) [1–3]
Fig. 4. Levels of age-related incidence rates of the male population in some countries. Breast cancer (C50) [1–3]

Таблица 1. Динамика заболеваемости РМЖ населения России и СЗФО РФ за 20 лет [3–8]

Table 1. Dynamics of the BC incidence in the population of Russia and the NWFD over 20 years [3–8]

Территория / Territory	Показатель / Rate	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	Прирост/Убыль, 2000–2021, % Growth / Decline	Прирост/Убыль, 2019–2020, % Growth / Decline
Женщины / Females										
Россия / Russia	Абсолютное число / Abs no	44840	49548	57241	66621	73918	64951	69714	55,47	-12,13
	«Грубый» показатель / «Crude» rate	58,08	65,08	75,05	84,79	93,98	82,77	89,25	53,67	-11,93
	Стандартизованный показатель / ASR (W)	38,24	40,89	45,75	49,75	53,34	47,39	50,42	31,85	-11,15
СЗФО / NWFD	Абсолютное число / Abs no	-	-	5648	7067	7689	6706	6893	22,04	-12,78
	«Грубый» показатель / «Crude» rate	-	-	77,57	94,70	102,12	89,15	91,93	18,51	-12,70
	Стандартизованный показатель / ASR (W)	-	-	44,91	53,08	55,98	48,39	50,74	12,98	-13,56
Мужчины / Males										
Россия / Russia	Абсолютное число / Abs no	-	-	-	568	572	517	495	-12,85	-9,62
	«Грубый» показатель / «Crude» rate	-	-	-	0,84	0,84	0,76	0,73	-13,10	-9,52
	Стандартизованный показатель / ASR (W)	-	-	-	0,60	0,56	0,50	0,48	-20,00	-10,71
СЗФО / NWFD	Абсолютное число / Abs no	-	-	-	48	61	62	46	-4,17	1,64
	«Грубый» показатель / «Crude» rate	-	-	-	0,75	0,95	0,96	0,72	-4,00	1,05
	Стандартизованный показатель / ASR (W)	-	-	-	0,54	0,63	0,62	0,46	-14,81	-1,59

Заболееваемость

Прежде всего рассмотрим динамику общих показателей заболеваемости РМЖ в России и СЗФО РФ отдельно для мужского и женского населения за последние 20 лет (расчёты по СЗФО РФ начали осуществляться позднее). Абсолютные и грубые показатели по России выросли более, чем на 50 %, стандартизованные более, чем на 30 %. В этом же темпе отмечен рост заболеваемости женского населения РМЖ и в СЗФО РФ (табл. 1).

Важно обратить внимание на влияние эпидемии коронавирусной инфекции: с 2019 по 2020 гг. отмечается снижение регистрации больных РМЖ среди женского населения на 11–14 %, тогда как среди мужского населения влияние пандемии было заметно ниже.

На рис. 5 представлена динамика повозрастных показателей заболеваемости женщин РМЖ с 2000 по 2021 г. Активный рост показателей отмечен с возрастной группы 35–39 лет и во всех последующих возрастных группах. Максимальное увеличение заболеваемости отмечается среди пожилых и старческих возрастных групп.

Из рис. 6 мы можем определить для каких возрастных групп женского населения РМЖ является главной проблемой среди всех учтенных ЗНО. Это возрастные группы 35–39, 40–44 и 45–49 лет, где РМЖ среди зарегистрированных больных составляет более 30 % всех учтенных случаев ЗНО. Здесь показаны абсолютные числа учтенных больных по каждой возрастной группе ЗНО.

Наибольший прирост пришелся на возрастные группы 65–74 года. Динамика заболеваемости РМЖ среди мужского населения по возрастным группам показана на рис. 7. Существенный рост повозрастных показателей заболеваемости РМЖ среди мужского населения России произошел в возрастных группах 65–84 года.

Ранняя диагностика

Учитывая неуклонную тенденцию к росту заболеваемости РМЖ, одной из приоритетных задач противораковой борьбы становится ранняя диагностика на доклинической стадии развития заболевания, когда РМЖ может быть излечен. Согласно рекомендациям ВОЗ, скрининг РМЖ (от англ. screening — отбор, сортировка) представляет собой комплекс медицинских мероприятий, направленных на его раннее выявление. В большинстве международных программ скрининг РМЖ заключается в регулярном маммографическом обследовании, который проводится женщинам в возрасте 50–69 лет 1 раз в 2 года путем выполнения цифровой маммографии (МГ) обеих молочных желез в 2-х проекциях [10].

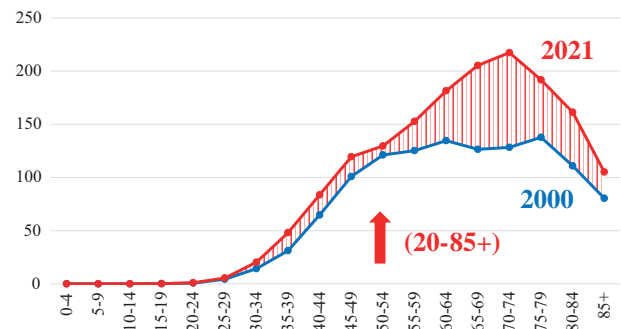


Рис. 5. Заболеваемость РМЖ среди женского населения России по возрастным группам (повозрастные показатели) [3, 4]
Fig. 5. BC incidence among the female population of Russia by age group (age-related rates) [3, 4]

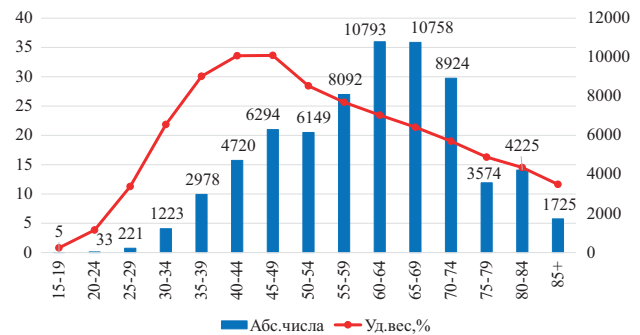


Рис. 6. Заболеваемость РМЖ среди женского населения России по возрастным группам, 2021 г. [3]
Fig. 6. BC incidence among the female population of Russia by age group for 2021 [3]

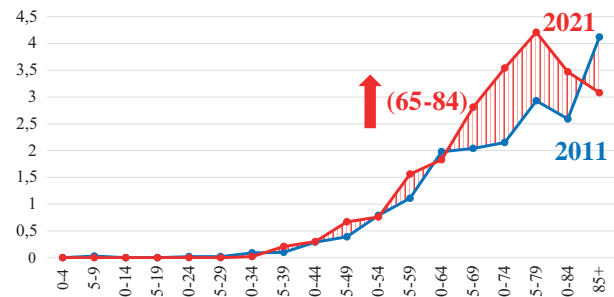


Рис. 7. Заболеваемость РМЖ среди мужского населения России по возрастным группам (повозрастные показатели) [3, 9]
Fig. 7. BC incidence among the male population of Russia by age group (age-related rates) [3, 9]

В Российской Федерации проводится диспансеризация, которая включает 2 направления: онкомаммоскрининг бессимптомных женщин и диагностику женщин с клиническими проявлениями болезни. Онкомаммоскрининг бессимптомных женщин в возрасте от 40 до 75 лет заключается в обязательной рентгеновской маммографии обеих молочных желез в двух проекциях (прямой и косой) 1 раз в 2 года (за исключением случаев невозможности проведения исследования по медицинским показаниям в связи с мастэктомией). Маммография может не повторяться, если была выполнена в течение предшествующих 12 мес. (приказ МЗ РФ № 404н от 27.04.2021). При скрининге может осуществляться «Двойное чтение» маммограмм

врачами-рентгенологами, а при расхождении заключений — консультация эксперта [11]. При наличии программы искусственного интеллекта (ИИ) в алгоритме скрининга она занимает первое место при чтении с последующей интерпретацией изображения врачом [12].

Цифровая маммография является основным методом скрининга и имеет преимущества в определении микрокальцинатов, которые могут являться признаком как неинвазивного, так и раннего инвазивного РМЖ. Однако ограничением метода является высокая маммографическая плотность (ВМП: тип плотности ACR_D и ACR_C), которая снижает эффективность МП до 40–60 %. Большой процент встречаемости МП у женщин после 40 лет обуславливает необходимость использования дополнительных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастным усилением (ДКУ) [13].

Современные ультразвуковые технологии позволяют визуализировать минимальные узловые образования, даже на плотном фиброгланулярном фоне, проводить дифференциальную диагностику доброкачественной и злокачественной образований с высокой эффективностью, определять поражение регионарных лимфатических узлов и осуществлять навигацию при выполнении малоинвазивных вмешательств. К недостат-

кам метода можно отнести плохую визуализацию микрокальцинатов и операторозависимость [14, 15].

МРТ с ДКУ применяется в дополнение к стандартным диагностическим исследованиям, поскольку позволяет оценить васкуляризацию новообразований молочной железы. МРТ рекомендуется проводить у женщин с отягощенной онкологической наследственностью, а также после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантов. В диагностике РМЖ МРТ обладает самыми высокими показателями чувствительности, однако специфичность достаточно низка и колеблется в интервале 37–77 % [16].

Учитывая достоинства и недостатки методов диагностики, раннее выявление рака молочной железы в большинстве случаев возможно при их комбинации.

Смертность

В табл. 2 представлена динамика абсолютных чисел, грубых и стандартизованных показателей смертности населения России и СЗФО РФ от РМЖ. Смертность женского населения от РМЖ в России снизилась за 20 лет в стандартизованных показателях (устраняющих различия возрастного состава населения) практически на 30 %, в СЗФО РФ еще больше.

Таблица 2. Динамика смертности от РМЖ населения России и СЗФО РФ за 20 лет [3–8]

Table 2. Dynamics of BC mortality in Russia and the NWFD over 20 years [3–8]

Территория / Territory	Показатель / Rate	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	Прирост/Убыль, 2000-2021, % Growth / Decline
Женщины / Females									
Россия / Russia	Абсолютное число / Abs no	21707	22461	23282	23052	21720	21462	20480	-5,65
	«Грубый» показатель / «Crude» rate	28,12	29,50	30,52	29,34	27,61	27,35	26,22	-6,76
	Стандартизованный показатель / ASR (W)	17,24	17,26	16,93	15,17	13,59	13,24	12,46	-27,73
СЗФО / NWFD	Абсолютное число / Abs no	-	-	2485	2467	2444	2407	2048	-17,59
	«Грубый» показатель / «Crude» rate	-	-	34,13	33,06	32,46	32,00	27,31	-19,98
	Стандартизованный показатель / ASR (W)	-	-	17,79	15,50	14,95	14,38	12,31	-30,80
Мужчины / Males									
Россия / Russia	Абсолютное число / Abs no	-	-	-	170	151	172	140	-17,65
	«Грубый» показатель / «Crude» rate	-	-	-	0,25	0,22	0,25	0,21	-16,00
	Стандартизованный показатель / ASR (W)	-	-	-	0,17	0,14	0,16	0,14	-17,65
СЗФО / NWFD	Абсолютное число / Abs no	-	-	-	19	12	24	11	-42,11
	«Грубый» показатель / «Crude» rate	-	-	-	0,30	0,19	0,37	0,17	-43,33
	Стандартизованный показатель / ASR (W)	-	-	-	0,19	0,11	0,22	0,10	-47,37

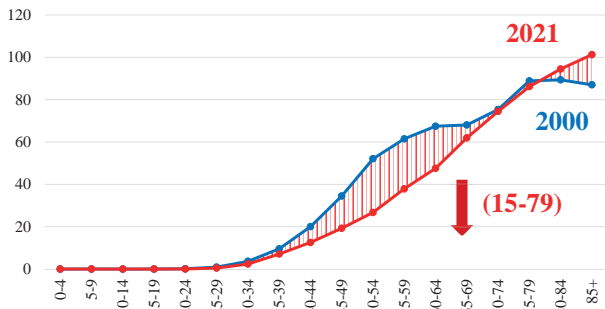


Рис. 8. Смертность от РМЖ среди женского населения России по возрастным группам (повозрастные показатели) [3, 4]
 Fig. 8. BC mortality among the female population of Russia by age group (age-related indicators) [3, 4]

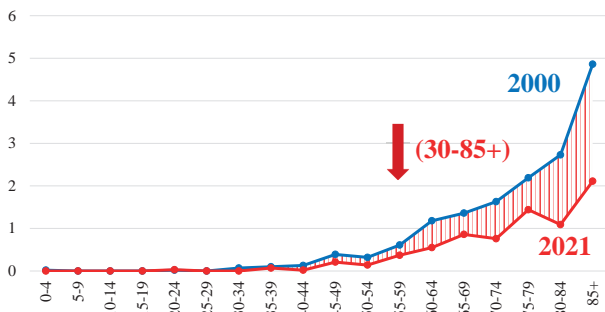


Рис. 9. Смертность от РМЖ среди мужского населения России по возрастным группам (повозрастные показатели) [3, 4]
 Fig. 9. BC mortality among the male population of Russia by age group (age-related indicators) [3, 4]

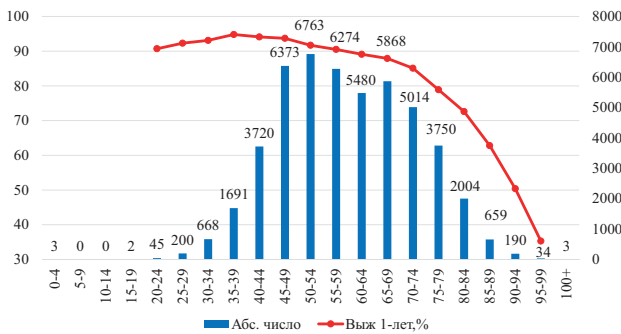


Рис. 10. Динамика повозрастной однолетней выживаемости при ЗНО молочной железы среди женского населения СЗФО РФ по возрастным группам 2000–2009 (БД ПРР СЗФО РФ)
 Fig. 10. Dynamic of age-related one-year survival by age groups 2000–2009 of women with BC in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (DB PCR of the NWFD of RF)

Следует обратить внимание на то, что величины стандартизованных показателей смертности женского населения России и СЗФО РФ близки и составляют 12,46 и 12,31 ‰, соответственно убыль смертности от РМЖ среди мужского населения России составила 17,65 %, среди больных СЗФО РФ — более 40 % (47,37 — 2021 г.).

Динамика повозрастной смертности от РМЖ среди женского населения представлена на рис. 8. Смертность существенно снизилась, кроме группы старческих возрастов 80 лет и старше (рис. 8).

Среди мужского населения смертность от РМЖ снизилась во всех возрастных группах, особенно интенсивно среди лиц в возрасте 60–85 лет (рис. 9).

Достоверность учета

Установлена положительная динамика качества первичного учета больных РМЖ в России и СЗФО РФ исчисляемая индексом достоверности учета (отношением числа умерших к числу первично учтенных больных) (табл. 3) [17, 18]. Особенно значительно снизилась ее величина в СЗФО РФ среди мужского населения.

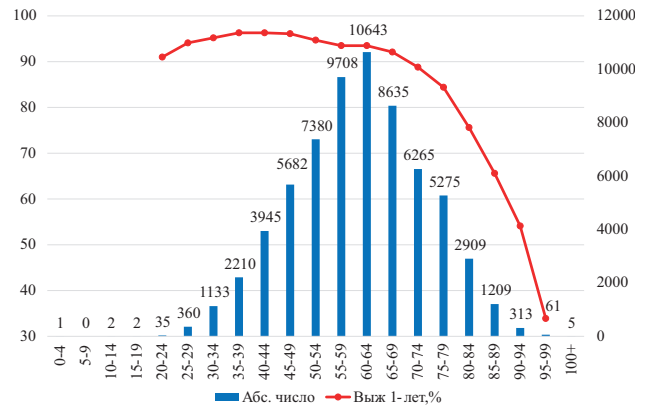


Рис. 11. Динамика повозрастной однолетней выживаемости при ЗНО молочной железы среди женского населения СЗФО РФ по возрастным группам 2010–2019 (БД ПРР СЗФО РФ)
 Fig. 11. Dynamic of age-related one-year survival by age groups 2010–2019 of women with BC in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (DB PCR of the NWFD of RF)

Таблица 3. Динамика индексов достоверности учета РМЖ в России и СЗФО РФ за 20 лет [3–8]
 Table 3. Index of accuracy for BC registration in Russia and NWFD over 20 years [3–8]

Территория / Territory	2000	2005	2010	2015	2019	2020	2021	Прирост/Убыль, 2000–2021, % Growth/Decline
Женщины / Female								
Россия / Russia	0,48	0,45	0,41	0,35	0,29	0,33	0,29	-39,32
СЗФО / NWFD	-	-	0,44	0,35	0,32	0,36	0,30	-32,47
Мужчины / Male								
Россия / Russia	-	-	-	0,30	0,26	0,33	0,28	-5,50
СЗФО / NWFD	-	-	-	0,40	0,20	0,39	0,24	-39,59

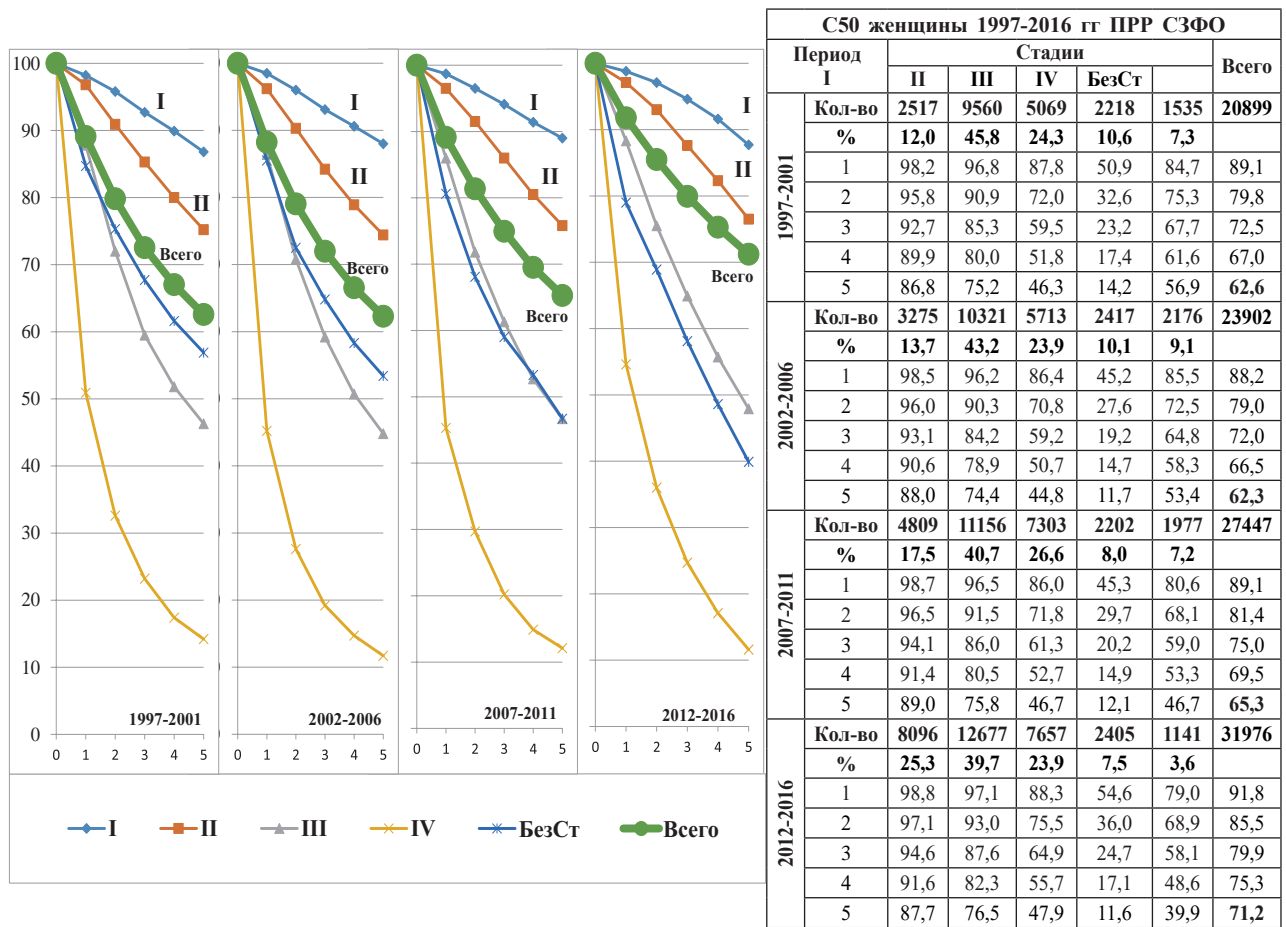


Рис. 12. Динамика пятилетней выживаемости женщин больных РМЖ с учётом стадий заболевания (БД ПРР СЗФО РФ)
 Fig. 12. Dynamics of the five-year survival of women with BC, by the stage of the disease (DB PCR of the NWFD of RF)

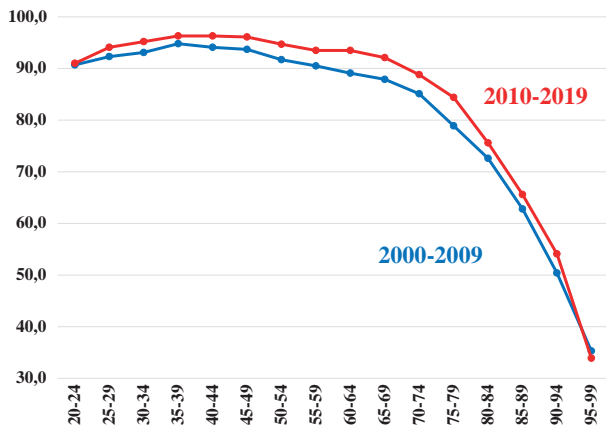


Рис. 13. Динамика однолетней выживаемости при ЗНО молочной железы (С50) среди женского населения СЗФО РФ по возрастным группам 2000–2019 (%) (БД ПРР СЗФО РФ)
 Fig. 13. Dynamics of one-year survival by age groups 2000–2019 (%) of women with BC (C50) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (DB PCR of the NWFD of RF)

Выживаемость

Расчеты выживаемости больных ЗНО осуществляются по международным стандартам последние 25 лет только в популяционном раковом регистре СЗФО РФ, в т. ч. с привлечением программы Eurocare. Это единственный территори-

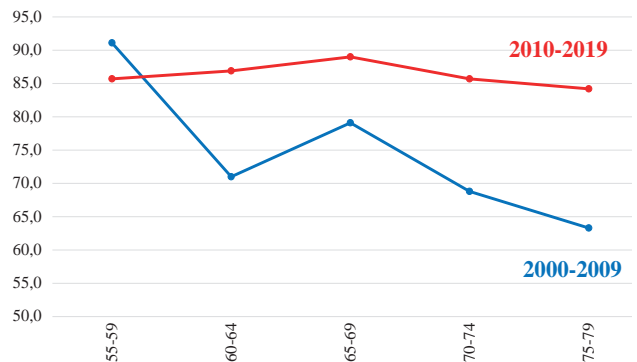


Рис. 14. Динамика однолетней выживаемости мужчин в СЗФО РФ, заболевших РМЖ по возрастным группам 2000–2019 (%) (БД ПРР СЗФО РФ)
 Fig. 14. Dynamics of one-year survival by age group 2000–2019 (%) of men with BC in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (DB PCR of the NWFD of RF)

альный округ России осуществляющий такие исследования на популяционном уровне [19–29].

В данной работе мы впервые представляем результаты разработок, раскрывающих закономерности динамики повозрастных показателей выживаемости больных РМЖ по всем возрастным группам, включая лиц старческих возра-

тов и долгожителей (85–89, 90–94, 95–99 лет). По БД ПРР СЗФО РФ с 1995 по 2022 гг. было отобрано более 154 тыс. больных РМЖ, в т. ч. 153 353 женщин и 1 000 мужчин. Для расчета показателей выживаемости взят период с 2000 по 2019 гг., с числом больных РМЖ более 115 226, в т. ч. 114 514 женщин и 712 мужчин. На рис. 10 и 11 показаны отдельно абсолютные числа и величины однолетней наблюдаемой выживаемости женщин больных РМЖ, учтенных в 2000–2009 и 2010–2019 гг. в СЗФО РФ. Общие закономерности едины. До 20-ти летнего возраста учитывались единичные случаи РМЖ, расчет показателя стал возможен только для лиц, учтенных в возрасте 20 лет и старше. Наивысшие показатели выживаемости фиксировались в возрастных группах 20–69 лет, затем наступает резкое снижение ее величины с минимальным уровнем у женщин долгожителей 95–99 лет. Среди долгожителей по шкале ООН было учтено в СЗФО РФ в первый период 3, а во второй — 5 больных женщин с диагнозом РМЖ.

Особое внимание следует обратить на рис. 12, где представлена динамика пятилетней выживаемости женщин больных РМЖ. Из БД ПРР СЗФО РФ было отобрано 104 224 наблюдений за период с 1997 по 2016 гг., сгруппированные по пятилетним периодам. Однолетняя выживаемость возросла с 89,1 до 91,8 %, пятилетняя — с 62,6 до 71,2 %. За сравниваемые периоды снизился удельный вес больных с IV стадией и больных с неустановленной стадией заболевания.

На рис. 13 показаны сравнительные данные однолетней выживаемости женщин больных РМЖ за 2 периода наблюдений. Учитывая высокие уровни однолетней выживаемости больных женщин РМЖ, прирост показателя невелик, но он составил более 90 % для лиц в возрасте от 20 до 69 лет. В пожилых и старческих возрастах также отмечен некоторый прирост показателей выживаемости, однако его величина существенно меньше, что естественно, учитывая, что среди лиц пожилого и старческого возраста кроме РМЖ, накоплен комплекс других заболеваний на фоне физического и иммунного ослабления.

За весь период наблюдения в СЗФО РФ учтено 1 000 мужчин, заболевших РМЖ. Учитывая относительно малое число наблюдений (особенно в отдельных возрастных группах), мы смогли исчислить по возрастные показатели выживаемости мужчин только для заболевших РМЖ в возрасте от 55 до 79 лет. За 2 десятилетних периода наблюдений установлено существенное увеличение выживаемости мужчин, заболевших РМЖ. Установлено существенное улучшение выживаемости больных. Важно отметить, что уровни выживаемости близки к аналогичным для женского населения (рис. 14).

Таким образом проведенное исследование впервые позволило детально исследовать характер по возрастных изменений уровней заболеваемости, смертности, качество учета впервые зарегистрированных больных РМЖ и по возрастной выживаемость, включая долгожителей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Мерабшвили В.М., Семиглазов В.Ф., Бусько Е.А. — разработка дизайна исследования, написание и научное редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Семиглазов В.Ф. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование рукописи;

Бусько Е.А. — анализ полученных данных клинической составляющей статьи, научное редактирование рукописи. Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Merabishvili V.M., Semiglazov V.F., Busko E.A. — developed the research design, wrote and performed the scientific editing of the article, reviewed publications on the topic of the article, collected data for analysis, and analysed the data obtained;

Semiglazov V.F. — reviewed the publications on the topic of the article, analysed the data, and performed the critical revision of the article;

Busko E.A. — analysed the clinical data and carried out the scientific editing of the manuscript.

All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the paper prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the paper, including the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the paper.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry Summary tables. IACR WHO. URL: <https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2017: 250. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017: 250. (In Rus)].

3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022: 252.-ISBN 978-5-85502-280-3. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shahzadova. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022: 252.-ISBN 978-5-85502-280-3. (In Rus)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2002: 264. [Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Ed by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2002: 264. (In Rus)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2007: 252. [Malignant tumors in Russia in 2005 (morbidity and mortality). Ed by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2007: 252. (In Rus)].
6. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2012: 260. [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2012: 260. (In Rus)].
7. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020: 214. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020: 214. (In Rus)].
8. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021: 252. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shahzadova. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021: 252. (In Rus)].
9. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2013: (ил.)289. [Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013: (ill)289. (In Rus)].
10. Schünemann H.J., Lerda D., Quinn C., et al. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the european breast guidelines. *Ann Intern Med.* 2020; 172(1): 46-56.-DOI: <https://doi.org/10.7326/M19-2125>.
11. Беляев А.М. Методические рекомендации по выполнению программы популяционного скрининга ЖНО молочной железы среди женского населения. Под ред. А.М. Беляев, А.Б. Блудов, Н.Н. Ветшева. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019: 40. [Belyaev A.M. Methodological recommendations for the implementation of the population screening program for breast cancer among the female population. Ed by A.M. Belyaev, A.B. Bludov, N.N. Vetsheva. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. 2019: 40. (In Rus)].
12. Rodríguez-Ruiz A., Krupinski E., Mordang J.J., et al. Detection of breast cancer with mammography: effect of an artificial intelligence support system. *Radiology.* 2019; 290(2): 305-314.-DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181371>.
13. Лабазанова П.Г., Буданова М.В., Бурдина И.И., et al. Маммографическая плотность–маркер повышенного риска развития рака молочной железы. *Медицинский алфавит.* 2021; 19: 41-48.-DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-41-48>. [Labazanova P.G., Budanova M.V., Burdina I.I., et al. Mammographic density as marker of increased risk of breast cancer. *Medical Alphabet.* 2021; (19): 41-8.-DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-41-48>. (In Rus)].
14. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., et al. Эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии в ранней диагностике образований молочной железы. *Лучевая диагностика и терапия.* 2019; (4): 6-13.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-6-13>. [Busko E.A., Semiglazov V.V., Mishchenko A.V., et al. The effectiveness of multiparametric ultrasound and compressive elastography in the early diagnosis of breast cancer. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2019; (4): 6-13.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-6-13>. (In Rus)].
15. Бусько Е.А., Шагал М.А., Васильев А.В., et al. Методика фьюжн-биопсии, или виртуальной сонографии в режиме реального времени (RVS), – первый опыт верификации зон контрастирования молочной железы под совмещенным УЗ/МР-контролем. *Медицинская визуализация.* 2023; 27(1): 46-56.-DOI: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1165>. [Busko E.A., Shagal M.A., Vasiliev A.V., et al. Fusion biopsy or real time virtual sonography (RVS) technique – the first experience in verification of hypervascular breast lesions under combined US/MR control. *Medical Visualization.* 2023; 27(1): 46-56.-DOI: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1165>. (In Rus)].
16. Серебрякова С.В., Шумакова Т.А., Сафронова О.Б., et al. Магнитно-резонансная маммография в диагностике внутрипротокового рака in situ (DCIS). *Радиология – практика.* 2021; (3): 41-61.-DOI: <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2021-3-41-61>. [Serebryakova S.V., Shumakova T.A., Safronova O.B., et al. Magnetic resonance mammography in the diagnostics of intraductal cancer in situ (DCIS). *Radiology - Practice.* 2021; (3): 41-61.-DOI: <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2021-3-41-61>. (In Rus)].
17. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учет. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(3): 445-452.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-445-452>. [Merabishvili V.M. Analytical rates of index of accuracy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64(3): 445-452.-DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-3-445-452. (In Rus)].
18. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета - важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных. *Вопросы онкологии.* 2019; 65(4): 510-515.-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4. [Merabishvili V.M. Index of accuracy – the main criteria for an objective assessment of the

- activity of the oncological service for all localities of malignant tumors, regardless of the level of lethality of patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65(4): 510-515.-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4. (In Rus)].
19. Выживаемость онкологических больных. Под ред. В.М. Мерабишвили, И.В. Кисельникова, О.Ф. Чепик и др. Выпуск 2, Часть I. Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2011: 332.-ISBN 978-5-91258-176-2. [Survival of cancer patients. Ed by V.M. Merabishvili, I.V. Kiselnikova, O.F. Chepik, et al. Issue 2, Part I. St. Petersburg: Publishing and printing company «COSTA». 2011; 332.-ISBN: 978-5-91258-176-2. (In Rus)].
 20. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011: 408. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue two. Part II. Ed by Yu.A. Shcherbuk. St.Petersburg: «COSTA». 2011: 408. (In Rus)].
 21. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербак. СПб.: Т8 Издательские технологии. 2020: 236. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Editors: Prof. A.M. Belyaev, Prof. A.M. Shcherbakov. St.Petersburg: T8 Publishing technologies. 2020: 236. (In Rus)].
 22. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. СПб. 2023: 485. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Sixth Issue. Manual for doctors. Ed. by prof A.M. Belyaev. SPb: T8 Publishing technologies. 2020: 485. (In Rus)].
 23. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии*. 2023; 69(1): 55-66.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66>. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and first-year mortality rate for cancer of any site. (Population study at the federal district level). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(1): 55-66.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66>. (In Rus)].
 24. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(2): 227-237.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237>. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(2): 227-237 DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237>. (In Rus)].
 25. Ed by Berrino F., Sant M., Verdecchia V., et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1995.
 26. Ed by Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1999.
 27. Ed by Berrino F., Capocaccia R., Esteve J. et al. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990-94. *Ann Oncol*. 2003; 14 (Suppl. 5): pp1-155.
 28. Ed by Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002. The EURO CARE-4 study. *Eur J Cancer*. 2009; 45.
 29. De Angelis R., Sant M., Coleman M., et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 23-34.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
- Поступила в редакцию / Received / 10.01.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 14.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Вахтанг Михайлович Мерабишвили / Vakhtang M. Merabishvili / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>, SPIN-код: 5705-6327.

Владимир Фёдорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, SPIN-код: 3874-9539.

Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>, SPIN-код: 7323-1083.





© А.В. Агаева^{1,2}, Л.Е. Валькова^{1,2}, М.А. Заярная^{1,2}, Е.Ф. Потехина²,
Д.В. Богданов^{1,2}, Е.Н. Имянитов³, М.Ю. Вальков^{1,2}

Прогностическое значение отдельных иммуногистохимических маркеров при раке молочной железы: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского регистра рака

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Anna V. Agaeva^{1,2}, Lyudmila E. Valkova^{1,2}, Maria A. Zayarnaya¹, Elena F. Potehina¹,
Dmitry V. Bogdanov^{1,2}, Evgeny N. Imyaninov³, Mikhail Yu. Valkov^{1,2}

Prognostic Value of Individual Immunohistochemical Markers in Breast Cancer: A Detailed Epidemiological Analysis Based on Data from the Arkhangelsk Cancer Registry

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, the Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region «Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary», Arkhangelsk, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценить прогностическое значение вариантов экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu и Ki-67 у больных раком молочной (PMЖ) в рамках углубленного эпидемиологического анализа, по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) в период 2010–2020 гг.

Материалы и методы. Показатели уровней экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu и Ki-67 из базы данных патологоанатомического отделения Архангельского онкологического диспансера совмещены со сплошной выборкой данных о PMЖ из базы данных АОКР. Уровни экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) предикторов были стратифицированы на подгруппы. Оценена опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ) с помощью методов Каплана – Майера и метода life tables. Степень влияния на прогноз факторов, доступных в базе данных АОКР и ИГХ предикторов, оценивали в регрессии Кокса.

Результаты. Сведения о ER, PR, HER2/neu и Ki-67 были доступны в 3 985, 3 985, 3 960, 2 676 случаях соответственно. Пятилетняя ОСВ варьировала в пределах 66,9–86,3 %, 70,8–90,1 %, 83,0–72,8 % и 88,1–68,5 % при уровнях ER 0 % и 90–100 %, PR 0 % и 90–100 %, HER2/neu 0 и 3+ и Ki-67 0–4 % и 90–100 % соответственно, $p < 0,001$. В многофакторной модели уровни экспрессии ER 10–29 % и 70 % и более, а также PR 90 % и выше были связаны со снижением риска смерти от PMЖ на 30–54 %, по сравнению со случаями без экспрессии. Отношения рисков смерти от PMЖ при HER2/neu (3+) и Ki-67 выше 30 % составили 0,78 и 2,2 сравнительно с HER2/neu 0 и Ki-67 0–4 % соответственно.

Aim. To assess the prognostic significance of subtypes of expression levels of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2/neu and Ki-67 in breast cancer (BC) patients within the high-resolution epidemiological analysis based on data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR) over the period 2010–2020.

Materials and Methods. Data on expression levels of ER and PR, HER2/neu and Ki-67 from the pathology database of the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary were combined with data on total BC samples from the ARCR database. Expression levels of immunohistochemical (IHC) markers were stratified into subgroups. Cancer-specific survival (CSS) was assessed using Kaplan-Meier and life table methods. The prognostic value of individual factors available in the ARCR database and IHC markers was evaluated using Cox regression.

Results. Information on ER, PR, HER2/neu and Ki-67 was available in 3 985, 3 985, 3 960 and 2 676 cases, respectively. Five-year CSS ranged from 66.9–86.3%, 70.8–90.1 %, 83.0–72.8 % and 88.1–68.5 % at ER levels of 0 % to 90–100 %, PR 0 % to 90–100 %, HER2/neu 0 to 3+ and Ki-67 0–4 % to 90–100 %, respectively, $p < 0.001$. In a multivariate model, ER expression levels of 10–29 % and 70 % or more and PR of 90 % or more were associated with a 30–54 % reduction in the risk of death from BC compared with cases without expression. The CSS hazard ratios for HER2/neu (3+) and Ki-67 above 30% were 0.78 and 2.2 compared to HER2/neu 0 and Ki-67 0–4 %, respectively.

Вывод. Высокая экспрессия рецепторов гормонов, а также гиперэкспрессия HER2/neu являются независимыми предикторами благоприятного, а экспрессия Ki-67 выше 30 % — неблагоприятного прогноза в российской популяции больных РМЖ. Требуется дальнейшие углубленные исследования для объяснения различий выживаемости при различных молекулярных подтипах.

Ключевые слова: рак молочной железы; молекулярно-биологические предикторы РМЖ; опухолеспецифическая выживаемость; факторы прогноза; популяционный канцер-регистр

Для цитирования: Агаева А.В., Валькова Л.Е., Заярная М.А., Потехина Е.Ф., Богданов Д.В., Имянитов Е.Н., Вальков М.Ю. Прогностическое значение отдельных иммуногистохимических маркеров при раке молочной железы: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 460-469.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-460-469

✉ Контакты: Агаева Анна Викторовна, agaeva@onko29.ru

Conclusion. High hormone receptor expression and HER2/neu overexpression are independent predictors of a favourable prognosis and Ki-67 expression above 30% of an unfavourable prognosis in the Russian population of BC patients. Further in-depth studies are required to explain the differences in survival between different molecular subtypes.

Keywords: breast cancer; molecular biological markers of breast cancer; cancer-specific survival; prognostic factors; population-based cancer registry

For Citation: Anna V. Agaeva, Lyudmila E. Valkova, Maria A. Zayarnaya, Elena F. Potekhina, Dmitry V. Bogdanov, Evgeny N. Imyanitov, Mikhail Yu. Valkov. Prognostic value of individual immunohistochemical markers in breast cancer: a detailed epidemiological analysis based on data from the Arkhangelsk Cancer Registry. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 460-469. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-460-469

Введение

В 2022 г. мире было зарегистрировано 2,3 млн новых случаев и 670 тыс. смертей от рака молочной железы (РМЖ) [1]. РМЖ занимает первое место среди злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин России как по заболеваемости (21,2 %), так и смертности (15,9 %) [2].

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ уровня рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), а также белков HER2 (HER2/neu) и Ki-67, является одним из основных этапов выбора лечения РМЖ [3]. В зависимости от результатов ИГХ-анализа, принято выделять отдельные подгруппы РМЖ, которые заметно различаются между собой по своим биологическим характеристикам и принципам лечения: 1) ER+/PR+, HER2-отрицательный РМЖ, характеризующийся низким уровнем индекса Ki-67 (т.н. люминальный тип А); 2) ER-положительный, HER2-отрицательный РМЖ в сочетании с либо отрицательным статусом PR, либо с высоким индексом Ki-67 (люминальный HER2-негативный тип В); 3) ER-положительный, HER2-положительный РМЖ (люминальный HER2-позитивный тип В); 4) ER-/PR-, HER2-положительный РМЖ (HER2 РМЖ); 5) ER-/PR-/HER- РМЖ (трижды-негативный РМЖ).

Считается, что наилучший прогноз характерен для РМЖ люминального типа А — такие опухоли характеризуются относительно благоприятным течением, реже рецидивируют после операции и хорошо отвечают на эндокринную терапию [4, 5]. HER2-ассоциированные карциномы сами по себе отличаются особенно агрессивным течением, однако продолжительность жизни этой категории пациенток заметно улучшилась за последние четверть века, благодаря появлению анти-HER2 таргетной терапии [5, 6]. Трижды-негативные раки — достаточно гетеро-

генная группа РМЖ; эти новообразования могут достаточно хорошо отвечать на химиотерапию, но долгосрочный прогноз для этих пациенток чаще неблагоприятен [7, 8]. Люминальные опухоли типа В изучены в меньшей степени, при этом они также относятся к неблагоприятным разновидностям заболевания [9]. В нашем недавнем анализе мы впервые в России показали, что суррогатные подтипы РМЖ стадий II–IV демонстрируют ассоциацию с 5-летней опухолеспецифической выживаемостью (ОСВ) на популяционном уровне [10].

Несмотря на огромное количество исследований, прогностическая роль ИГХ-маркеров продолжает изучаться. Продолжается обсуждение порогового значения положительного уровня ER [3, 4, 11, 12]. Рецептор прогестерона играет ключевую роль в регуляции активности ER, что объясняет плохой прогноз у пациенток с фенотипом ER+/PR- [13]. Продолжаются поиски оптимальных методологических подходов для выявления опухолей с амплификацией и гиперэкспрессией HER2 [14, 15]. Наибольшие трудности связаны с анализом индекса пролиферации Ki-67, т. к. различные исследования рекомендуют разные пороговые значения данного показателя, при этом именно для Ki-67 характерны наибольшие проблемы с межлабораторной воспроизводимостью [16].

Популяционный регистр Архангельской области (АОКР) осуществляет сплошной учет ЗНО с 2000 г., своевременно и с максимальной полнотой и точностью обновляет данные о состоянии больных. Качество АОКР подтверждено неоднократно международными аудиторами, в т. ч. в рамках проектов «Рак на пяти континентах (CI-5)» [17], CONCORD [18], VENUSCANCER, что позволяет использовать его данные для исследования выживаемости больных. Цель данной работы — в рамках популяционного исследования высокого разрешения изучить прогностическое

значение вариаций уровней ER, PR, HER2/neu и Ki-67 у больных РМЖ на основе данных регистра рака Архангельской области в период с 2010 по 2020 гг.

Материалы и методы

Тема научной работы была одобрена на заседании Комитета по этике СГМУ № 07/11-20 от 25.11.2020 г.

Характеристика наблюдений. Подробное описание выборки было представлено ранее [10, 19]. Кратко она может быть охарактеризована

следующим образом. Из АОКР была выполнена сплошная выборка деперсонализированных случаев инвазивного (морфологический код МКБО-3 хххх/3) РМЖ за 2010–2020 гг., с включением переменных, описывающих возраст, место проживания больного, морфологический вариант, топографию и стадию опухоли, жизненный статус и дату смерти/последней проверки больного. Эту выборку АОКР в дальнейшем совместили с патологоанатомической базой данных, откуда были внесены все доступные результаты ИГХ. Методы определения уровней маркеров были стандартными и представлены ранее [10].

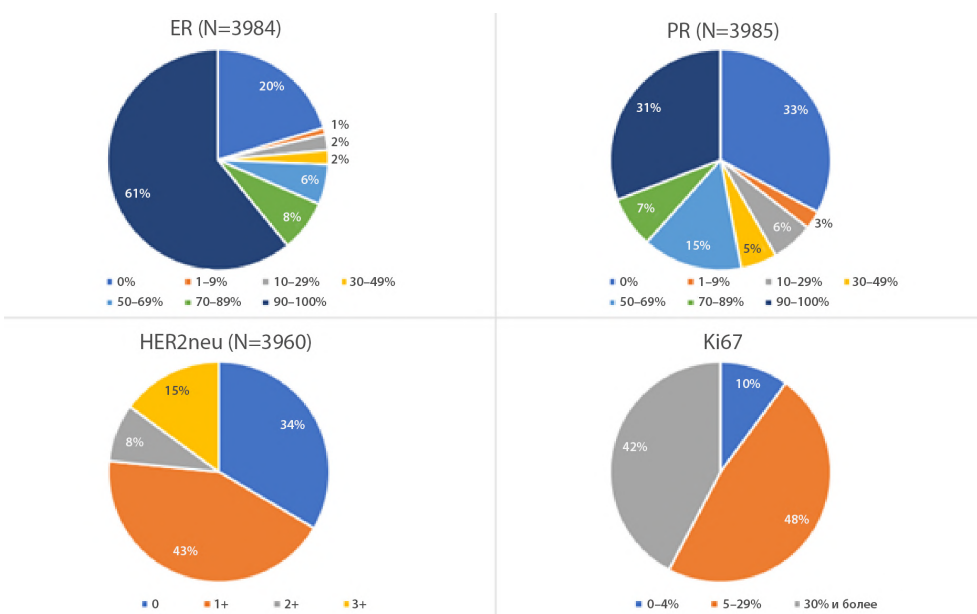


Рис. 1. Распределение частоты значений молекулярных маркеров: а) рецепторов эстрогенов, б) рецепторов прогестерона, в) рецепторов HER2/neu, г) уровня Ki-67. Данные Архангельского областного канцер-регистра, 2010–2020 гг.
Fig. 1. Frequency distribution of molecular markers levels: а) estrogen receptors, б) progesterone receptors, в) HER2/neu receptors, г) Ki-67 levels. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry, 2010–2020

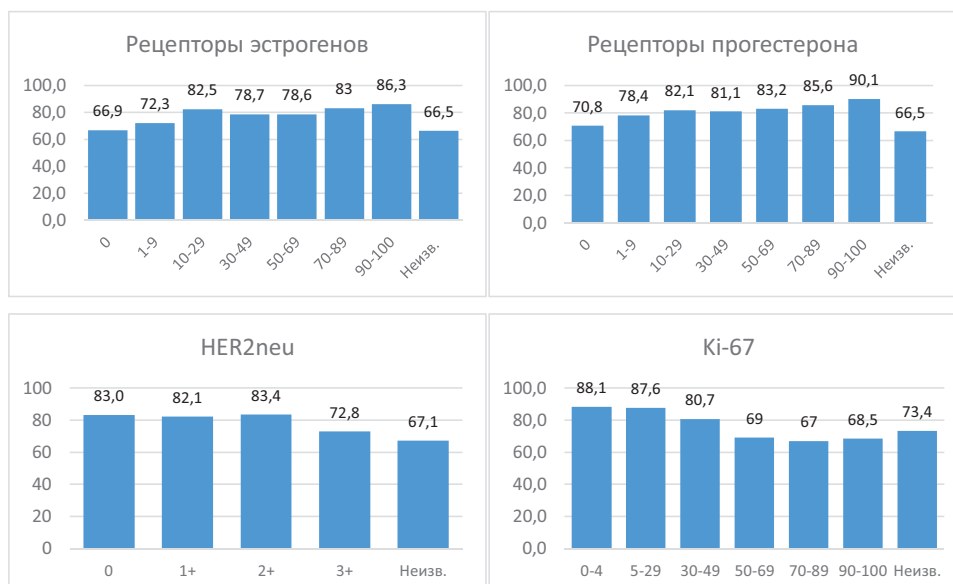


Рис. 2. Показатели 5-летней опухолеспецифической выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии иммуногистохимических предикторов: а) рецепторов эстрогенов, б) рецепторов прогестерона, в) рецепторов HER2/neu, г) уровня Ki-67. Данные Архангельского областного канцер-регистра, 2010–2020 гг.
Fig. 2. Variations of five-year cancer-specific survival in breast cancer patients by the level of expression of immunohistochemical markers: а) estrogen receptors, б) progesterone receptors, в) HER2/neu receptors, г) Ki-67 levels. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry, 2010–2020

Для проведения настоящего исследования значения уровней ER и PR были оценены в процентах и разбиты на группы: 0 %, 1–9 %, 10–29 %, 30–49 %, 50–69 %, 70–89 %, 90–100 %. Оценка уровней экспрессии HER2/neu проводилась по баллам от 0 до 3. В соответствии с рекомендациями [12] экспрессия Ki-67 была представлена диапазонами 0–4 % (низкий), 5–29 % («серая» зона) и 30 % + (высокий). Внутри высокого уровня Ki-67 мы также выделили вариации значений 30–49 %, 50–60 %, 70–89 % и 90–100 %.

Методы анализа выживаемости. Была проведена оценка опухолеспецифической выживаемости (ОСВ), определенной как промежуток времени между датой установления диагноза и датой смерти от РМЖ, в т. ч. осложнений, вызванных специальной терапией. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения, были цензурированы по дате последней явки, живые больные — по дате выгрузки базы данных из регистра минус 1 месяц (22.01.2023).

Статистический анализ. Показатели 5-летней ОСВ при отдельных значениях уровней ER, PR, HER2/neu и Ki-67 оценивали с помощью актуарного метода, их влияние на прогноз (относительный риск смерти от РМЖ) определяли с помощью регрессии Кокса. В многофакторной модели с форсированным вводом всех доступных переменных оценивали изолированное влияние вариаций предикторов на прогноз выживаемости. Все значения уровней выживаемости представлены с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Всего для анализа за период с 2010 по 2020 гг. отобрано 5 357 случаев РМЖ. Сведения о ER, PR, HER2/neu и Ki-67 были доступны в 3 985, 3 985, 3 960, 2 676 случаях соответственно. Распределение частоты значений молекулярных маркеров в выбранной когорте отображено на рис. 1.

Пятилетняя ОСВ во всей когорте составила 62,8 % (95 % ДИ 61,1–64,4 %). Вариации показателей 5-летней выживаемости в зависимости от значений выбранных молекулярно-биологических индикаторов представлены на рис. 2.

Иммуногистохимические предикторы оказали значимое влияние на прогноз ОСВ. Показатели 5-летней ОСВ возрастали с 66,9 % (95 % ДИ 63,3–70,2 %) до 86,3 % (95 % ДИ 84,7–87,7 %) при уровнях ER 0 и 90–100 % соответственно. Уровни 5-летней выживаемости варьировали от 70,8 % (95 % ДИ 68,0–73,3 %) до 90,1 % (95 % ДИ 88,1–91,8 %) при вариациях значений PR

от 0 % до 90–100 % (различия статистически значимы, $p < 0,001$). С другой стороны, только уровень экспрессии 3+ HER2/neu был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом 5-летней ОСВ — 72,8 % (95 % ДИ 68,8–76,5 %), при меньшей или отрицательной экспрессии HER2/neu ОСВ была одинаковой, варьируя в пределах 82,1–83,4 %. Значения экспрессии Ki-67 0–4 % и 5–29 % были связаны с одинаково высоким прогнозом выживаемости, более высокие значения индикатора приводили к снижению ОСВ, причем его вариации в диапазоне 30–49 % были ассоциированы с более высокой выживаемостью, чем уровне экспрессии 50%+ — 80,8 % (95 % ДИ 76,0–84,5 %) против 68,2 % (95 % ДИ 64,0–72,0 %), $p < 0,001$.

Прогностическое влияние ИГХ-маркеров на ОСВ в однофакторной и многофакторной моделях регрессии пропорциональных рисков Cox представлено в табл. 1.

В однофакторной модели риск смерти от РМЖ значимо, в 1,7–2,5 раза, возрастал при экспрессии ER и PR более 10 % сравнительно с 0 %, на 69 % — при HER2/neu 3+ сравнительно с отрицательным значением HER2/neu, в 2,4 раза при Ki-67 30 % и более сравнительно с уровнем экспрессии этого белка менее 30 %.

После поправки на имеющиеся в БД регистра факторы и другие молекулярные предикторы, прогностическое значение изучаемых маркеров изменилось. В многофакторной модели уровни экспрессии ER выше 70 %, а также от 10 до 29 % были связаны с достоверно более низким риском смерти от РМЖ, по сравнению со случаями без экспрессии. Значимое благоприятное влияние на прогноз, снижение риска смерти на 37 %, сохранялось только при уровне экспрессии PR 90–100 %.

Исходно неблагоприятное значение эпидермального фактора роста 2 типа 3+ после поправки на другие факторы, ассоциировалось со значимым снижением риска на 23,6 % сравнительно с HER2/neu 0. Для объяснения этой инверсии был дополнительно проведен регрессионный анализ с последовательным вводом переменных. Отношение рисков существенно менялось после введения в модель переменных «стадия», «уровень ER» и «уровень Ki-67»; другие переменные не изменили окончательное значение ОР.

Поправка на все доступные факторы снизила значения ОР для уровней Ki-67 выше 30 % сравнительно с низким уровнем 0–4 % до 1,06–1,51, оставив достоверными только различия в риске смерти для уровня Ki-67 70–89 %. Но объединённое высокое значение Ki-67 (30–100 %) и в многофакторной модели было ассоциировано с достоверно, в 2 раза, более высоким риском смерти от РМЖ.

Таблица 1. Влияние вариаций значений иммуногистохимических маркеров на опухолеспецифическую выживаемость при РМЖ в однофакторной и многофакторной моделях регрессии пропорциональных рисков Сох. Данные АОКР, 2010–2020 гг.

Table 1. Effect of variations in the values of immunohistochemical markers on BC cancer-specific survival. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry, 2010–2020

	Однофакторная Univariate analysis				Многофакторная* Multivariate analysis			
	Отношение рисков, ОР Hazard ratio, HR	P	95 % ДИ** 95 % CI-	95 % ДИ+ 95% CI+	Отношение рисков, ОР Hazard ratio, HR	P	95 % ДИ- 95% CI-	95 % ДИ+ 95% CI+
Рецепторы эстрогенов/ Estrogen receptors								
0 %	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
1–9 %	0,966	0,923	0,478	1,953	1,018	0,962	0,495	2,093
10–29 %	0,473	0,004	0,286	0,784	0,446	0,002	0,266	0,749
30–49 %	0,638	0,053	0,405	1,005	0,842	0,480	0,524	1,356
50–69 %	0,721	0,017	0,552	0,942	1,033	0,833	0,766	1,392
70–89 %	0,497	0,000	0,374	0,660	0,696	0,027	0,505	0,959
90–100 %	0,406	0,000	0,347	0,476	0,606	0,000	0,482	0,761
Неизвестный/ No data	1,070	0,407	0,912	1,254	1,446	0,791	0,094	22,246
Рецепторы прогестерона/ Progesterone receptor								
0 %	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
1–9 %	0,594	0,066	0,341	1,034	0,611	0,094	0,343	1,088
10–29 %	0,624	0,004	0,454	0,859	0,999	0,995	0,711	1,403
30–49 %	0,672	0,014	0,491	0,922	0,763	0,126	0,540	1,079
50–69 %	0,554	0,000	0,449	0,683	0,840	0,178	0,653	1,083
70–89 %	0,520	0,000	0,386	0,701	0,938	0,707	0,672	1,310
90–100 %	0,364	0,000	0,303	0,438	0,629	0,000	0,492	0,803
Неизвестный/ No data	1,222	0,007	1,057	1,412	0,768	0,850	0,050	11,839
Her2neu								
0	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
1+	1,067	0,448	0,902	1,263	1,023	0,797	0,860	1,217
2+	0,966	0,807	0,736	1,269	0,800	0,124	0,602	1,063
3+	1,632	0,000	1,336	1,993	0,774	0,019	0,625	0,959
Неизвестный/ No data	2,076	0,000	1,756	2,455	0,722	0,302	0,390	1,339
Ki67								
0–4 %	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение)/1.0 (reference)			
5–29 %	0,998	0,991	0,697	1,429	0,911	0,611	0,634	1,307
30–49 %	1,611	0,016	1,092	2,376	1,061	0,770	0,715	1,573
50–69 %	2,615	0,000	1,773	3,857	1,449	0,065	0,977	2,149
70–89 %	2,849	0,000	1,935	4,195	1,510	0,041	1,017	2,241
90–100 %	2,649	0,000	1,674	4,192	1,264	0,330	0,789	2,027
Неизвестный/ No data	2,147	0,000	1,504	3,065	1,240	0,335	0,799	1,931
Возраст/Age								
0–39 лет	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
40–59 лет	0,765	0,032	0,599	0,978	0,877	0,301	0,684	1,124
60–79 лет	0,902	0,401	0,708	1,148	1,174	0,200	0,919	1,500
80 лет и старше 80 years and older	2,181	0,000	1,635	1,952	1,975	0,000	1,452	2,686

	Однофакторная Univariate analysis				Многофакторная* Multivariate analysis			
	Отношение рисков, ОР Hazard ratio, HR	P	95 % ДИ**- 95 % CI-	95 % ДИ+ 95% CI+	Отношение рисков, ОР Hazard ratio, HR	P	95 % ДИ- ДИ-	95 % ДИ+ ДИ+
Место жительства /Place of residence								
Город/	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
Село	1,266	0,000	1,112	1,441	1,179	0,014	1,034	1,344
Стадия/ Stage								
1	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
2	4,129	0,000	2,849	5,984	3,646	0,000	2,509	5,296
3	15,017	0,000	11,075	22,877	12,903	0,000	8,922	18,660
4	70,369	0,000	48,578	101,000	48,686	0,000	33,236	71,319
Неизвестный/ No data	40,237	0,000	24,537	65,981	13,122	0,000	7,726	22,287
Топография/ Topography***								
C50.4	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
C50.0	1,589	0,171	0,818	3,085	2,308	0,016	1,171	4,553
C50.1	0,817	0,039	0,674	0,990	0,914	0,360	0,753	1,108
C50.2	0,895	0,355	0,707	1,132	1,096	0,449	0,863	1,392
C50.3	1,077	0,663	0,771	1,504	1,158	0,38	0,827	1,623
C50.5	1,070	0,627	0,814	1,407	1,223	0,153	0,928	1,611
C50.8	3,470	0,000	2,978	4,043	1,689	0,000	1,438	1,984
C50.9	4,700	0,000	3,826	5,774	1,928	0,000	1,240	2,004
Морфология/ Morphology								
Протоковый/ ductal invasive carcinoma	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
дольковый / lobular carcinoma	0,512	0,000	0,364	0,721	0,786	0,178	0,554	1,115
Другие/ other forms	1,082	0,756	0,659	1,773	1,412	0,184	0,848	2,350
нет данных/ No data	6,068	0,000	4,748	7,754	1,615	0,002	1,188	2,196
Временной период /Time period								
2010–2012	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
2013–2019	0,770	0,000	0,682	0,877	0,858	0,079	0,724	1,018
2020	0,685	0,024	0,493	0,951	0,786	0,191	0,548	1,128

*Поправка на следующие факторы: возраст, место проживания, стадия, топография, морфология, временной период, другие ИГХ-маркеры; **доверительный интервал. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом; ***коды топографии: C50.0 — соска и ареолы, C50.1 — центральная часть, C50.2 — верхневнутренний квадрант, C50.3 — нижневнутренний квадрант, C50.4 — верхненаружный квадрант, C50.5 — нижненаружный квадрант, C50.8 — выходящий за пределы одной и более локализации, C50.9 — неуточненной локализации.

*Adjustment for the following factors: age, place of residence, stage, topography, morphology, time period, other IHC markers; **confidence interval. Statistically significant differences are highlighted in bold; ***topography codes: C50.0 — nipple and areola, C50.1 — central part, C50.2 — upper-inner quadrant, C50.3 — lower-inner quadrant, C50.4 — upper-outer quadrant, C50.5 — lower-outer quadrant, C50.8 — extending beyond one or more localizations, C50.9 — unspecified localization.

Независимое значимое влияние на прогноз в многофакторной модели оказали также стадия (ОР 3,6–48,7 при 2–4 стадиях сравнительно с 1 стадией), возраст (ОР 1,9 в возрасте 80 лет и старше, по сравнению с возрастом до 39 лет), проживание в сельской местности (ОР 1,18, по сравнению с жителями городов), а также локализация опухоли в области соска и ареолы МЖ (ОР 2,31 сравнительно с локализацией в верхне-наружном квадранте).

Обсуждение

В настоящем углубленном эпидемиологическом анализе, проведенном путем совмещения базы данных популяционного регистра рака высокого качества с клинико-патологическими данными, мы показали распространенность иммуногистохимических предикторов в российской популяции. Мы установили, что уровни экспрессии ER 10–29 % и выше 70 %, PR выше 90 %, HER2/neu выше 10 % и выше 30 %, Ki-67 выше 10 % и выше 30 %.

а также значение Ki-67 выше 30 % были связаны с независимым от других факторов влиянием на прогноз выживаемости больных РМЖ. В то же время гиперэкспрессия HER2 в многофакторной модели была значимо связана с положительным прогнозом. Это в целом подтверждает данные, ранее полученные в клинических исследованиях и ряде эпидемиологических анализов на других популяциях.

Стандартно уровень ER градируется как отрицательный (0 %), низкий 1–9 %) и высокий (10 % и более) [3, 11]. Экспрессия ER и PR являются мощными предикторами ответа на адъювантную эндокринную терапию. Больные РМЖ с высокой экспрессией гормональных рецепторов получают больше пользы от эндокринной терапии и имеют лучший прогноз [20]. С другой стороны, в ряде исследований было показано, что уровень ER в опухоли менее 10 % был связан с более высоким риском смерти, сравнимым с таковым при трижды негативном РМЖ [20–22]. Это согласуется с результатами нашего анализа. Мы не нашли исследований, анализировавших выживаемость больных РМЖ при вариациях уровня ER в пределах 10–100 %, но в то же время в нашем исследовании у 92 больных при уровне экспрессии ER от 10 % до 29 % в скорректированной на другие факторы модели риск смерти был более чем в два раза ниже, чем при отсутствии экспрессии.

В одном из исследований, проведенном Т. Ноппа и соавт., больные РМЖ были распределены в группы 0–33, 34–66 и 67 %+ экспрессией эстрогенов. У пациентов с экспрессией в опухолевых клетках эстрогена и/или прогестерона равной и более 67 %, адъювантная терапия тамоксифеном приводила к улучшению выживаемости. Авторы заключили, что пациентам с опухолями без экспрессии ER/PR не должна предлагаться эндокринная терапия, тогда как эта терапия должна быть настоятельно рекомендована пациентам с ≥ 67 % ER/PR-положительных клеток [23].

Отсутствие PR может указывать на недостаточную активность ER и отражает гиперактивное перекрестное взаимодействие между ER и сигнальными путями фактора роста. Они подавляют PR, даже когда они активируют другие функции ER [24]. В изученной нами доступной литературе нет данных о различиях в выживаемости пациентов с РМЖ в зависимости от уровня экспрессии PR. Имеется публикация о прогностическом значении отсутствия или очень низкой экспрессии (0–9 %) [25]. В нашем исследовании только высокий уровень экспрессии PR 90–100 % был ассоциирован со значимым снижением риска смерти на 37 %, по сравнению с нулевой экспрессией этого белка.

При оценке влияния HER2/neu на 5-летнюю ОСВ, гиперэкспрессия этого маркера достоверно снижала выживаемость до 72,8% сравнительно с 81,2–83,4% при ее отсутствии. Это подтвердили результаты однофакторного анализа. При этом в многофакторном анализе, после поправки на неравномерно распределенные другие факторы, гиперэкспрессия HER2/neu демонстрировала статистически значимое снижение риска смерти на 22,6%. Исходно неблагоприятный прогноз РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu объясняется тем, что он чаще выявляется в поздних стадиях и чаще имеет более высокую пролиферативную активность. Отрицательную прогностическую значимость имеет также отсутствие коэкспрессии РЭ, другой важной мишени для системной терапии. Поправка на эти факторы в модели привела к исчезновению и даже инверсии исходно отрицательного прогноза для HER2/neu+++.

Наше наблюдение подтверждается популяционными исследованиями, проведенными ранее [26–28]. По данным Marczyk V.R. и соавт., применение таргетной терапии трастузумабом изменило естественное течение HER2 позитивного рака [29], что соответствует нашим результатам.

Прогностическое значение Ki-67 является предметом длительной дискуссии. На клинических и популяционных примерах была установлена предсказательная роль этого индекса пролиферации [30, 31]. Это, в частности, было продемонстрировано в случаях ER-позитивных HER2-негативных опухолях: индекс пролиферации выше 30 % значительно увеличивал риск смерти [32, 33]. В нашем исследовании уровень экспрессии Ki-67 в 30 % и выше также был связан с негативным прогнозом в многофакторной модели, что подтверждает его независимое влияние. Более того, в диапазоне экспрессии Ki-67 30–100 % мы выявили почти линейное возрастание риска смерти на 6 %, 45 %, 51 % и 26 % при экспрессии Ki-67 30–49 %, 50–69 %, 70–89 % и 90–100 %, по сравнению с экспрессией 0–4 %. В доступной научной литературе таких подробных анализов выживаемости в зависимости от экспрессии Ki-67 при ее высоком уровне мы не нашли, но есть основания полагать что более высокие его значения связаны с негативным прогнозом, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Наш анализ не согласуется с результатами исследования N.L. Ferguson и соавт. [34], в котором авторы не выявили влияния на выживаемость уровней экспрессии рецепторов гормонов, HER2/neu и Ki-67, при этом единственным значимым предиктором была стадия заболевания. Этот вывод был сделан на основании анализа сравнительно небольшой группы больных, 593 больных РМЖ, получавших лечение в одном

учреждении, что отрицательно сказывается на статистической мощности анализа.

В настоящем анализе мы также подтвердили ранее обнаруженный [19] неблагоприятный прогноз выживаемости при локализации РМЖ в области соска и ареолы. Введение в регрессионную модель молекулярных факторов прогноза не изменило этой закономерности. Это согласуется с данными исследования Хан и соавт. [35], в котором было продемонстрировано, что пациенты с болезнью соска-ареолы Педжета имеют более низкую, чем при других топографиях РМЖ, выживаемость. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса, проведенный авторами, также продемонстрировал, что эта топография была независимым предиктором высокого риска смерти после поправки на возраст, рецепторы гормонов, HER2, размер опухоли и статус лимфатических узлов.

Углубленное эпидемиологическое исследование (исследование высокого разрешения) влияния иммуногистохимических маркеров на прогноз на популяционном уровне нами было проведено впервые в России. Преимуществом этого инновационного подхода является использование детализованных молекулярно-биологических данных, недоступных в базе данных обычного популяционного регистра при сохранении эпидемиологического подхода, подразумевающего анализ сплошной когорты больных. Это обеспечивает глубину статистического анализа и придает ему высокую мощность. Благодаря этому мы смогли оценить независимое прогностическое значение каждого из суррогатных молекулярно-биологических предикторов.

Ограничением нашего исследования является отсутствие данных о генетическом профилировании больных. Известно, что суррогатные предикторы, определенные с помощью иммуногистохимического метода, не всегда соответствуют определенным с помощью методов генетического профилирования. Так, например, по данным Lundberg A. и соавт. [36], молекулярно-генетические подходы RS и PAM50 в двух когортах больных РМЖ в Швеции, состоящих из 379 и 209 пациентов, со средней продолжительностью наблюдения 12,4 и 12,5 лет соответственно, предоставили больше прогностической информации, чем ИГХ-подтипы у всех пациентов с РМЖ; однако ИГХ-подтипы не добавляли никакой дополнительной прогностической информации к PAM50. В нашем исследовании также не были учтены углубленные данные о проведении терапии, такие как вид хирургического вмешательства, объем лимфодиссекции, вид и доза ЛТ, а также данные лекарственного лечения. Эти данные также могли значимо повлиять на исход заболевания.

Дальнейшими направлениями нашего исследования является оценка влияния подробных клинических факторов на выживаемость больных РМЖ в рамках углубленного анализа. Другим важным направлением последующих исследований является изучение причин неонкологической смертности нашей когорты.

Заключение

В эпидемиологическом исследовании высокого разрешения было изучено влияние молекулярно-биологических предикторов РМЖ на выживаемость. В многофакторном регрессионном анализе установлено благоприятное прогностическое значение уровней экспрессии ER 10–20 % и 80–100 %, PR 90–100 %, по сравнению с негативной экспрессией. Мы подтвердили, что в условиях тотальной анти-HER2 терапии наличие гиперэкспрессии этого белка положительно влияет на прогноз. Нами было подтверждено неблагоприятное прогностическое значение высокого уровня экспрессии Ki-67 и впервые показано ухудшение выживаемости при возрастании его значения в диапазоне более 50–100 %. Требуются последующие углубленные анализы выживаемости при различных молекулярно-биологических подтипах в зависимости от клинических деталей лечения, а также анализ смертности от неонкологической патологии больных РМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Тема научной работы была одобрена на заседании Комитета по этике СГМУ № 07/11-20 от 25.11.2020 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The topic of the research was approved at the meeting of the the NSMU Ethics Committee No. 07 / 11-20 dated November 25, 2020.

Финансирование

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания МЗ РФ на выполнение научных исследований для Северного государственного медицинского университета.

Financing

The study was conducted as part of a state assignment from the Ministry of Health of the Russian Federation to conduct scientific research for the Northern State Medical University.

Участие авторов

Агаева А.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме; Валькова Л.Е. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи; Заярная М.А. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Потехина Е.Ф. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;
 Богданов Д.В. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;
 Имянитов Е.Н. — составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи;
 Вальков М.Ю. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Agaeva A.V. — developed the study design, acquired data for analysis, analyzed the acquired data, wrote the manuscript, and reviewed publications related to the topic of the article;
 Valkova L.E. — developed the research concept, processed statistical data, carried out critical revision, and edited the draft manuscript;

Zayarnaya M.A. — processed the statistical data, carried out a critical revision and edited the draft of the manuscript;

Potekhina E.F. — processed the statistical data, carried out a critical revision and edited the draft manuscript;

Bogdanov D.V. — processed the statistical data, carried out a critical revision and edited the draft of the manuscript;

Imyanitov E.N. — drafted the manuscript and approved the final version of the article for publication;

Valkov M.Yu. — developed the concept of the research, processed the statistical data, drafted the manuscript and approved the final version of the article for publication.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022. Global cancer observatory. International Agency for Research on Cancer. Graphic. Cancer Today: IACR. 2024. URL: https://geo.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1 (27.02.2024).
2. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура, (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии*. 2022; 68(3): 286-93.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>. [Merabishvili V.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure. (Population study at the federal district level). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(3): 286-93.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293> (In Rus)].
3. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011; 22(8): 1736-47.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.
4. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010; 28(20): 3271-7.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>.
5. Harbeck N., Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017; 389(10074): 1134-1150.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8).
6. Dempsey N., Sandoval A., Mahtani R. Metastatic HER2-positive breast cancer: Is there an optimal sequence of therapy? *Curr Treat Options Oncol*. 2023; 24(9): 1120-1137.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01108-w>.
7. Howard F.M., Olopade O.I. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review. *Cancer J*. 2021; 27(1): 8-16.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000500>.
8. Leon-Ferre R.A., Goetz M.P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer. *BMJ*. 2023; 381: e071674.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071674>.
9. Kay C., Martínez-Pérez C., Turnbull A.K., et al. Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer. *Future Oncol*. 2021; 17(13): 1665-1681.-DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0504>.
10. Агаева А., Громов Д., Вальков М., et al. Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(4): 639-47.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647>. [Agaeva A., Gromov D., Valkov M., et al. Impact of surrogate molecular biological subtype on breast cancer survival: in-depth epidemiological analysis based on the Archangelsk regional cancer registry data. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(4): 639-47.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647> (In Rus)].
11. Waks A.G., Winer E.P. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019; 321(3): 288-300.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.
12. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., et al. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. Изд. Москва: Издательский дом «АББ-пресс». 2022; 266 с.-EDN: NMG MVP-ISBN: 978-5-6046462-7-4. [Apanasevich V.I., Artamonova E.V., Ashrafyan L.A., et al. The gold standard of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer. Moscow: Publishing House "ABC-press". 2022; 266 с.-EDN: NMG MVP-ISBN: 978-5-6046462-7-4 (In Rus)].
13. Mohammed H., Russell I.A., Carroll J.S., et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature*. 2015; 523(7560): 313-7.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14583>.
14. Sauter G., Lee J., Press M.F., et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8): 1323-33.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8197>.
15. Press M.F., Seoane J.A., Slamon D.J., et al. Assessment of ERBB2/HER2 Status in HER2-Equivocal Breast Cancers by FISH and 2013/2014 ASCO-CAP Guidelines. *JAMA Oncol*. 2019; 5(3): 366-375.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6012>.
16. Finkelman B.S., Zhang H., Turner B.M., et al. The evolution of Ki-67 and breast carcinoma: past observations, present directions, and future considerations. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3): 808.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030808>.
17. Bray F., Ferlay J., Laversanne M., et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015; 137(9): 2060-71.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29670>.

18. Allemani C., Matsuda T., Coleman M.P., et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-1075.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
19. Агаева А.В., Светлакова А.В., Вальков М.Ю., et al. Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023; 19(1): 38-47.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47>. [Agaeva A.V., Svetlakova A.V., Valkov M.Yu., et al. Population factors of prognosis of survival in breast cancer: analysis according to the Arkhangelsk regional Cancer Registry for 2000-2020. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2023; 19(1): 38-47.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47> (In Rus)].
20. Yoon K.H., Park Y., Shin H.C., et al. Effect of estrogen receptor expression level and hormonal therapy on prognosis of early breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2022; 54(4): 1081-1090.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2021.890>.
21. Yu K.D., Cai YW, Shao ZM., et al. Estrogen receptor-low breast cancer: Biology chaos and treatment paradox. *Cancer Commun (Lond)*. 2021; 41(10): 968-980.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12191>.
22. Zhong Y., Ding B., Wen Y., et al. Hormone receptor expression on endocrine therapy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Am Surg*. 2022; 88(1): 48-57.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0003134820972327>.
23. Honma N., Horii R., Akiyama F., et al. Proportion of estrogen or progesterone receptor expressing cells in breast cancers and response to endocrine therapy. *Breast*. 2014; 23(6): 754-62.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.003>.
24. Cui X., Schiff R., Lee A.V., et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7721-35.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.004>.
25. Lashen A.G., Toss M.S., Rakha E.A., et al. The clinical value of progesterone receptor expression in luminal breast cancer: A study of a large cohort with long-term follow-up. *Cancer*. 2023; 129(8): 1183-1194.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34655>.
26. Fisusi F.A., Akala E.O. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019; 7(1): 3-23.-DOI: <https://doi.org/10.2174/2211738507666190122111224>.
27. Loibl S., Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2017; 389(10087): 2415-2429.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5).
28. Su Y., Zheng Y., Shu X.O., et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2011; 11: 292.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-292>.
29. Marczyk V.R., Rosa D.D., Maia A.L., et al. Overall survival for HER2-positive breast cancer patients in the HER2-targeted era: Evidence from a population-based study. *Clin Breast Cancer*. 2022; 22(5): 418-423.-DOI: 10.1016/j.clbc.2022.03.004.
30. Howlander N., Cronin K.A., Andridge R., et al. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018; 27(6): 619-626.-DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
31. Kasangian A.A., Gherardi G., La Verde N.M., et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189127.-DOI: 10.1371/journal.pone.0189127.
32. Probert J., Dodwell D., Mannu G.S., et al. Ki67 and breast cancer mortality in women with invasive breast cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2023; 7(5): pkad054.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad054>.
33. Родионова М.В., Воротников И.К., Родионов В.В., et al. Прогностическая и предиктивная значимость динамики изменения индекса пролиферации Ki67 в модели предоперационной гормонотерапии больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1(5): 102-109. [Rodionova M.V., Vorotnikov I.K., Bogush T.A., et al. Prognostic and predictive significance of the dynamics of changes in the Ki67 proliferation index in the model of preoperative hormone therapy in breast cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 1(5): 102-109 (In Rus)].
34. Ferguson N.L., Bell J., Orucevic A., et al. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. *Breast J*. 2013; 19(1): 22-30.-DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.12059>.
35. Han B.Y., Xu X.L., Ling H., et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of mammary paget's disease: a retrospective study based on a chinese population. *Cancer Manag Res*. 2022; 14: 237-247.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S338788>.
36. Lundberg A., Lindström L.S., Tobin N.P., et al. Gene expression signatures and immunohistochemical subtypes add prognostic value to each other in breast cancer cohorts. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(24): 7512-7520.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1535>.

Поступила в редакцию / Received / 06.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.03.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анна Викторовна Агаева / Anna V. Agaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>, SPIN-code: 6186-7539.

Людмила Евгеньевна Валькова / Lyudmila E. Valkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>, SPIN-code: 7044-1926.

Мария Андреевна Заярная / Maria A. Zayarnaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8680-1928>.

Елена Федоровна Потехина / Elena F. Potekhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-4244>, SPIN-code: 7044-1926.

Дмитрий Васильевич Богданов / Dmitry V. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>, SPIN-code: 2507-1354.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Михаил Юрьевич Вальков / Mikhail Yu. Valkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>, SPIN-code: 8608-8239.



© В.М. Мерабишвили¹, Е.В. Бахидзе¹, А.Ф. Урманчева^{1,2}, И.В. Берлев^{1,2}

Рак шейки матки: сравнительное исследование заболеваемости, смертности и выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации и в странах Северной Европы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vakhtang M. Merabishvili¹, Elena V. Bakhidze¹, Adiliya F. Urmancheeva^{1,2}, Igor V. Berlev^{1,2}

Cervical Cancer: A Comparative Study of Incidence, Mortality and Survival in the Northwestern Federal District of the Russian Federation and the Countries of Northern Europe

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Исследования заболеваемости, смертности и выживаемости являются важными показателями успеха борьбы с раком. В зависимости от географического положения, экономического состояния и уровня оказания медицинской помощи показатели заболеваемости, смертности и выживаемости онкогинекологических больных в различных регионах мира существенно отличаются.

Цель. Сравнительный анализ динамики заболеваемости, смертности и выживаемости больных раком шейки матки (РШМ) в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ), в целом в Российской Федерации и в странах Северной Европы, расположенных на тех же географических широтах за 10-летний период (2010–2020).

Материалы и методы. Показатели заболеваемости, смертности и выживаемости за период с 2010 по 2020 гг. по вновь созданной базе данных популяционного ракового регистра (БД ПРР) СЗФО РФ, в который входят 11 субъектов РФ. Показатели заболеваемости, смертности и выживаемости сравнивались с аналогичными в странах Северной Европы, данные которых получены с веб-сайта Association of the Nordic Cancer Registries <https://nordcan.iarc.fr/en>.

Результаты. Наблюдается сохранение стабильного уровня заболеваемости РШМ в целом по России и в Северной Европе и некоторое ее снижение в СЗФО с 2010 по 2020 гг., но уровень заболеваемости в России и СЗФО сравнительно выше, чем в Северной Европе. Самые высокие показатели заболеваемости РШМ в регионах СЗФО отмечены в Архангельской, Калининградской, Новгородской и Псковской областях. Самые высокие показатели заболеваемости РШМ в странах Северной Европы зафиксированы на Фарерских островах, в Гренландии и Норвегии, самые низкие — в Финляндии. Наблюдается снижение смертности женщин от РШМ в России, в СЗФО и в странах Северной Европы, но сохраняется разрыв между европейскими и российскими показателями. Одновременно в странах Северной Европы наблюдается тенденция повышения относительной выживаемости

Introduction. Incidence, mortality and survival studies are important indicators of success in the fight against cancer. The incidence, mortality and survival rates for women with gynecological cancers vary widely between regions of the world, depending on geographical location, economic status and level of health care.

Aim. Comparative analysis of the dynamics of incidence, mortality, and survival of patients with cervical cancer in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF), in the Russian Federation as a whole, and in the northern European countries located at the same latitude over a 10-year period (2010–2020).

Materials and Methods. Incidence, mortality and survival data for the period 2010 to 2020 according to the newly created Population Cancer Registry Database (DB PRR) of the NWFD RF, which includes 11 constituent entities of the Russian Federation. Incidence, mortality and survival rates were compared with those in the Nordic countries; data were obtained from the Association of the Nordic Cancer Registries website <https://nordcan.iarc.fr/en>.

Results. The incidence rate of cervical cancer in Russia as a whole and in Northern Europe remains stable, and there is a slight decrease in the NWFD from 2010 to 2020. However, the incidence rate in Russia and the NWFD is relatively higher than in Northern Europe. The regions of Arkhangelsk, Kaliningrad, Novgorod and Pskov had the highest incidence rates of cervical cancer in the NWFD. The highest incidence rates of cervical cancer in the Nordic countries were recorded in the Faroe Islands, Greenland and Norway, and the lowest in Finland. Cervical cancer mortality is decreasing in Russia, the NWFD and northern European countries, but there is still a gap between European and Russian indicators. At the same time, there is a trend towards an increase in the relative survival of cervical cancer patients in Northern European countries between 2017 and 2021, while survival rates in the NWFD regions do not show an upward trend.

больных РШМ к 2017–2021 гг., тогда как в регионах СЗФО показатели выживаемости остаются без тенденции к повышению.

Заключение. Необходимо повышение эффективности диагностики и лечения РШМ в регионах СЗФО РФ.

Ключевые слова: рак шейки матки; заболеваемость; смертность; выживаемость; Россия; Северо-Западный федеральный округ; Северная Европа

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Урманчиева А.Ф., Берлев И.В. Рак шейки матки: сравнительное исследование заболеваемости, смертности и выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации и в странах Северной Европы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 470-480.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-470-480

✉ Контакты: Бахидзе Елена Вильевна, bakhidze@yandex.ru

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается глобальной проблемой здравоохранения мирового масштаба особенно для развивающихся стран.

По данным GLOBOCAN, в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 604 000 новых случаев и 342 000 смертей от РШМ [1]. В структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин всего мира РШМ занимает четвертое место. В общей структуре заболеваемости женщин России злокачественными новообразованиями РШМ занимает пятое место, в структуре смертности — десятое. При этом стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости составляла 13,3 случая на 100 000 женщин-лет и смертности — 7,2 на 100 000 женщин-лет. Заболеваемость РШМ значительно различается в разных странах.

Исследования заболеваемости, смертности и выживаемости являются важными показателями успеха борьбы с раком. В зависимости от географического положения, экономического состояния и уровня оказания медицинской помощи показатели заболеваемости, смертности и выживаемости онкогинекологических больных в различных регионах мира существенно отличаются.

На фоне снижения заболеваемости РШМ в странах мира с высоким экономическим уровнем (страны Западной Европы и Северной Америки) она остается очень высокой в так называемых развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки. Самые высокие показатели заболеваемости наблюдались по оценке GLOBOCAN, 2020 г. в странах Восточной Африки (40-60/100 000), самые низкие — в Западной Европе [1].

Из последней опубликованной монографии МАИР «Рак на пяти континентах», том XI, следует, что наиболее высокий уровень стандартизованного показателя заболеваемости женщин РШМ зарегистрирован в Зимбабве — 86,1 ‰,

Conclusion. It is necessary to increase the efficiency of diagnosis and treatment of cervical cancer in the regions of the NWFED RF.

Keywords: cervical cancer; incidence; mortality; survival; Russia; Northwestern Federal District; Northern Europe

For Citation: Vakhtang M. Merabishvili, Elena V. Bakhidze, Adiliya F. Urmancheeva, Igor V. Berlev. Cervical cancer: A comparative study of incidence, mortality and survival in the Northwestern Federal District of the Russian Federation and the countries of Northern Europe. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 470-480. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-470-480

в остальных странах данные многократно ниже (рис. 1) [2], наименьшие показатели в Швейцарии — 2,3 ‰, в США — 6,0 ‰, в России и Белоруссии — около 13,3 ‰.

Показатель смертности от рака — это интегральный показатель всех факторов, связанных как с заболеваемостью, так и с выживаемостью онкологических больных. Показатели смертности от РШМ также значительно варьируют в зависимости от экономического развития страны. Самые высокие показатели смертности наблюдались в Восточной Африке (28,6 смертей на 100 000 женщин-лет), а самые низкие — в Западной Европе (2,0/100 000) [3].

В течение многих лет показатели заболеваемости, смертности и выживаемости остаются основными показателями, используемыми в популяционных исследованиях для изучения причин (заболеваемость) и исходов рака (выживаемость и смертность), а также для оценки его лечения.

Уровень заболеваемости и смертности женщин при РШМ снизился в большинстве регионов мира за последние несколько десятилетий. Снижение связывают с внедрением программ скрининга РШМ во многих странах Европы, Океании и Северной Америки, несмотря на наблюдения повышенного риска среди молодых поколений женщин в некоторых из этих стран [4, 5], а также в Японии [6], что может частично отражать изменение сексуального поведения и повышенную передачу ВПЧ, недостаточно компенсируемую цитологическим скринингом [7, 8]. Показатели также снизились в странах Карибского бассейна, Центральной и Южной Америки (например, в Аргентине, Чили, Коста-Рике, Бразилии и Колумбии) в течение 2000-х гг., хотя показатели заболеваемости остаются высокими [9]. В отсутствие эффективного скрининга в Восточной Европе и Центральной Азии наблюдается быстрый рост преждевременной смертности от РШМ [10]. Заболеваемость РШМ в некоторых странах мира отражена в рис. 1.

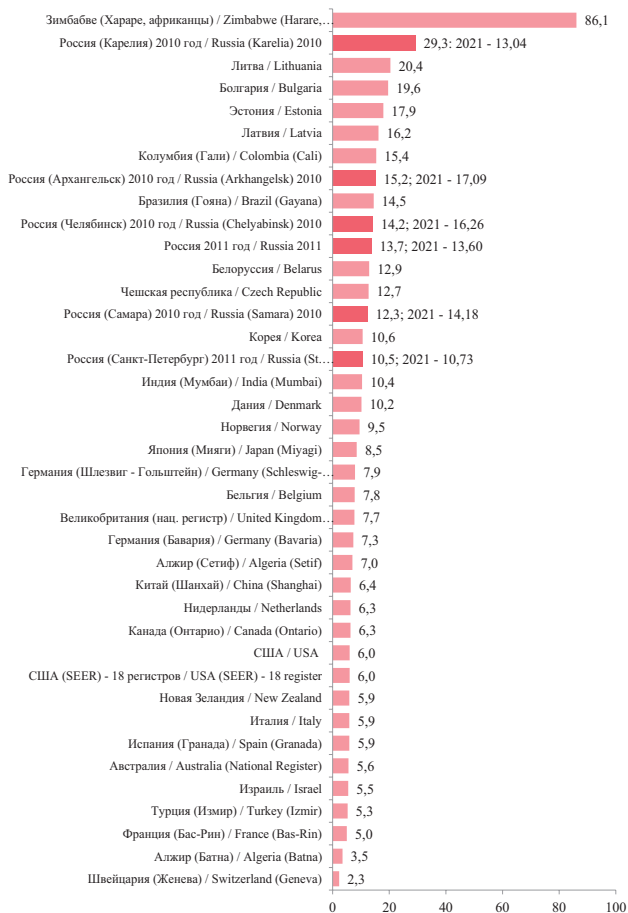


Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Рак шейки матки. [адаптировано по Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry tables <https://gco.iarc.fr/media/ci5/data/vol12/Indices/C53.pdf>]
 Fig. 1. Malignant neoplasms in some countries of the world. Cervical cancer. [adapted from Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry tables <https://gco.iarc.fr/media/ci5/data/vol12/Indices/C53.pdf>]

Выживаемость пациентов зависит от многих факторов: уровня ранней диагностики, лечения и поддерживающей терапии. Повышение выживаемости при раке является конечной целью онкологии и может указывать на улучшение лечения и/или ранней диагностики. Исследования выживаемости на популяционном уровне описывают один из ключевых элементов борьбы с раком, и подробный периодический анализ может также предложить, какие могли быть лежащие в основе факторы, рассматриваемые на фоне заболеваемости раком и смертности [11].

В странах Северной Европы организован скрининг населения на РШМ в 70–90-х гг. прошлого века [12]. Большая часть Северо-Западного федерального округа расположена на Европейском Севере. Анализ заболеваемости, смертности и выживаемости при РШМ на популяционном уровне в СЗФО РФ в сравнении с этими показателями в странах Северной Европы (Норвегии, Дании, Швеции, Финляндии, Гренландии, Исландии) позволяет получить информацию об уровне онкологической помощи

в исследуемых регионах независимо от географических особенностей региона. Целью данной работы явилось сравнительное исследование динамики заболеваемости, смертности и выживаемости больных РШМ в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ) за 10-летний период (2010–2020) и провести сравнительный анализ исследуемых показателей с аналогичными за тот же период времени в целом в Российской Федерации, а также в странах Северной Европы, располагающихся на тех же географических широтах.

Материалы и методы

Материалами послужили данные заболеваемости, смертности и выживаемости за период с 2010 по 2020 гг. по вновь созданной базе данных популяционного ракового регистра (БД ПРР) Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ), в который входят 11 субъектов РФ: республика Карелия, республика Коми, Ненецкий автономный округ, Архангельская, Вологодская, Калининградская, Ленинградская, Мурманская, Новгородская, Псковская области, а также Санкт-Петербург. В статье приведены показатели наблюдаемой и относительной выживаемости. Наблюдаемая выживаемость — отношение числа больных, переживших контрольный срок, к числу больных, взятых под наблюдение. Относительная выживаемость — это отношение показателя наблюдаемой выживаемости к гипотетическому показателю ожидаемой выживаемости. Ожидаемая выживаемость определяется по таблице смертности и средней продолжительности жизни населения по данным Госкомстата о возрастном-половом составе населения и структуре смертности на территории. Медиана наблюдаемой выживаемости представляет собой величину, определяемую как период времени, за который погибает половина больных в исследуемых группах. Показатели заболеваемости, смертности и выживаемости сравнивались с аналогичными в странах Северной Европы: Дании, Норвегии, Швеции, Финляндии и Исландии. Данные были получены с веб-сайта Association of the Nordic Cancer Registries с сайта <https://nordcan.iarc.fr/en> [13].

Результаты

Заболеваемость. В России ежегодно регистрируется около 15 000 первичных случаев РШМ, в Москве — более 500, в Санкт-Петербурге — около 500 [14–18, 21–24]. В Санкт-Петербурге этот показатель равен 10,7 ‰, в СЗФО РФ — 12,27 ‰ при среднероссийском уровне — 13,6 ‰ [21–24]. Исследование тенденции заболеваемости РШМ,

по данным популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, регистра СЗФО и NORDCAN свидетельствует о сохранении стабильного уровня заболеваемости РШМ в целом по России и в Северной Европе и некотором ее снижении в СЗФО с 2010 по 2020 гг. (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1. Стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки женщин России, СЗФО РФ и Северной Европы (мировой стандарт — ASRw) [24, 33]

Table 1. Standardized cervical cancer incidence rates for women in Russia, NWFD RF and Northern Europe (world standard — ASRw) [24, 33]

	2010	2015	2018	2019	2020
Россия	13,71	15,01	15,80	15,38	13,67
СЗФО	15,24	15,58	15,97	15,07	12,28
Северная Европа	7,4	9,0	8,4	8,5	7,9

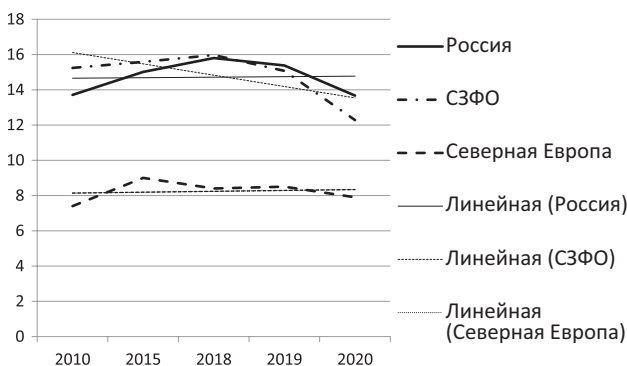


Рис. 2. Тенденция динамики стандартизованных показателей заболеваемости раком шейки матки женщин в России, в СЗФО РФ и в Северной Европе с 2010 по 2021 гг. [адаптировано 24, 33]
 Fig. 2. Trends in the dynamics of standardized incidence rates of cervical cancer in women in Russia, the NWFD RF and Northern Europe from 2010 to 2021 [adapted 24, 33]

Самые высокие показатели заболеваемости РШМ в регионах СЗФО отмечены в Архангельской, Калининградской, Новгородской и Псковской областях (табл. 2). При этом исследование тенденции заболеваемости РШМ в регионах СЗФО показывает снижение стандартизованных показателей заболеваемости РШМ к 2020 г. в большинстве регионов, кроме Калининградской области (табл. 2).

Исследование показателей стандартизованной заболеваемости РШМ по отдельным странам Северной Европы (табл. 3) обнаруживает самые высокие показатели на Фарерских островах, в Гренландии и Норвегии [25]. Самые низкие показатели стандартизованной заболеваемости РШМ отмечаются в Финляндии, что может свидетельствовать о хорошей организации скрининга РШМ (табл. 3).

Смертность. В России ежегодно погибает от РШМ более 5 000 женщин, в СЗФО РФ — более 500 [21–24], в странах Северной Европы — около 400 [34]. Величина стандартизованного показателя смертности в целом по России в 2020 г. — 4,84, в СЗФО РФ — 4,74 [24], в целом по странам Северной Европы — 2,5 [34].

Исследование динамики стандартизованных показателей смертности женщин от РШМ в целом по России и СЗФО РФ с 2010 по 2020 гг. обнаруживает снижение смертности женщин от РШМ как в России, в СЗФО, так и в странах Северной Европы. В России этот показатель снизился с 5,12 до 4,84, или на 5,5 %, а в СЗФО РФ — с 5,34 до 4,74 или на 11,2 % [24], в странах Северной Европы — с 1,6 до 1,4, или на 12,5 % (табл. 4, рис. 3).

Таблица 2. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости (мировой стандарт — ASR, w) по административным территориям СЗФО [24]

Table 2. Dynamics of standardized incidence indicators (world standard — ASR, w) for the administrative territories of the NWDF [24]

Административная территория/годы	2010	2015	2018	2019	2020
Российская Федерация	13,71	15,01	15,80	15,38	13,67
Архангельская область	19,30	17,84	23,69	28,85	15,16
Вологодская область	15,67	17,56	22,35	16,20	13,31
Калининградская область	18,71	14,75	19,41	21,94	19,95
Республика Карелия	31,58	22,90	20,06	14,64	13,26
Республика Коми	13,15	16,48	16,77	17,75	12,10
Ленинградская область	11,37	12,67	13,89	11,62	10,32
Мурманская область	14,21	19,80	20,76	17,00	13,57
Новгородская область	19,80	21,24	13,68	14,87	13,15
Псковская область	27,42	19,91	18,20	15,82	17,14
Санкт-Петербург	10,86	13,26	12,33	11,62	10,05
СЗФО	15,24	15,58	15,97	15,07	12,28

Таблица 3. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости (мировой стандарт — ASR, w) с 2010 по 2020 гг. в странах Северной Европы [26–32]

Table 3. Dynamics of standardized incidence rates (world standard — ASR, w) from 2010 to 2020 in the Nordic countries [26–32]

Административная территория/годы	2010	2015	2018	2019	2020
NORDCAN countries	7,4	9,0	8,4	8,5	7,9
Дания	9,4	8,5	11,4	9,7	8,0
Фарерские острова	12,1	14,6	16,2	20,4	9,5
Финляндия	3,6	4,6	6,3	4,7	4,7
Гренландия	26,3	6,4	7,6	28,2	7,5
Исландия	10,5	7,0	7,5	9,3	7,6
Норвегия	9,9	11,7	14,5	11,5	10,8
Швеция	6,9	8,5	11,1	8,4	8,2

Таблица 4. Динамика стандартизованных показателей смертности женщин от РШМ в России, СЗФО и Северной Европе [24]

Table 4. Dynamics of standardized mortality rates for women from cervical cancer in Russia, NWFD and Northern Europe [24]

Административная территория/годы	2010	2015	2018	2019	2020
Россия	5,12	5,39	5,07	5,01	4,84
СЗФО	5,34	5,16	4,97	5,23	4,74
Северная Европа	1,6	1,5	1,3	1,3	1,4

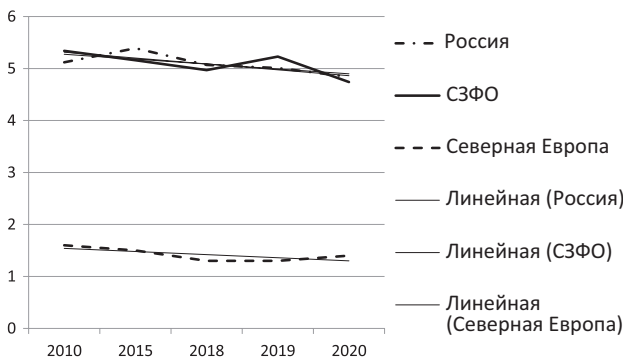


Рис. 3. Тенденция динамики стандартизованных показателей смертности женщин от РШМ в России, СЗФО и в странах Северной Европы с 2010 по 2020 гг. [адаптировано, 24, 35]
Fig. 3. Trend in the dynamics of standardized mortality rates for women from cervical cancer in Russia, the NWFD and the countries of Northern Europe from 2010 to 2020 [adapted from 24, 35]

Динамика стандартизованных показателей смертности женщин от РШМ в административных регионах СЗФО с 2010 по 2020 гг. приведены в табл. 5 [24]. Наблюдается снижение показателя смертности в большинстве регионов, кроме Калининградской, Вологодской и Карельской областей.

Динамика стандартизованных показателей смертности женщин от РШМ в странах Северной Европы приведена в табл. 6. Самые высокие показатели смертности женщин от РШМ в странах Северной Европы зарегистрированы в Гренландии, самые низкие — в Финляндии (табл. 6).

Выживаемость. РШМ относится к локализациям со средним уровнем выживаемости. Медиана выживаемости больных РШМ находится в пределах 4–5 лет. По каждой нозологии рака важно исследовать не только общую выживаемость, но и распределение по стадиям, поскольку выживаемость больных раком зависит от того, насколько рано диагностирован рак, что является основой методов скрининга и ранней диагностики, направленных на выявление предраковых поражений или излечимых онкологических заболеваний на ранних стадиях. В табл. 7 приведено распределение больных РШМ по стадиям заболевания за исследуемые периоды наблюдения с 1997 по 2016 гг., по данным популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. Удельный вес больных с I стадией РШМ увеличился с 1997 по 2016 гг. с 25 % до 33 %, а с IV стадией уменьшился с 11 % до 9,6 % (табл. 7).

В табл. 8 представлена динамика наблюдаемой однолетней выживаемости больных РШМ в зависимости от стадии в СЗФО РФ (по данным БД ПРР СЗФО РФ) за четыре периода наблюдения с 1997 по 2016 гг. При I стадии РШМ женщины имеют почти 100 % однолетнюю выживаемость, в то время как при IV стадии уже на первом году наблюдения выживаемость не превышает 20 %, и только к 2016 г. увеличилась до 32,6 %.

В табл. 9 представлена пятилетняя наблюдаемая выживаемость больных РШМ, по данным БД ПРР СЗФО РФ, в зависимости от стадии заболевания. Больные РШМ с первой стадией заболевания имеют пятилетнюю выживаемость в пределах 86–90 %.

Следует отметить, что относительная однолетняя выживаемость на 1–2 % выше наблюдаемой кумулятивной выживаемости, а относительная пятилетняя выживаемость выше наблюдаемой кумулятивной на 5–7 %.

Важно отметить также снижение удельного веса больных, отнесенных к четвертой стадии заболевания, где пятилетняя выживаемость не превышает 7 %.

Таблица 5. Динамика стандартизованных показателей смертности женщин от РШМ в административных регионах СЗФО [19]

Table 5. Dynamics of standardized mortality rates for women from cervical cancer in the administrative regions of the NWFD [19]

Административная территория/годы	2010	2015	2018	2019	2020
Российская Федерация	5,12	5,39	5,07	5,01	4,84
Архангельская область	5,36	4,67	3,81	5,08	4,94
Вологодская область	3,77	3,85	3,34	4,77	4,66
Калининградская область	6,38	6,23	6,24	6,57	6,85
Республика Карелия	4,42	3,73	5,56	4,90	5,60
Республика Коми	4,73	5,15	5,59	6,01	5,35
Ленинградская область	5,71	6,26	4,63	5,77	5,64
Мурманская область	6,32	4,29	5,21	7,35	3,84
Новгородская область	5,30	3,74	3,41	2,12	4,03
Псковская область	5,19	5,74	6,71	5,08	5,33
Санкт-Петербург	5,51	5,41	4,97	5,23	4,74
СЗФО	5,34	5,16	4,97	5,23	4,74

Таблица 6. Динамика стандартизованных показателей смертности женщин от РШМ в странах Северной Европы [35]

Table 6. Dynamics of standardized mortality rates for women from cervical cancer in the Nordic countries [35]

Административная территория/годы	2010	2015	2018	2019	2020
NORDCAN countries	1,6	1,6	1,5	1,3	1,3
Дания	2,2	1,7	1,4	1,2	1,2
Фарерские острова	-	-	1,9	-	1,1
Финляндия	1,1	1,1	1,0	0,95	0,95
Гренландия	12,3	10,5	-	1,9	7,5
Исландия	1,3	1,9	2,5	2,1	2,3
Норвегия	1,7	1,8	2,0	1,7	2,2
Швеция	1,5	1,8	1,5	1,3	1,3

Таблица 7. Распределение больных РШМ по стадиям заболевания за период с 1997 по 2016 гг. в СЗФО РФ (по данным БД ПРР СЗФО РФ)

Table 7. Distribution of cervical cancer patients by disease stage for the period 1997–2016 in the NWFD RF (according to the NWFD RF PRR DB)

Период/Стадия	Абс./%	I	II	III	IV
1997–2001	Абс.	1169	1398	1156	513
	%	25,0	29,7	24,7	11,0
2002–2006	Абс.	1703	1527	1472	699
	%	28,7	25,7	24,8	11,8
2007–2011	Абс.	2403	1775	1749	681
	%	33,5	24,8	24,4	9,5
2012–2016	Абс.	2501	1970	1986	728
	%	33,0	26,0	26,2	9,6

Таблица 8. Наблюдаемая однолетняя выживаемость больных РШМ по стадиям с 1997 по 2016 гг. в СЗФО РФ (по данным БД ПРР СЗФО РФ)

Table 8. Observed one-year survival rate of cervical cancer patients by stage from 1997 to 2016 in the NWFD RF (according to the NWFD RF PRR DB)

Годы/Стадия	I	II	III	IV
1997–2001	97,9	89,8	71,1	20,2
2002–2006	97,4	87,5	69,4	17,7
2007–2011	97,6	89,5	69,2	20,4
2012–2016	97,8	88,6	72,3	32,6

Таблица 9. Наблюдаемая пятилетняя выживаемость по стадиям с 1997 по 2016 гг. в СЗФО РФ (по данным БД ПРР СЗФО РФ)

Table 9. Observed 5-year survival by stage from 1997 to 2016 in the NWFD RF (according to the NWFD RF PRR DB)

Годы/Стадия	I	II	III	IV
1997–2001	89,2	62,0	35,6	5,5
2002–2006	88,3	56,2	32,9	5,3
2007–2011	90,0	59,3	33,3	3,6
2012–2016	85,7	57,4	31,3	7,3

Таблица 10. Относительная 1-летняя выживаемость женщин с РШМ в странах Северной Европы [36]

Table 10. Relative 1-year survival of women with cervical cancer in the Nordic countries [36]

Период/страна	Дания	Финляндия	Норвегия	Швеция
1997–2001	84,7	87,3	86,5	86,0
2002–2006	81,8	86,6	88,6	87,1
2007–2011	86,3	87,5	88,1	87,3
2012–2016	88,4	85,7	89,0	88,1
2017–2021	90,4	87,4	91,0	90,3

Таблица 11. Относительная 5-летняя выживаемость женщин с РШМ в странах Северной Европы [36]

Table 11. Relative 5-year survival of women with cervical cancer in the Nordic countries [36]

Период/страна	Дания	Финляндия	Норвегия	Швеция
1997–2001	65,4	67,3	68,8	64,6
2002–2006	63,2	65,4	72,0	68,2
2007–2011	68,9	66,3	72,5	68,5
2012–2016	72,9	68,4	73,4	70,6
2017–2021	76,6	69,7	76,4	74,7

На сайте NORDCAN отсутствуют данные о стадиях, что является недостатком для исследований выживаемости. На сайте NORDCAN можно проследить данные о выживаемости при РШМ с 1972 по 2021 гг. и только по отдельным странам Северной Европы [36]. Данные об общей относительной 1-летней выживаемости женщин с РШМ в странах Северной Европы, полученные с сайта NORDCAN, представлены в табл. 10 за период с 2007 по 2011 гг., с 2012 по 2016 гг. и с 2017 по 2021 гг.

Данные об общей 5-летней относительной выживаемости женщин с РШМ в странах Северной Европы представлены в табл. 11.

Обсуждение

В отличие от многих других локализаций опухолей, пик заболеваемости РШМ приходится на возрастные группы 30–55 лет, что связано с этиопатогенетическими факторами развития заболевания, и, прежде всего, с инфицированностью вирусом папилломы человека и инфекциями, передающимися половым путем, а также такими кофакторами как курение, высокое чис-

ло родов и длительное использование оральных контрацептивов [40]. Эти факторы тесно связаны с сексуальным поведением и социально-экономическим уровнем.

За последние несколько десятилетий в большинстве регионов мира снизились показатели заболеваемости и смертности от РШМ, что связывают с повышением среднего социально-экономического уровня и внедрением программ скрининга во многих странах Европы, Океании и Северной Америки [41].

В странах Северной Европы организован скрининг населения на РШМ. Национальные программы скрининга РШМ были реализованы в Финляндии в 1971 г., Швеции в 1973 г., Норвегии в 1995 г. и Дании в 1996 г. [41]. В Норвегии и Дании региональный скрининг был начат еще до национального. В результате скрининга тенденции заболеваемости РШМ заметно снизились.

Данные исследований показывают, что влияние скрининга на снижение заболеваемости РШМ сильнее на более поздних стадиях рака, и скрининг более эффективен для предотвращения смерти от рака, чем для предотвращения самого рака [42].

Выживаемость женщин при раке в целом улучшилась в странах Северной Европы и других странах, но точные причины остаются неясными, поскольку на выживаемость влияют многие факторы, начиная от демографии (возраст, пол, социальное происхождение) и факторов, связанных с раком (стадия, степень) до диагностики, лечения и общего ухода за пациентами [43].

Лечение РШМ на ранней стадии основано либо на радикальном хирургическом вмешательстве, либо на первичной лучевой терапии. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее радикальную гистерэктомию с лучевой терапией у женщин с опухолью стадии IB–IIA, показало эквивалентную выживаемость [43]. Для этих пациентов назначение лечения основано на предпочтениях пациента и потенциальной токсичности [44]. Парадигма лечения местно-распространенного РШМ изменилась в конце 1990-х гг., когда в ряде отчетов было отмечено улучшение выживаемости у женщин, получавших комбинированное лечение химиотерапией и лучевой терапией, по сравнению с только лучевой терапией. Эти исследования привели к клиническим рекомендациям Национального института рака включения радиосенсибилизирующей химиотерапии в лечение пациентов с поздней стадией заболевания, что привело к улучшению выживаемости при II–III стадиях РШМ [45, 46]. РШМ считается практически полностью предотвратимым, благодаря высокоэффективным мерам первичной (вакцина против ВПЧ) и вторичной (скрининг) профилактики. Продолжающаяся вакцинация против ВПЧ в конечном итоге обеспечит защиту от РШМ, но ее полное влияние на снижение заболеваемости потребуются десятилетия [39, 47]. Иммунотерапия показала многообещающие результаты при метастатическом РШМ и может стать мостом к защите посредством вакцинации [48].

Постепенное увеличение выживаемости может указывать на постепенное улучшение лечения и/или ранней диагностики. Повышение в сравнительно короткие сроки может быть следствием введения нового лечения, метода диагностики или изменения диагностической классификации. Постоянная выживаемость может указывать на отсутствие существенных улучшений в лечении или диагностике. За период наблюдения с 1997 по 2016 гг. повышение как однолетней, так и пятилетней выживаемости больных РШМ произошло только при IV стадии заболевания, что может свидетельствовать об эффективности современных методов лекарственной терапии РШМ.

Сильные стороны и ограничения

Показатели заболеваемости и смертности были стандартизированы по возрасту в соответствии с мировым стандартом населения, что позволило проводить международные сравнения и сводить к минимуму влияние изменения возрастной структуры населения. Стадия РШМ не входила в популяционные данные на сайте NORDCAN, поэтому невозможно было оценить выживаемость больных РШМ при конкретных стадиях в СЗФО, в сравнении с данными по странам Северной Европы, что является ограничением.

Заключение

Между различными центрами по всему миру могут быть большие различия в программах первичной и вторичной профилактики РШМ. Более того, могут быть также существенные различия в инфраструктуре, доступе к хирургическим, лучевым и лекарственным технологиям, а также в аспектах обучения в медицине. Проведенное исследование показало, что в целом по России и в Северной Европе сохраняется стабильный уровень заболеваемости РШМ и отмечается некоторое снижение этого показателя в СЗФО с 2010 по 2020 гг., но уровень заболеваемости в России и СЗФО сравнительно выше, чем в Северной Европе. Самые высокие показатели заболеваемости РШМ в регионах СЗФО отмечены в Архангельской, Калининградской, Новгородской и Псковской областях. Самые высокие показатели заболеваемости РШМ в странах Северной Европы зафиксированы на Фарерских островах, в Гренландии и Норвегии, самые низкие — в Финляндии. В России, СЗФО и в Северной Европе наблюдается незначительное снижение смертности от РШМ за исследуемый период времени, но сохраняется разрыв между европейскими и российскими показателями. Одновременно в странах Северной Европы наблюдается тенденция повышения относительной выживаемости больных РШМ к 2017–2021 гг., тогда как в регионах СЗФО показатели выживаемости остаются без тенденции к повышению. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости повышения эффективности диагностики и лечения РШМ в регионах СЗФО РФ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Мерабишвили В.М. — идея публикации, существенный вклад в получение, статистический анализ данных;

Бахидзе Е.В. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Урманчеева А.Ф. — анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Берлев И.В. — одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Merabishvili V.M. — provided the idea for the publication and made a significant contribution to the collection and statistical analysis of data;

Bakhidze E.V. — developed the study design, reviewed publications on the topic of the article, drafted the article, and analysed and interpreted the data;

Urmanceeva A.F. — analyzed and interpreted the data and carried out the scientific editing;

Berlev I.V. — approved the final version of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry Summary tables. URL: <https://gco.iarc.fr/media/ci5/data/vol12/Indices/C53.pdf/vol12/Indices/C53.pdf>.
- Singh D., Vignat J., Lorenzoni V., et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health.* 2023; 11(2):e197-e206.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00501-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00501-0).
- Riano I., Contreras-Chavez P., Pabon C.M., et al. An overview of cervical cancer prevention and control in Latin America and the Caribbean Countries. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024; 38(1): 13-33.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2023.05.012>.
- Simms K.T., Steinberg J., Caruana M., et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(3): 394-407.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30836-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30836-2).
- Utada M., Chernyavskiy P., Lee W.J., et al. Increasing risk of uterine cervical cancer among young Japanese women: Comparison of incidence trends in Japan, South Korea and Japanese-Americans between 1985 and 2012. *Int J Cancer.* 2019; 144(9): 2144-2152.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32014>.
- Castanon A., Sasieni P. Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20-24years in England a cause for concern? *Prev Med.* 2018; 107: 21-28.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.12.002>.
- McDonald S.A., Qendri V., Berkhof J., et al. Disease burden of human papillomavirus infection in the Netherlands, 1989-2014: the gap between females and males is diminishing. *Cancer Causes Control.* 2017; 28(3): 203-214.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0870-6>.
- Pilleron S., Cabasag C.J., Ferlay J., et al. Cervical cancer burden in Latin America and the Caribbean: Where are we? *Int J Cancer.* 2020; 147(6): 1638-1648.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32956>.
- Bray F., Lortet-Tieulent J., Znaor A., et al. Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine.* 2013; 31 Suppl 7: H32-45.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.02.071>.
- Ellis L., Woods L.M., Estève J., et al. Cancer incidence, survival and mortality: explaining the concepts. *Int J Cancer.* 2014; 135(8): 1774-82.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28990>.
- Tichanek F., Försti A., Hemminki O., et al. Incidence, and mortality trends in female cancers in the nordic countries. *Obstet Gynecol Int.* 2023; 2023: 6909414.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/6909414>.
- Comparable cancer statistics for Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden, the Faroe Islands, and Greenland. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: <https://nordcan.iarc.fr/en>.
- Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2012; 260. [Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed by Chisso V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2012: 260. (In Rus)].
- Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2017: 250. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2017: 250 (In Rus)].
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019: 250. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2019: 250 (In Rus)].
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020: 214. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2020: 214 (In Rus)].

18. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021: 252. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V, Shakhzadova A.O. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2021: 252. (In Rus)].
19. Выживаемость онкологических больных. Под ред. В.М. Мерабишвили, И.В. Кисельникова, О.Ф. Чепик и др. Выпуск 2, Часть I. Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2011: 332.-ISBN 978-5-91258-176-2. [Survival of cancer patients. Ed by V.M. Merabishvili, I.V. Kiselnikova, O.F. Chepik, et al. Issue 2, Part I. St. Petersburg: Publishing and printing company «COSTA». 2011; 332.-ISBN: 978-5-91258-176-2. (In Rus)].
20. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2011: 408. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue two. Part II. Ed by Yu.A. Shcherbuk. St. Petersburg: «COSTA». 2011: 408. (In Rus)].
21. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2011: 221. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. St. Petersburg: «COSTA». 2011: 221. (In Rus)].
22. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. - СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2011: 248. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part II. St. Petersburg: «COSTA». 2011: 248 (In Rus)].
23. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербаква. СПб.: Т8 Издательские технологии. 2020: 236. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Editors: Prof. A.M. Belyaev, Prof. A.M. Shcherbakov. St.Petersburg: T8 Publishing technologies. 2020: 236. (In Rus)].
24. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. СПб. 2023: 498. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Sixth Issue. Manual for doctors. Ed. by A.M. Belyaev. SPb: T8 Publishing technologies. 2020: 498. (In Rus)].
25. Incidence, Females, [2010-2020]. NORDCAN countries. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?sexes=2&types=0&cancers=190&years=2010_2020&group_years=1&group_cancers=0&multiple_cancers=0&age_end=17&mode=year&group_populations=1&populations=0.
26. Incidence, Females, [2010-2020]. Denmark. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?sexes=2&types=0&cancers=190&years=2010_2020&group_years=1&group_cancers=0&multiple_cancers=0&age_end=17&mode=year&group_populations=1&populations=208.
27. Incidence, Females, [2010-2020]. Faroe Islands. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?sexes=2&types=0&cancers=190&years=2010_2020&group_years=1&group_cancers=0&multiple_cancers=0&age_end=17&mode=year&group_populations=1&populations=234.
28. Incidence, Females, [2010-2020]. Finland. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?sexes=2&types=0&cancers=190&years=2010_2020&group_years=1&group_cancers=0&multiple_cancers=0&age_end=17&mode=year&group_populations=1&populations=246.
29. Incidence, Females, [2010-2020]. Greenland. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?sexes=2&types=0&cancers=190&years=2010_2020&group_years=1&group_cancers=0&multiple_cancers=0&age_end=17&mode=year&group_populations=1&populations=304.
30. Incidence, Females, [2010-2020]. Iceland. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?sexes=2&types=0&cancers=190&years=2010_2020&group_years=1&group_cancers=0&multiple_cancers=0&age_end=17&mode=year&group_populations=1&populations=352.
31. Incidence, Females, [2010-2020]. Norway. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?sexes=2&types=0&cancers=190&years=2010_2020&group_years=1&group_cancers=0&multiple_cancers=0&age_end=17&mode=year&group_populations=1&populations=578.
32. Incidence, Females, [2010-2020]. Sweden. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?sexes=2&types=0&cancers=190&years=2010_2020&group_years=1&group_cancers=0&multiple_cancers=0&age_end=17&mode=year&group_populations=1&populations=752.
33. Age-Standardized Rate (Nordic) per 100 000 , Incidence, Females. Cervix uteri. NORDCAN countries. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/trends?populations=0&sexes=2&cancers=190&years=2010_2020.
34. Mortality, Females, [2010-2021]. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?years=2010_2021&types=1&sexes=2&cancers=190&populations=0.
35. Age-Standardized Rate (Nordic) per 100 000, Mortality, Females. All sites. NORDCAN countries. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/trends?types=1&sexes=2&populations=0&years=2010_2020.
36. Age-specific 5-year relative survival (%), Females. Cervix uteri. Denmark. Association of the Nordic Cancer Registries.

- Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/survival_age_specific?sexes=2&cancers=190&population=208.
37. Age-standardized relative survival (%) [95% CI], Females. Cervix uteri. Association of the Nordic Cancer Registries. Nordcan 2.0 – IARC. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/survival_table?mode=cancer&sexes=2&cancers=190&survival=1&reset=1.
 38. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1): 12-9.-DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F).
 39. Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 47: 14-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>.
 40. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
 41. Tichanek F., Försti A., Hemminki O., et al. Survival, incidence, and mortality trends in female cancers in the Nordic countries. *Obstet Gynecol Int.* 2023; 6909414.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/6909414>.
 42. Landy R., Pesola F., Castañón A., Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br J Cancer.* 2016; 115(9): 1140-1146.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.290>.
 43. Landoni F., Maneo A., Colombo A., et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997; 350(9077): 535-40.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02250-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02250-2).
 44. George E.M., Tergas A.I., Ananth C.V., et al. Safety and tolerance of radical hysterectomy for cervical cancer in the elderly. *Gynecol Oncol.* 2014; 134(1): 36-41.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.010>.
 45. NCI Issues Clinical Announcement on Cervical Cancer. Chemotherapy Plus Radiation Improves Survival. (12.10.2014). URL: <http://www.nih.gov/news/pr/feb99/nci-22.htm>.
 46. Wright J.D., Chen L., Tergas A.I., et al. Population-level trends in relative survival for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(5): 670.e1-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.012>.
 47. Hemminki K., Försti A., Liska V., et al. Long-term survival trends in solid cancers in the Nordic countries marking timing of improvements. *Int J Cancer.* 2023; 152(9): 1837-1846.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34416>.
 48. Walsh R.J., Tan D.S.P. The role of immunotherapy in the treatment of advanced cervical cancer: current status and future perspectives. *J Clin Med.* 2021; 10(19): 4523.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10194523>.
- Поступила в редакцию / Received / 19.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 02.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Вахтанг Михайлович Мерабишвили / Vakhtang M. Merabishvili / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>.
 Елена Вильевна Бахидзе / Elena V. Bakhidze / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-8050>.
 Адилія Феттяховна Урманчєєва / Adiliya F. Urmancheeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>.
 Игорь Викторович Берлев / Igor V. Berlev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>.





© Л.Д. Жуйкова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, О.А. Ананина¹, Г.А. Кононова¹,
 Ю.Д. Кондрашина¹, Л.В. Пикалова¹, Е.Е. Лунева¹, А.С. Жуйкова²

Картографический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения региона Сибири и Дальнего Востока в 1993–2022 гг.

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, г. Томск

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© Lilia D. Zhuikova¹, Evgeny L. Choyznzonov^{1,2}, Olga A. Ananina¹, Galina A. Kononova¹,
 Yulia D. Kondrashina¹, Lidia V. Pikalova¹, Ekaterina E. Luneva¹, Anfisa S. Zhuikova²

Cartographic Analysis of Malignant Neoplasms Incidence in the Population of the Siberia and the Russian Far East in 1993–2022

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, the Russian Federation

Цель. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) по субъектам Сибири и Дальнего Востока (СДВ) за 1993–2022 гг. с помощью геоинформационных систем.

Материал и методы. Анализ онкологической заболеваемости проводился по данным специализированных отчетных форм онкологических диспансеров 21 субъекта региона СДВ за 1993–2022 гг. Расчёты стандартизованных (СП) показателей заболеваемости и построение картограмм проведено с применением гис-системы «Graphic module of oncological morbidity characteristics», разработанной в лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Результаты. В лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ анализ СП ЗНО в целом и по отдельным локализациям в регионе СДВ проводится с 1989 г. Обширный накопленный эпидемиологический материал актуализирует целесообразность обобщить, визуализировать данные. За анализируемые в данном исследовании периоды у мужского населения отмечено изменение структуры онкологической заболеваемости, уровень которой у мужчин повысился при раке предстательной железы на 301,0 % ($p < 0,001$), снизился при раке легкого на 29,1 % и при раке желудка — на 46,8 % ($p < 0,001$). У женщин наблюдался наибольший рост заболеваемости при раке тела матки — 72,8 %, молочной железы — 60,1 %, шейки матки — 42,3 % ($p < 0,001$).

Заключение. Отображение показателей онкологической заболеваемости в различные временные периоды на картах позволяет быстро и наглядно оценить уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями с учетом топографии опухоли как на отдельной территории, так и в СДВ в целом. Сведения программного атласа заболеваемости и их аналитическая интерпретация позволят организаторам здравоохранения оперативно вносить коррективы в региональные онкологические программы. Метод может

Aim. To analyze cancer incidence in the regions of Siberia and the Russian Far East for 1993–2022 using GIS systems.

Materials and Methods. The analysis of cancer incidence was carried out using specialized reporting forms from oncology centers in 21 subjects in Siberia and the Russian Far East for the period 1993–2022. Calculations of age-standardized incidence rate (ASR) and mapping were performed using the Graphic Module of Oncological Morbidity Characteristics GIS system, developed in the Epidemiology Laboratory of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС.

Results. The analysis of cancer ASR in general and for individual localizations in the regions of Siberia and the Russian Far East has been carried out in the Epidemiology Laboratory of the Cancer Research Institute of Tomsk NRMС since 1989. The large amount of epidemiological material collected makes it useful to summarize and visualize the data. During the periods analyzed in this study, there was a change in the pattern of cancer incidence in the male population, with a 301.0 % increase in prostate cancer ($p < 0.001$), a 29.1 % decrease in lung cancer and a 46.8 % decrease in stomach cancer ($p < 0.001$). In the female population, the highest increase in incidence was observed for uterine corpus cancer with 72.8 %, breast cancer with 60.1 % and cervical cancer with 42.3 % ($p < 0.001$).

Conclusion. The display of cancer incidence in different time periods on the maps allows a quick and clear assessment of the epidemiological situation, taking into account the tumor localization, both in a separate territory and in the regions of Siberia and the Far East as a whole. The data from the cancer incidence atlas and its analytical interpretation will enable health care organizers to make timely adjustments to regional oncology programs. The method can be used for further programming of cancer mortality mapping, survival of cancer

быть применен для дальнейшего программирования картографии смертности от ЗНО, выживаемости онкологических больных, заболеваемости с учетом морфологии ЗНО, качественных показателей онкологической помощи.

Ключевые слова: онкологическая заболеваемость; геоинформационная система; злокачественные новообразования; регион Сибири и Дальнего Востока

Для цитирования: Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Кононова Г.А., Кондрашина Ю.Д., Пикалова Л.В., Лунева Е.Е., Жуйкова А.С. Картографический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения региона Сибири и Дальнего Востока в 1993–2022 гг. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 481-492. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-481-492

✉ Контакты: Жуйкова Лилия Дмитриевна, zhuikovalili@mail.ru

Введение

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), онкологические заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре смертности от неинфекционных заболеваний в мире. В 2020 г. количество впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО) составило около 19,3 млн случаев, число смертей — более 9,9 млн случаев [1].

В структуре мировой онкологической заболеваемости в мужской популяции первые пять мест занимали ЗНО легкого (1,4 млн случаев, 14,3 %), простаты (1,4 млн случаев, 14,1 %), толстой кишки (1,1 млн случаев, 10,6 %), желудка (0,7 млн случаев, 7,1 %) и печени (0,6 млн случаев, 6,3 %). В женской популяции структура наиболее часто представлена следующими нозологиями: ЗНО молочной железы (2,3 млн случаев, 24,5 %), толстой кишки (0,9 млн случаев, 9,4 %), легкого (0,8 млн случаев, 8,4 %), шейки матки (0,6 млн случаев, 6,5 %), щитовидной железы (0,5 млн случаев, 4,9 %) [1].

Абсолютное число заболевших раком среди российского населения в 2021 г. составило 580 415 чел. (45,7 % — мужчины и 54,3 % — женщины), умерших от рака — 278 992 (53,6 % — мужчины и 46,4 % — женщины). Среди мужчин первые пять позиций занимали ЗНО легких (16,4 %), простаты (15,1 %), кожи (9,8 %), желудка (7,0 %) и колоректальной зоны (7,0 %). Среди женщин — опухоли молочной железы (22,1 %), кожи (13,4 %), тела матки (8,1 %), колоректальной зоны (7,2 %), шейки матки (4,9 %) [2].

Необходимость более глубокого изучения эпидемиологических данных в России и в мировом контексте обусловлена значительным воздействием злокачественных опухолей на общую картину заболеваемости. Это выдвигает требования к тщательному анализу статистических показателей с целью разработки эффективных противораковых программ. Одним из методов анализа является создание картограмм.

patients, incidence taking into account cancer morphology and quality indicators of cancer care.

Keywords: cancer incidence; geographic information systems (GIS); malignant neoplasms; regions of Siberia and the Russian Far East

For Citation: Lilia D. Zhuikova, Evgeny L. Choyznzonov, Olga A. Ananina, Galina A. Kononova, Yulia D. Kondrashina, Lidia V. Pikalova, Ekaterina E. Luneva, Anfisa S. Zhuikova. Cartographic analysis of malignant neoplasms incidence in the population of the Siberia and the Russian Far East in 1993–2022. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 481-492. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-481-492

Медицинская картография получила развитие в Российской империи в начале XIX в. в связи с многочисленными военными действиями, в т. ч. Отечественной войной 1812 г., и возникшей необходимостью изучения географии заболеваемости, влияния на нее климатических факторов с целью эвакуации и лечения военнослужащих. Позднее их использование распространилось на изучение воздействия различных социально-экономических условий на здоровье людей и качество оказания медицинских услуг [3]. На сегодняшний день медико-географическое картографирование можно разделить на две категории: тематические карты, которые представляют пространственную информацию о распространении болезней, заболеваемости и смертности, особенностях организации здравоохранения на территории, и атласы, которые описывают свойства окружающей среды и ее влияние на здоровье населения [4, 5]. Накопленные знания по изучению эпидемиологии отразились и в онкологии. На территории России это было отражено в нескольких изданных картах и атласах различного территориального охвата.

Влияние своевременности диагностики и лечения на смертность населения от рака было продемонстрировано в изданном в 1983 г. Атласе заболеваемости злокачественными новообразованиями населения отдельных стран — членов Совета экономической взаимопомощи [6]. Попытка связать онкологическую заболеваемость населения и физико-географические особенности территории легли в основу Атласа заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Сибири и Дальнего Востока [7]. В 2002 г. был выпущен «Атлас. География онкологических заболеваний по Дагестану» [8], включающий в себя теоретическую информацию о природе онкологии и факторах риска, а также статистику других стран мира. Впервые картограммы заболеваемости среди детей были опубликованы в Атласе распространения злокачественных новообразований у детей на Дальнем Востоке России [9]. Среди примеров

мировых современных атласов наглядно представлена информация в The Cancer Atlas [10], используемый для разработки комплекса мер для предупреждения развития раковых заболеваний на различных территориях.

В настоящее время на территории РФ здравоохранение переживает период активной информатизации, что способствует внедрению большого количества программ для электронно – вычислительных машин (ЭВМ) [11]. Своевременная оценка географических факторов развития заболеваний, а также их раннее предупреждение и обнаружение, помогут сохранить столь важный ресурс любого государства — население. Создание различного типа картограмм производится с помощью географических информационных систем — аппаратно-программного комплекса, обеспечивающего сбор, обработку и отображение различных данных для их дальнейшего использования в анализе, моделировании и прогнозировании.

Имеется большое количество доступных пользователям и организациям программных продуктов российского (например, GeoГраф, «Горизонт», «ИнГео», GeoLink, Map Drive) и зарубежного производства (например, Mapinfo Professional, ArcGIS, AutoCAD Map, GeoMedia Professional) [12]. Использование имеющихся на рынке сервисов создания картограмм затруднено высокими системными требованиями, лицензионными ограничениями, трудностями обработки данных и сложностью пользовательского интерфейса. Создание собственного программного продукта для детальной оценки величин заболеваемости ЗНО регионов Сибири и Дальнего Востока с помощью построения картограмм обусловило актуальность проделанной работы. Цель исследования — анализ заболеваемости злокачественных новообразований по субъектам Сибири и Дальнего Востока за 1993–2022 гг. с помощью геоинформационной системы «Graphic module of oncological morbidity characteristics».

Материалы и методы

Оценка показателей онкологической заболеваемости проводилась на основании сведений формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», представленных территориальными онкологическими диспансерами 21 субъекта региона Сибири и Дальнего Востока (СДВ) за 1993–2022 гг. на основе баз данных популяционных канцер-регистров и сведений Федеральной службы государственной статистики РФ о численности и половозрастном составе населения административных территорий. Анализ проводился с учетом перехода Республики Бурятии и Забайкаль-

ского Края из состава Сибирского Федерального округа в состав Дальневосточного Федерального округа, согласно указу Президента РФ от 03.11.2018 г.

Расчёты стандартизованных показателей (СП) заболеваемости проведены прямым методом (мировой стандарт) с применением программы ЭВМ «Graphic module of oncological morbidity characteristics», разработанной по методическим рекомендациям ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ [13, 14] в лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Для визуализации данных применялся метод гистограмм [15]. Анализ СП за различные периоды проводилась с использованием параметрических критериев (Т-критерий Стьюдента) и регрессионного анализа. Для величин СП рассчитывались темп прироста (%), стандартная ошибка (СП±σ).

Результаты

На территории Сибири и Дальнего Востока с 1993 по 2022 гг. выявлено 2 679 007 новых случаев ЗНО, темп прироста заболеваемости с периода 1993–1997 гг. по 2018–2022 гг. составил 53,3 % (в 1993–1997 гг. — 355 068 случаев, в 2003–2007 г. — 41 3871 случаев, 2018–2022 гг. — 544 479 случаев). Традиционно число выявленных случаев ЗНО на изучаемой территории выше в Сибирском Федеральном округе (СФО), чем в Дальневосточном (ДФО): в 1993–1997 гг. данный показатель составил 270 816 случаев (76,3 %), в 2018–2022 гг. — 384 707 случаев (70,7 %), темп прироста составил 42,1 %.

Структура заболеваемости ЗНО за указанные периоды на территории СДВ претерпела изменения. За период 1993–1997 гг. пятью ведущим патологиями среди мужчин являлись: рак легкого (28,8 %), желудка (14,9 %), колоректальной зоны (КРП, 7,4 %), кожи (6,6 %), лимфоидной, кроветворной системы (4,6 %), в 2018–2022 гг. — ЗНО легкого (18,8 %), простаты (14,8 %), колоректальной зоны (11,0 %), кожи (8,9 %) и желудка (7,2 %) (рис. 1).

Среди женщин структура заболеваемости за пятилетний период 1993–1997 гг. была представлена ЗНО: молочной железы (18,1 %), желудка (10,3 %), кожи (10,3 %), колоректальной зоны (9,5 %), шейки матки (7,2 %), в 2018–2022 гг. — молочной железы (20,6 %), кожи (13,4 %), толстой кишки (11,3 %), тела матки (7,0 %), шейки матки (6,0 %) (рис. 2).

Рак легкого (РЛ) занимает лидирующую позицию на протяжении всех рассмотренных периодов в структуре онкозаболеваемости у мужчин (2018–2022 гг. — 18,8 %) (рис. 1). Отмечено,

Таблица 1. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин и женщин на территории Сибири и Дальнего Востока на 100 тыс. населения.

Table 1. Age-standardized cancer incidence rates (World) per 100,000 men and women of Siberia and the Russian Far East

Нозология	Мужчины					
	СП 1993–1997 гг., $\frac{0}{0000}$ (СП $\pm \sigma$)	Темп прироста/убыли 1993–1997 – 2003–2007 гг, %	СП 2003–2007 гг., $\frac{0}{0000}$ (СП $\pm \sigma$)	Темп прироста/убыли 2003–2007 – 2018–2022 гг, %	СП 2018–2022 гг., $\frac{0}{0000}$ (СП $\pm \sigma$)	Темп прироста/убыли 1993–1997 – 2018–2022 гг, %
Легкое	80,4 \pm 0,4	-13,6	69,5 \pm 0,3	-17,9	57,0 \pm 0,3	-29,1
Простата	11,1 \pm 0,1	72,6	19,2 \pm 0,2	132,3	44,6 \pm 0,2	301,0
КРР	21,0 \pm 0,2	29,1	27,1 \pm 0,2	24,5	33,8 \pm 0,2	60,8
Кожа	19,3 \pm 0,2	32,9	25,6 \pm 0,2	7,2	27,5 \pm 0,2	42,4
Желудок	41,7 \pm 0,3	-23,6	31,8 \pm 0,2	-30,3	22,2 \pm 0,2	-46,8
Нозология	Женщины					
	СП 1993–1997 гг., $\frac{0}{0000}$ (СП $\pm \sigma$)	Темп прироста/убыли 1993–1997 – 2003–2007 гг, %	СП 2003–2007 гг., $\frac{0}{0000}$ (СП $\pm \sigma$)	Темп прироста/убыли 2003–2007 – 2018–2022 гг, %	СП 2018–2022 гг., $\frac{0}{0000}$ (СП $\pm \sigma$)	Темп прироста/убыли 1993–1997 – 2018–2022 гг, %
Молочная железа	33,3 \pm 0,2	23,2	41 \pm 0,2	29,9	53,3 \pm 0,2	60,1
Кожа	16,7 \pm 0,1	33,1	22,3 \pm 0,2	21,5	27,1 \pm 0,2	61,7
КРР	16,1 \pm 0,1	28	20,6 \pm 0,1	17,6	24,2 \pm 0,1	50,5
Тело матки	9,9 \pm 0,1	26,3	12,5 \pm 0,1	36,9	17,1 \pm 0,1	72,8
Шейка матки	13,2 \pm 0,1	14,1	15,1 \pm 0,1	24,7	18,8 \pm 0,2	42,3

Примечание: СП — стандартизованный показатель, σ — стандартная ошибка СП.

что СП заболеваемости РЛ с 1993–1997 гг. по 2018–2022 гг. снизился с $80,4 \pm 0,4$ до $57,0 \pm 0,3 \frac{0}{0000}$ с темпом убыли 29,1 % ($p < 0,001$) (табл. 1). Во всех субъектах отмечалось статистически значимое снижение СП за исключением Еврейской АО, где заболеваемость в 1993–1997 гг. составила $69,6 \pm 0,4 \frac{0}{0000}$, в 2018–2022 гг. — $71,9 \pm 3,8 \frac{0}{0000}$, темп прироста был 3,3 % ($p > 0,05$). Наибольший темп снижения заболеваемости раком легкого показали территории: Новосибирская область (СП: $87,3 \pm 1,1 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., $48,7 \pm 0,7 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг.) — темп убыли 44,1 % ($p < 0,001$); Приморский край (СП: $87,5 \pm 1,4 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., $52,2 \pm 0,9 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг.) — темп убыли 40,4 % ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 3).

Второе место в структуре онкологической заболеваемости за 2018–2022 гг. у мужчин занимают ЗНО предстательной железы (14,8 %) (рис. 1). Стандартизованный показатель заболеваемости раком предстательной железы повысился в СДВ с $11,1 \pm 0,1 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг. до $44,6 \pm 0,2 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг. с максимальным темпом прироста среди всех нозологий — 301,0 % ($p < 0,001$) (табл. 1). Удельный вес этой онкопатологии увеличился с 3,7 % в первый исследуемый пятилетний период до 14,8 % — в последний. Максимальный темп прироста выявлен в Р. Тыва (СП $2,5 \pm 0,8 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $17,8 \pm 2,0 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 624,2 %) ($p < 0,001$) с наиболь-

шим повышением заболеваемости в период 2003–2007 гг. (темп прироста — 542,2 %, в сравнении с периодом 1993–1997 гг.) ($p < 0,001$). Наименьший прирост наблюдался в Томской области (СП — $21,8 \pm 1,0 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $57,6 \pm 1,3 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 164,0 %) ($p < 0,001$) (табл. 2).

Колоректальный рак занимает третью позицию в структуре онкозаболеваемости среди мужчин (11,0 %) (рис. 1). Стандартизованный показатель повысился за исследуемый период на 60,8 % ($p < 0,001$): с $21,0 \pm 0,2 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг. до $33,8 \pm 0,2 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг. среди мужчин (табл. 1). Наибольший темп прироста в мужской популяции наблюдался в Красноярском крае (СП — $19,1 \pm 0,5 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $39,5 \pm 0,7 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 106,0 %) ($p < 0,001$) и Республике Хакасии (СП — $16,5 \pm 1,1 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $33,9 \pm 1,4 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 106,0 %) ($p < 0,001$) (табл. 2).

Четвертое место по распространенности в мужской популяции на территории СДВ занимают ЗНО кожи (8,9 %) (рис. 1). Стандартизованный показатель заболеваемости этой онкопатологией повысился на 42,4 %, с $19,3 \pm 0,2 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг. до $27,5 \pm 0,2 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг. (табл. 1). Максимальный темп прироста (102,4 %) отмечен в Красноярском крае (СП — $13,6 \pm 0,5 \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $27,4 \pm 0,6 \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Стандартизованные показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости по ведущим локализациям у мужчин на территории Сибирского и Дальневосточного округов

Table 2. Age-standardized cancer incidence rates for most common cancers per 100,000 males in Siberia and the Russian Far East

Территория	Трахея, бронхи, легкое		Предстательная железа		Колоректальная зона		Кожа (без меланомы)		Желудок	
	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.
Алтайский край	99,3 ± 1,2	66,0 ± 0,9	15,1 ± 0,5	41,5 ± 0,7	20,8 ± 0,6	35,6 ± 0,7	28,8 ± 0,7	35,7 ± 0,7	40,2 ± 0,8	19,1 ± 0,5
Республика Алтай	78,8 ± 4,4	48,6 ± 2,9	7,0 ± 1,4	28,4 ± 2,3	14,9 ± 1,9	23,3 ± 2,0	17,2 ± 2,1	21,0 ± 2,1	39,1 ± 3,1	22,1 ± 2,0
Кемеровская область	68,6 ± 0,9	52,6 ± 0,8	10,9 ± 0,4	43,3 ± 0,7	22,8 ± 0,5	30,5 ± 0,6	16,0 ± 0,5	19,9 ± 0,5	41,3 ± 0,7	18,4 ± 0,5
Новосибирская область	87,3 ± 1,1	48,7 ± 0,7	12,3 ± 0,4	47,1 ± 0,7	25,8 ± 0,6	33,7 ± 0,6	22,4 ± 0,6	28,2 ± 0,5	42,1 ± 0,8	19,1 ± 0,5
Омская область	87,8 ± 1,3	62,4 ± 1,0	11,8 ± 0,5	45,2 ± 0,8	24,7 ± 0,7	37,7 ± 0,8	22,7 ± 0,7	30,0 ± 0,7	39,1 ± 0,9	21,2 ± 0,6
Томская область	69,8 ± 1,8	58,2 ± 1,3	21,8 ± 1,0	57,6 ± 1,3	19,7 ± 0,9	39,3 ± 1,1	16,6 ± 0,9	31,8 ± 1,0	40,4 ± 1,3	22,9 ± 0,8
Республика Бурятия	63,5 ± 1,8	52,1 ± 1,4	5,0 ± 0,5	33,1 ± 1,1	17,8 ± 1,0	31,7 ± 1,1	15,0 ± 0,9	17,7 ± 0,8	43,7 ± 1,5	26,6 ± 1,0
Республика Тыва	56,9 ± 3,7	48,4 ± 3,1	2,5 ± 0,8	17,8 ± 2,0	10,1 ± 1,6	15,4 ± 1,8	11,8 ± 1,8	16,5 ± 1,9	52,4 ± 3,4	43,0 ± 2,9
Республика Хакасия	76,5 ± 2,4	61,1 ± 1,9	7,2 ± 0,8	46,9 ± 1,7	16,5 ± 1,1	33,9 ± 1,4	17,2 ± 1,2	25,7 ± 1,2	33,5 ± 1,6	22,4 ± 1,2
Красноярский край	78,4 ± 1,1	54,5 ± 0,8	12,8 ± 0,5	59,7 ± 0,8	19,1 ± 0,5	39,5 ± 0,7	13,6 ± 0,5	27,4 ± 0,6	43,6 ± 0,8	23,8 ± 0,5
Иркутская область	75,7 ± 1,2	69,4 ± 1,0	8,5 ± 0,4	53,3 ± 0,9	21,2 ± 0,6	39,9 ± 0,8	16,3 ± 0,5	31,7 ± 0,7	43,7 ± 0,9	27,5 ± 0,6
Забайкальский край	70,3 ± 1,6	48,2 ± 1,3	8,9 ± 0,6	44,2 ± 1,2	12,9 ± 0,7	25,5 ± 0,9	15,2 ± 0,8	21,4 ± 0,9	44,8 ± 1,3	24,5 ± 0,9
Республика Саха	72,2 ± 2,3	47,7 ± 1,4	5,7 ± 0,7	19,3 ± 0,9	19,4 ± 1,3	22,9 ± 1,0	7,3 ± 0,7	14,5 ± 0,8	43,9 ± 1,8	21,6 ± 0,9
Приморский край	87,5 ± 1,4	52,2 ± 0,9	10,2 ± 0,5	32,0 ± 0,7	18,9 ± 0,6	27,9 ± 0,7	23,0 ± 0,7	25,9 ± 0,6	43,5 ± 1,0	20,2 ± 0,6
Хабаровский край	91,1 ± 1,7	58,6 ± 1,2	9,5 ± 0,6	41,2 ± 1,0	24,3 ± 0,9	32,0 ± 0,9	24,2 ± 0,9	31,5 ± 0,9	43,5 ± 1,2	23,3 ± 0,8
Амурская область	80,9 ± 2,0	60,7 ± 1,6	10,6 ± 0,7	41,2 ± 1,3	19,3 ± 1,0	28,2 ± 1,1	22,9 ± 1,1	32,8 ± 1,2	44,1 ± 1,4	20,6 ± 0,9
Камчатский край	71,7 ± 4,1	48,2 ± 2,3	6,5 ± 1,2	38,0 ± 2,1	22,2 ± 2,3	34,5 ± 2,0	15,1 ± 2,1	23,0 ± 1,7	33,6 ± 2,9	24,2 ± 1,6
Магаданская область	83,3 ± 5,9	63,3 ± 3,8	7,7 ± 2,1	38,0 ± 3,3	21,7 ± 3,0	33,6 ± 3,4	12,4 ± 2,4	22,0 ± 2,9	25,8 ± 3,3	22,3 ± 2,2
Сахалинская область	98,1 ± 3,0	68,4 ± 2,1	13,3 ± 1,2	48,4 ± 1,7	27,4 ± 1,6	40,7 ± 1,6	19,8 ± 1,4	32,9 ± 1,5	47,2 ± 2,1	30,6 ± 1,4
Еврейская АО	69,5 ± 4,0	71,9 ± 3,8	5,0 ± 1,1	29,4 ± 2,5	21,6 ± 2,2	33,0 ± 2,6	15,5 ± 1,9	27,3 ± 2,4	35,0 ± 2,8	27,2 ± 2,4
Чукотский АО	н/д	44,1 ± 6,1	н/д	22,8 ± 4,8	н/д	19,0 ± 3,6	н/д	7,3 ± 2,3	н/д	26,0 ± 4,5
СФО	79,5 ± 0,4	57,5 ± 0,3	11,6 ± 0,2	47,9 ± 0,3	21,1 ± 0,2	35,4 ± 0,3	19,0 ± 0,2	28,2 ± 0,2	41,6 ± 0,3	21,5 ± 0,2
ДФО	84,7 ± 0,8	55,7 ± 0,5	9,5 ± 0,3	36,8 ± 0,4	21,2 ± 0,4	30,0 ± 0,4	20,6 ± 0,4	25,7 ± 0,3	42,3 ± 0,6	23,7 ± 0,3

Таблица 3. Стандартизованные показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости по ведущим локализациям у женщин на территории Сибирского и Дальневосточного округов

Table 3. Age-standardized cancer incidence rates (World) for most common cancers per 100,000 females in Siberia and the Russian Far East

Территория	Молочная железа		Кожа (без меланомы)		Колоректальная зона		Тело матки		Шейка матки	
	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.	1993–1997 гг.	2018–2022 гг.
Алтайский край	31,5 ± 0,6	52,6 ± 0,7	23,4 ± 0,5	31,9 ± 0,5	15,2 ± 0,4	24,0 ± 0,5	10,8 ± 0,3	18,5 ± 0,4	13,9 ± 0,4	13,9 ± 0,4
Республика Алтай	22,7 ± 2,0	36,7 ± 2,2	13,6 ± 1,4	14,2 ± 1,3	12,5 ± 1,4	20,4 ± 1,6	7,7 ± 1,2	8,6 ± 1,0	15,3 ± 1,7	15,3 ± 1,4
Кемеровская область	36,3 ± 0,6	50,8 ± 0,7	16,3 ± 0,4	19,9 ± 0,4	18,2 ± 0,4	23,0 ± 0,4	12,0 ± 0,3	18,5 ± 0,4	12,5 ± 0,4	16,2 ± 0,4
Новосибирская область	35,0 ± 0,6	52,2 ± 0,7	18,6 ± 0,4	29,6 ± 0,5	18,3 ± 0,4	24,5 ± 0,4	11,3 ± 0,3	18,1 ± 0,4	10,1 ± 0,3	12,4 ± 0,4
Омская область	34,5 ± 0,7	54,9 ± 0,8	19,3 ± 0,5	28,3 ± 0,5	18,5 ± 0,5	23,9 ± 0,5	12,1 ± 0,4	17,8 ± 0,5	14,8 ± 0,4	14,6 ± 0,5
Томская область	33,0 ± 1,0	63,1 ± 1,2	15,1 ± 0,6	33,7 ± 0,8	15,2 ± 0,6	28,8 ± 0,8	11,5 ± 0,6	19,6 ± 0,7	16,3 ± 0,7	18,5 ± 0,7
Республика Бурятия	28,1 ± 1,0	45,1 ± 1,1	12,4 ± 0,6	17,6 ± 0,6	10,7 ± 0,6	23,8 ± 0,8	6,4 ± 0,5	12,5 ± 0,6	14,8 ± 0,7	38,7 ± 1,1
Республика Тыва	19,0 ± 1,7	41,4 ± 2,1	7,9 ± 1,1	15,7 ± 1,3	7,9 ± 1,1	14,1 ± 1,3	5,6 ± 0,9	8,4 ± 1,0	23,7 ± 1,9	38,3 ± 2,0
Республика Хакасия	28,7 ± 1,3	47,8 ± 1,5	17,7 ± 0,9	21,8 ± 0,9	14,2 ± 0,9	22,0 ± 0,9	6,6 ± 0,6	18,7 ± 0,9	14,7 ± 0,9	21,3 ± 1,1
Красноярский край	31,6 ± 0,6	58,9 ± 0,7	11,5 ± 0,3	26,3 ± 0,4	15,3 ± 0,4	25,7 ± 0,4	9,5 ± 0,3	19,1 ± 0,4	13,9 ± 0,4	19,9 ± 0,4
Иркутская область	32,8 ± 0,6	59,7 ± 0,8	13,6 ± 0,4	29,7 ± 0,5	16,1 ± 0,4	27,8 ± 0,5	8,9 ± 0,3	19,1 ± 0,4	13,8 ± 0,4	20,5 ± 0,5
Забайкальский край	30,1 ± 0,9	50,1 ± 1,1	11,1 ± 0,5	21,8 ± 0,7	12,4 ± 0,6	20,4 ± 0,7	6,1 ± 0,4	14,7 ± 0,6	13,9 ± 0,6	30,6 ± 1,0
Республика Саха	25,9 ± 1,0	32,8 ± 1,0	5,1 ± 0,5	8,3 ± 0,5	14,8 ± 0,8	18,5 ± 0,7	5,2 ± 0,5	8,2 ± 0,5	10,8 ± 0,7	18,9 ± 0,8
Приморский край	34,7 ± 0,7	50,8 ± 0,8	21,0 ± 0,5	27,0 ± 0,5	13,3 ± 0,4	22,9 ± 0,5	10,0 ± 0,4	15,3 ± 0,4	13,4 ± 0,4	16,6 ± 0,5
Хабаровский край	41,1 ± 0,9	55,3 ± 1,0	21,4 ± 0,6	39,4 ± 0,8	20,3 ± 0,6	23,9 ± 0,6	10,0 ± 0,5	16,0 ± 0,5	11,7 ± 0,5	16,9 ± 0,6
Амурская область	35,6 ± 1,1	55,4 ± 1,3	20,3 ± 0,8	31,8 ± 0,9	15,6 ± 0,7	20,7 ± 0,8	10,1 ± 0,6	16,5 ± 0,7	13,6 ± 0,7	23,4 ± 1,0
Камчатский край	36,9 ± 1,9	58,6 ± 2,2	13,7 ± 1,3	23,7 ± 1,3	21,0 ± 1,6	24,8 ± 1,3	11,6 ± 1,1	13,6 ± 1,0	13,1 ± 1,1	19,8 ± 1,4
Магаданская область	37,9 ± 2,4	55,2 ± 3,1	11,1 ± 1,4	20,4 ± 1,8	20,7 ± 2,0	25,0 ± 2,0	9,5 ± 1,3	12,2 ± 1,4	10,5 ± 1,3	29,7 ± 2,6
Сахалинская область	38,2 ± 1,4	58,7 ± 1,7	17,1 ± 0,9	33,0 ± 1,2	20,2 ± 1,0	30,5 ± 1,1	8,5 ± 0,7	15,8 ± 0,9	12,3 ± 0,8	24,4 ± 1,2
Еврейская АО	29,8 ± 2,2	50,3 ± 2,8	12,8 ± 1,4	27,8 ± 1,9	12,2 ± 1,4	22,8 ± 1,7	8,1 ± 1,1	15,1 ± 1,5	11,1 ± 1,4	13,9 ± 1,7
Чукотский АО	н/д	36,6 ± 4,7	н/д	9,0 ± 2,6	н/д	27,5 ± 5,0	н/д	9,8 ± 2,5	н/д	14,0 ± 4,2
СФО	32,7 ± 0,2	54,1 ± 0,3	16,4 ± 0,1	27,1 ± 0,2	16,1 ± 0,1	24,5 ± 0,2	10,1 ± 0,1	18,2 ± 0,2	13,5 ± 0,1	16,7 ± 0,2
ДФО	35,3 ± 0,4	51,3 ± 0,4	18,2 ± 0,3	26,9 ± 0,3	16,3 ± 0,3	23,3 ± 0,3	9,2 ± 0,2	14,6 ± 0,2	12,3 ± 0,2	23,3 ± 0,3

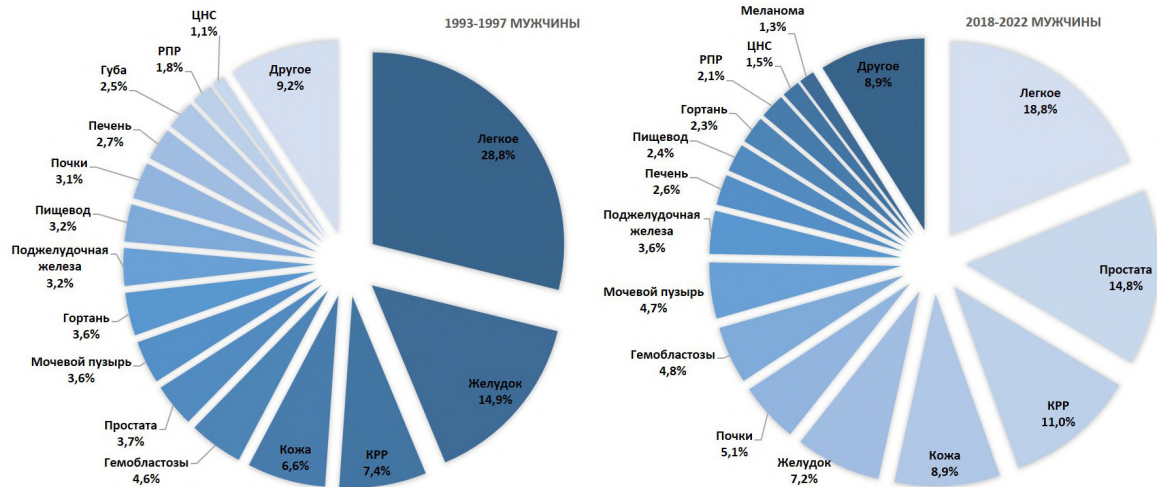


Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в регионе СДВ среди мужчин за период 1993–1997 гг. и 2018–2022 гг.

Fig. 1. Cancer incidence rates structure in males in Siberia and the Russian Far East for 1993–1997 and 2018–2022

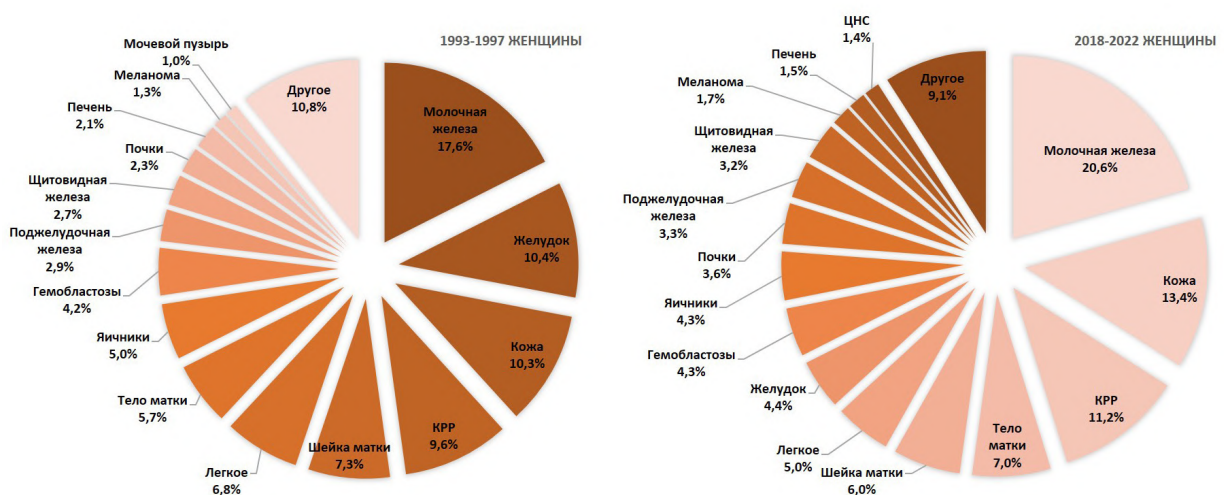


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в регионе СДВ среди женщин за период 1993–1997 гг. и 2018–2022 гг.

Fig. 2. Cancer incidence rates structure in females in Siberia and the Russian Far East for 1993–1997 and 2018–2022

Пятую ранговую позицию по онкозаболеваемости среди мужчин занимают ЗНО желудка (7,2 %) (рис. 1). Так же, как и у рака легкого, в данной нозологии замечена тенденция к снижению стандартизованного показателя заболеваемости во всех субъектах за исследуемые пятилетние периоды ($p < 0,001$). Данный показатель для СДВ в период 1993–1997 гг. составлял $41,7 \pm 0,3 \text{ } \frac{0}{0000}$, в 2018–2022 гг. — $22,2 \pm 0,2 \text{ } \frac{0}{0000}$ с темпом убыли 46,8 % ($p < 0,001$) (табл. 1). Наименьший темп убыли наблюдается на территории Магаданской области (СП — $25,8 \pm 3,3 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $22,3 \pm 2,2 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп убыли — 13,5 %) ($p < 0,001$), наибольший — в Кемеровской и Новосибирской областях (СП — $41,3 \pm 0,7 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $18,4 \pm 0,5 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп убыли — 55,4 % и СП — $42,1 \pm 0,8 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $19,1 \pm 0,5 \text{ } \frac{0}{0000}$ в

2018–2022 гг., темп убыли — 54,6 % соответственно) ($p < 0,001$).

Среди женщин за период 2018–2022 гг. лидирующую позицию в онкозаболеваемости СДВ занимают ЗНО молочной железы (20,6 %) (рис. 2). СП за этот период составил $53,3 \pm 0,2 \text{ } \frac{0}{0000}$, что на 60,1 % больше ($p < 0,001$), в 1993–1997 гг. ($33,3 \pm 0,2 \text{ } \frac{0}{0000}$) (табл. 1). Значительный рост заболеваемости раком молочной железы наблюдался на всех административных территориях с наибольшим темпом прироста в Республике Тыва (СП — $19,0 \pm 1,7 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $41,4 \pm 2,1 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 117,8 %) ($p < 0,001$) и Томской области (СП — $33,0 \pm 1,0 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $63,1 \pm 1,2 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 91,4 %) ($p < 0,001$), наименьшим — в Республике Саха (СП — $25,9 \pm 1,0 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 1993–1997 гг., СП — $32,8 \pm 1,0 \text{ } \frac{0}{0000}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 26,5 %) ($p < 0,001$) (рис. 4, табл. 3).

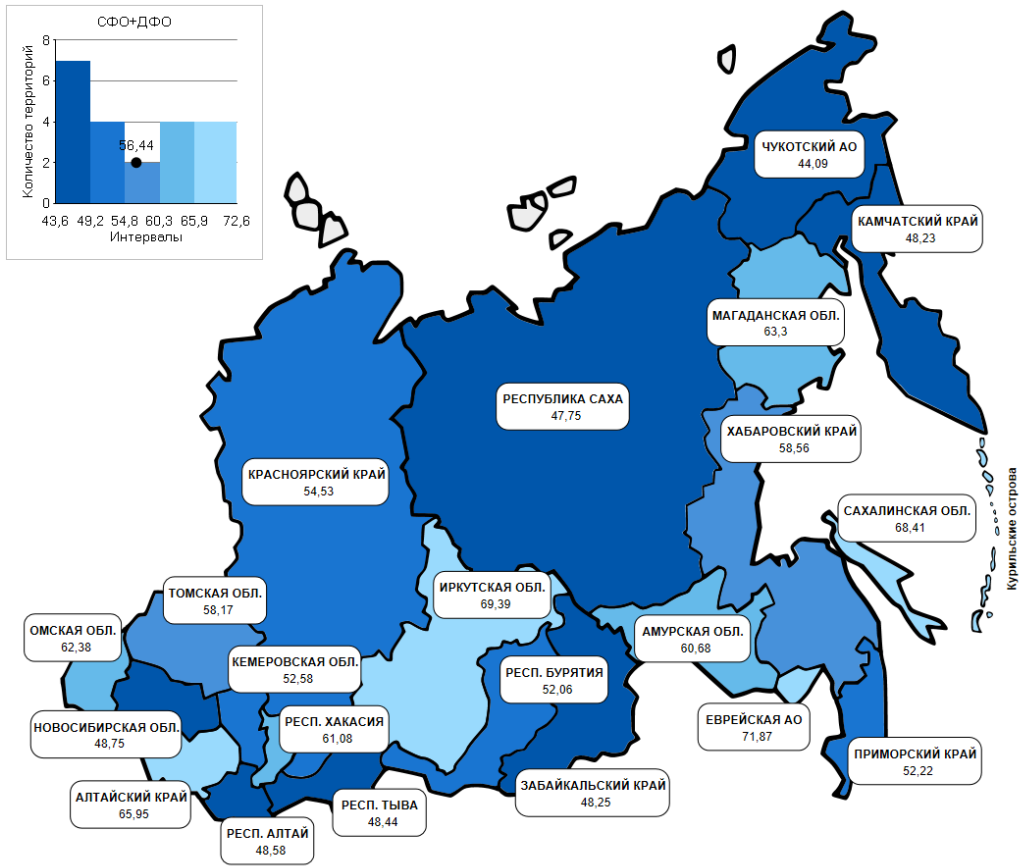


Рис. 3. Картограмма заболеваемости злокачественными новообразованиями легких у мужчин за период 2018–2022 гг. на территории Сибири и Дальнего Востока
 Fig. 3. Mapping of lung cancer incidence in males in Siberia and the Far East in 2018–2022

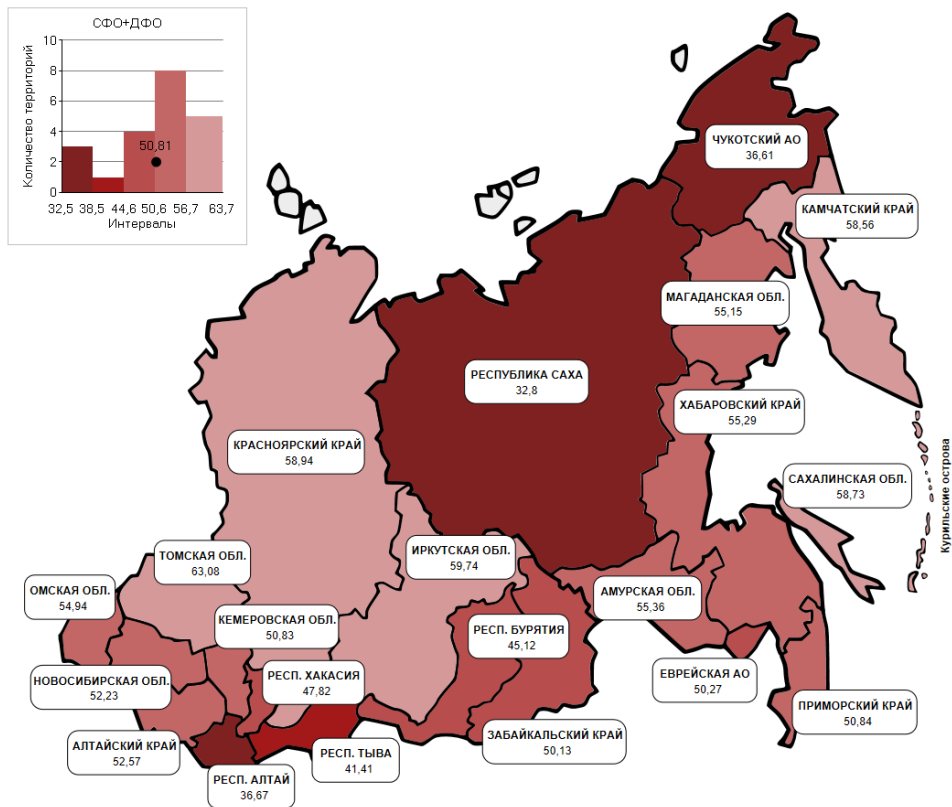


Рис. 4. Картограмма заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы среди женщин за период 2018–2022 гг. на территории Сибири и Дальнего Востока
 Fig. 4. Mapping of breast cancer incidence in females in Siberia and the Far East in 2018–2022

Вторую позицию в онкозаболеваемости женской популяции занимают ЗНО кожи (13,4 %) (рис. 2). СП в динамике отмечен $16,7 \pm 0,1 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., $22,3 \pm 0,2 \text{ ‰}$ — в 2003–2007 гг., $27,1 \pm 0,2 \text{ ‰}$ — в 2018–2022 гг. (табл. 1). Общий темп прироста за исследуемые периоды составил 61,7 % ($p < 0,001$). Красноярский край является лидером по темпу прироста среди субъектов СДВ (СП — $11,5 \pm 0,3 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., СП — $26,3 \pm 0,4 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 129,8 %) ($p < 0,001$), в Республике Алтай наблюдался наименьший прирост (СП — $13,6 \pm 1,4 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., СП — $14,2 \pm 1,3 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 4,3 %) (табл. 3).

Колоректальный рак в структуре заболеваемости у женщин соответствует третьей ранговой позиции (11,2 %) (рис. 2). Стандартизованный показатель третьего по встречаемости в женской популяции СДВ (как и среди мужчин) колоректального рака в 1993–1997 гг. составил $16,1 \pm 0,1 \text{ ‰}$, в 2018–2022 гг. — $24,2 \pm 0,1 \text{ ‰}$ с темпом прироста в динамике 50,5 % (табл. 1). Наибольший темп прироста выявлен на территории Республики Бурятия (СП — $10,7 \pm 0,6 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., СП — $23,8 \pm 0,8 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 122,8 %) ($p < 0,001$), наименьший — в Хабаровском крае (СП — $20,3 \pm 0,6 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., СП — $23,9 \pm 0,6 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 17,6 %) ($p < 0,001$) (табл. 3).

Четвертую позицию в структуре женской онкозаболеваемости занимает рак тела матки (7,0 %) (рис. 2). Темп прироста максимален среди всех лидирующих нозологий в женской популяции — 72,8 % ($p < 0,001$). СП заболеваемости за изучаемый период повысился с $9,9 \pm 0,1$ в 1993–1997 гг. до $17,1 \pm 0,1 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг. (табл. 1). В Республике Хакасии зафиксирован максимальный темп прироста (СП — $6,6 \pm 0,6 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., СП — $8,7 \pm 0,9 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 184,1 %) ($p < 0,001$), минимальный — в Республике Алтай (СП — $7,7 \pm 1,2 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., СП — $8,6 \pm 1,0 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг., темп прироста — 11,1 %) ($p < 0,001$) (табл. 3).

Рак шейки матки замыкает пятерку лидирующих позиций онкозаболеваемости в женской популяции (6,0 %) (рис. 2). На территории СДВ стандартизованный показатель за период 1993–1997 гг. составил $13,2 \pm 0,1 \text{ ‰}$, за период 2018–2022 гг. — $18,8 \pm 0,2 \text{ ‰}$, темп прироста — 42,3 % ($p < 0,001$) (табл. 1). Среди всех территорий убыль СП отмечена только в Омской области (СП — $14,8 \pm 0,4 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., СП — $14,6 \pm 0,5 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг., темп убыли — 1,7 %), в то время как наибольший при-

рост составил 183,7 % в Магаданской области (СП — $10,5 \pm 1,3 \text{ ‰}$ в 1993–1997 гг., СП — $29,7 \pm 2,6 \text{ ‰}$ в 2018–2022 гг.) ($p < 0,001$) (табл. 3).

Обсуждение

Ретроспективный анализ онкологической заболеваемости в регионе СДВ за 30 лет (1993–2022 гг.) выявил рост онкологической заболеваемости за крайние 5-летние периоды на 53,3 %, ($p \leq 0,05$). В мужской популяции максимальный темп прироста продемонстрировала заболеваемость раком предстательной железы (301,0 %; $p < 0,001$), в женской — тела матки (72,8 %; $p < 0,001$). Данные новообразования в начале исследования не входили в пятерку ведущих, хронологически поднявшись в рангах встречаемости с 6-го на 2-е место (рак простаты) и с 7-го на 4-е (рак тела матки) среди мужчин и женщин соответственно. Остались лидерами в структуре онкозаболеваемости ЗНО легкого у мужчин и молочной железы у женщин, изменив, однако, динамику со снижением уровня рака лёгкого и повышением уровня рака молочной железы.

Те или иные изменения, зафиксированные в ходе проведенного анализа, в общем имеют связь по территориальному принципу: с величиной продолжительности жизни населения, уровнем социально-экономического развития с воздействием фоном деструктивных условий цивилизации, с успехами скрининга определенных видов рака и эффективностью организационных диагностических подходов. Однако для каждой онкопатологии с морфолого-топографическим учетом имеются свои факторы, определяющие направление изменения уровня заболеваемости.

Снижение заболеваемости раком легкого среди мужчин (1993–1997 гг. — $80,4 \pm 0,4 \text{ ‰}$, 2018–2022 гг. — $57,0 \pm 0,3 \text{ ‰}$) — общая тенденция экономически развитых стран, России — косвенно обусловлено эффективностью проводимой антитабачной политики в субъектах СДВ [16].

Возросший удельный вес и заболеваемость раком молочной железы у женщин является результатом распространения маммографического скрининга и соответственно массовым выявлением патологии на ранних стадиях [17]. Немаловажными являются факторы репродуктивного анамнеза, такие как количество родов, прием гормональных препаратов, возраст менопаузы и другие, а также сменяющийся образ жизни в развитых странах [18]. Схожими факторами репродуктивного анамнеза объясняется рост заболеваемости раком тела матки за исследуемый период.

Значительный рост заболеваемости раком предстательной железы (1993–1997 гг. — $11,1 \pm 0,1 \text{ ‰}$, 2018–2022 гг. — $44,6 \pm 0,2 \text{ ‰}$) связан с возросшей распространенностью тестов на ПСА, что позволяет улучшать раннюю диагностику со снижением удельного веса запущенных форм патологии и повышением выживаемости пациентов [19].

За исследуемые периоды в структуре заболеваемости ЗНО мужской популяции значительно снизилась роль рака желудка. Удельный вес на период 1993–1997 гг. составлял 14,9 %, а на период 2018–2022 гг. — 7,2 %. Похожая ситуация сложилась и в женской популяции, удельный вес указанной нозологии на период 1993–1997 гг. равнялся 10,4 %, на период 2018–2022 гг. — 4,4 %. Подобное снижение уровня заболеваемости является общемировой тенденцией и может быть обусловлено, согласно проведенным исследованиям, снижением распространенности инфекции *H. Pylori*, изменением рациона питания современных жителей, а также снижению табакокурения, как одного из факторов риска развития рака желудка [20, 21, 22, 23].

В лаборатории эпидемиологии анализ стандартизованных показателей злокачественных новообразований как в целом, так и по отдельным локализациям в регионе Сибири и Дальнего Востока проводится с 1989 г. [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Обширный накопленный эпидемиологический материал актуализирует целесообразность обобщить, визуализировать данные.

Отображение онкологической заболеваемости в различные временные периоды по выбранной локализации на картах позволяет быстро и наглядно оценить эпидемиологическую ситуацию на отдельной территории и регионе в целом.

В Атласе онкологической заболеваемости Сибири и Дальнего Востока, изданном проф. Л.Ф. Писаревой и соавт. в 1995 г., были представлены картограммы, на которых были отражены статистические данные по онкологической заболеваемости, накопленные за период с 1986 по 1990 гг. [7]. С того времени в нашем регионе использование картографии как метода анализа распространения рака и оценки качества оказываемой населению медицинской помощи, было не популярно, в связи с отсутствием простых и доступных инструментов для создания картографических материалов.

В настоящее время была разработана программа для построения гистограмм распределения СП и картограмм с обозначенной на ней принадлежностью субъекта к тому или иному интервалу гистограммы. Используя разработанный программный продукт было проведено исследование онкологической заболеваемости за 1993–1997 гг., а также 2003–2007 гг. и

2018–2022 гг. В связи с отсутствием данных для Чукотского АО за период 1993–1997 гг. имеют место несколько сниженные данные показателей и структуры общей заболеваемости СДВ за указанный период.

Заключение

Разработанный программный продукт позволяет детально оценить заболеваемость регионов Сибири и Дальнего Востока, в т. ч. в динамике. Сведения программного атласа заболеваемости и их аналитическая интерпретация — тенденции развития и изменений в динамике заболеваемости, структурных топографических особенностей с прогнозом эпидемиологических показателей на различных административных территориях, позволят организаторам здравоохранения принять научно-обоснованные управленческие решения при планировании материально-технической базы и подготовки кадров по различным направлениям специализированной помощи, оперативно вносить коррективы в региональные онкологические программы.

Модуль может быть применен для дальнейшего программирования картографии смертности от ЗНО, выживаемости онкологических больных, заболеваемости с учетом морфологии онкопатологии, качественных показателей онкологической помощи в регионах.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed on the authors' initiative without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локально-этическим комитетом.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This research does not require an examination by a local ethics committee.

Участие авторов

Жуйкова Л.Д., Чойнзонов. Е. Л. — организация, концепция и дизайн исследования;
Кондрашина Ю.Д., Ананина О.А., Кононова Г.А., Пикалова Л.Д. — сбор и обработка материала;
Кондрашина Ю.Д. — статистический анализ данных;
Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л. — написание текста;
Ананина О.А., Кононова Г.А., Жуйкова А.С., Лунева Е.Е. — редактирование.

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую

надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Zhuikova L.D., Choynzonov E.L. — developed the concept and design of the study;

Kondrashina Yu.D., Ananina O.A., Kononova G.A., Pikalova L.V. — collected and processed the data;

Kondrashina Yu.D. — performed the statistical analysis;

Zhuikova L.D., Choynzonov E.L. — wrote the manuscript;

Ananina O.A., Kononova G.A., Zhuikova A.S., Luneva E.E. — edited the manuscript.

All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the paper prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the paper, including the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the paper

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the FSBI NMIs of Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2022. (In Rus)].
- Медицинская география: учебник для 10-11 классов профильных школ. Под ред. Кучер Т.В., Колпашникова И.Ф. Москва: Просвещение. 1996: 160. ил.-ISBN: 5-09-007210-8. [Medical geography: textbook for 10-11 grades of specialised schools. Ed by Kucher T.V., Kolpashchikova I.F. Moscow: Prosveshchenie. 1996: 160. (In Rus)].
- Чистобаев А.И., Семенова З.А. Медицинская география: этапы становления и развития на фоне мировых геополитических событий. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки. 2011; (1). [Chistobaev A.I., Semenova Z.A. Medical geography: stages of formation and development against the background of global geopolitical events. Bulletin of the I. Kant Baltic Federal University. Series: Natural and Medical Sciences. 2011; (1). (In Rus)].
- Куролап С.А. Медицинская география на современном этапе развития. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: География. Геоэкология. 2017; (1): 13-20. [Kurolap S.A. Medical geography at the present stage of development. Proceedings of Voronezh State University. Series: Geography. Geocology. 2017; (1): 13-20. (In Rus)].
- Атлас заболеваемости злокачественными новообразованиями населения отдельных стран – членов СЭВ. М.: Медицина. 1983: 250. [Atlas of incidence of malignant neoplasms in the population of individual CMEA member countries. Moscow: Medicine. 1983: 250. (In Rus)].
- Писарева Л.Ф., Зырянов Б.Н., Васильев Н.В., et al. Атлас онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока. Изд-во Том. ун-та. 1995. [Pisareva L.F., Zyryanov B.N., Vasilev N.V., et al. Atlas of oncological morbidity of the population of Siberia and the Far East. Publishing House of the Tomsk State University. 1995. (In Rus)].
- Атлас. География онкологических заболеваний по Дагестану. Под ред. Абдурахманова Г.М., Гасангаджиевой А.Г., Гамзалова Б.М., et al. Махачкала: Изд-во «Юпитер». 2002. [Atlas. The geography of oncological diseases in Dagestan. Ed by Abdurakhmanova G.M., Gasangadzhiyevoi A.G., Gamzalova B.M., et al. Makhachkala. Publishing house Jupiter. 2002. (In Rus)].
- Косых Н.Э., Кустов В.И. Атлас распространения злокачественных новообразований у детей на Дальнем Востоке России. Хабаровск. 1995; 78. [Kosykh N.E., Kustov V.I. Atlas of the spread of malignant neoplasms in children in the Russian Far East. Khabarovsk. 1995; 78. (In Rus)].
- Атлас по онкологии. Издание второе. Под ред. Джемал А., Винейс П., Брей Ф., et al. Атланта, штат Джорджия: Американское онкологическое общество. 2014. URL: <https://canceratlas.cancer.org/>. [Atlas of Oncology. Second edition. Ed by Jemal A., Vineis P., Bray F., et al. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2014. URL: <https://canceratlas.cancer.org/> (In Rus)].
- Глотов А.А. Медицинская ГИС – основа интегральной оценки благополучия региона. Геоматика. 2013; (3); 45-49. [Glotov A.A. Medical GIS is the basis for an integrated assessment of the region's well-being. *Geomatics.* 2013; (3); 45-49. (In Rus)].
- Мыльников Д.Ю. Геоинформационные платформы. Политерм. 2012; 43. URL: https://www.politerm.com/articles/obzor_gis.pdf. [Mylnikov D.Yu. Geographic information platforms. *Politerm.* 2012; 43. URL: https://www.politerm.com/articles/obzor_gis.pdf (In Rus)].
- Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ. 2014: 40. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskii V.V. Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators used in oncology M.: P.A. Herzen Federal State Budgetary Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2014: 40. (In Rus)].
- Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ «Graphic module of oncological morbidity characteristics» № 2023669446. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Luneva E.E., Кононова Г.А., Пикалова Л.В., Кондрашина Ю.Д., Российская Федерация. ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Дата регистрации: 14.09.2023. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54657133>. [Certificate of state registration of computer programs “Graphic module of oncological morbidity characteristics” № 2023669446. Zhuykova L.D., Ananina O.A., Luneva E.E., Kononova G.A., Pikalova L. V., Kondrashina Yu. D. Russian Federation. Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Registration date: 09.14.2023. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54657133>. (In Rus)].
- Солонин С.И. Метод гистограмм: учебное пособие. Москва; Берлин: Директ-Медиа. 2015: 99.-ISBN: 978-5-4475-5755-3.-DOI: 10.23681/429710. [Solonin S.I. Metod gistogramm: uchebnoe posobie. Moskva; Berlin: Direkt-Media; 2015: 99.-ISBN: 978-5-4475-5755-3.-DOI: 10.23681/429710 (In Rus)].
- Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Эффективность реализации антитабачных законодательных мер в отношении распространенности курения в 10 субъектах Российской

- Федерации с 2013 по 2018 г. Профилактическая медицина. 2021; 24(2): 44-51.-DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20212402144>. [Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Impact of implementation of Tobacco control legislative measures on smoking prevalence in 10 Russian Federal Subjects from 2013 to 2018. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24(2): 44-51.-DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20212402144>. (In Rus)].
17. Rivera-Franco M.M., Leon-Rodriguez E. Delays in breast cancer detection and treatment in developing countries. *Breast Cancer* (Auckl). 2018; 12.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1178223417752677>.
 18. Kashyap D., Pal D., Sharma R., et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. *Biomed Res Int*. 2022; 2022: 9605439.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9605439>.
 19. Carlsson S.V., Vickers A.J. Screening for prostate cancer. *Med Clin North Am*. 2020; 104(6): 1051-1062.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.007>.
 20. Forman D., Burley V.J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20(4): 633-49.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.04.008>.
 21. Parkin D.M. International variation. *Oncogene*. 2004; 23(38): 6329-40.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207726>.
 22. Luo G., Zhang Y., Guo P., et al. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int J Cancer*. 2017; 141(7): 1333-1344.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30835>.
 23. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(12): 1187-1203.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>.
 24. Писарева Л.Ф., Васильев Н.В., Филимонова Л.Т. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Западной Сибири. Здравоохранение Российской Федерации. 1993; (8): 10. [Pisareva L.F., Vasilev N.V., Filimonova L.T. Incidence of malignant neoplasms in the population of Western Siberia. *Healthcare of the Russian Federation*. 1993; (8): 10. (In Rus)].
 25. Жуйкова Л.Д., Полищук Т.В., Кононова Г.А., et al. Влияние COVID-19 на эпидемиологию рака легкого в Томской области. Вопросы онкологии. 2023; 69 (4): 648-655.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-648-655>. [Zhuikova LD, Polishchuk TV, Kononova GA, et al. Impact of COVID-19 on lung cancer epidemiology in Tomsk Region. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69 (4): 648-655.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-648-655>. (In Russ.)]
 26. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., et al. Распространённость онкологических заболеваний среди населения региона Сибири и Дальнего Востока. Здравоохранение Российской Федерации. 2023; 67 (1): 64-71. [Zhuikova L.D., Choynzonov E.L., Ananina O.A., et al. The prevalence of oncological diseases among the population of the Siberia region and the Far East. *Health Care of the Russian Federation*. 2023; 67(1): 64-71. (In Rus)].
 27. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Одинцова И.Н., et al. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями населения городов - административных центров Сибири и Дальнего Востока. Профилактическая медицина. 2023. 26(2): 31-40. [Zhuikova L.D., Ananina O.A., Odintsova I.N., et al. Trends in cancer incidence in the administrative centers of Siberia and the Russian Far East. *Profilakticheskaya Meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023; 26(2): 31-40. (In Rus)].
 28. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., et al. Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы (С70-С72) в регионах Сибири и Дальнего Востока. Опухоли головы и шеи. 2021; 11(4): 64-72. [Zhuikova L.D., Choynzonov E.L., Ananina O.A., et al. Incidence of malignant brain and other central nervous system tumors (C70-C72) in Siberia and the Russian Far East. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors*. 2021; 11(4): 64-72. (In Rus)].
 29. Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А., et al. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16(4): 76-83. [Zhuikova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A., et al. Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system*. 2020; 16(4): 76-83. (In Rus)].
 30. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 5-11. [Zhuikova L.D., Choynzonov E.L., Ananina O.A., Odintsova I.N. Cancer incidence in Siberia and Russian Far East. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(6): 5-11. (In Rus)].
 31. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Воробьев В.А., et al. Заболеваемость раком легкого населения Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2012; (4): 43-47. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Vorobjev V.A., et al. Lung cancer morbidity among population of the Tomsk region. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; (4): 43-47 (In Russ)].

Поступила в редакцию / Received / 30.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Лилия Дмитриевна Жуйкова / Lilia D. Zhuikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>.

Евгений Лхамцыренович Чойнзонов / Evgeny L. Choynzonov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>.

Ольга Александровна Ананина / Olga A. Ananina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>.

Галина Александровна Кононова / Galina A. Kononova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-6462>.

Юлия Денисовна Кондрашина / Yulia D. Kondrashina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5330-898X>.

Лидия Валентиновна Пикалова / Lidia V. Pikalova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>.

Екатерина Евгеньевна Лунева / Ekaterina E. Luneva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0952-4533>.

Анфиса Сергеевна Жуйкова / Anfisa S. Zhuikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7784-9442>.





© О.В. Корытов, Л.И. Корытова, А.А. Станжевский,
М.И. Школьник, В.П. Сокурено, Д.Г. Прохоров

Диагностика лучевых повреждений мочевого пузыря с помощью ПЭТ-КТ в эксперименте

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Oleg V. Korytov, Luiza I. Korytova, Andrey A. Stanzhevsky, Mikhail I. Shkolnik,
Valentina P. Sokurenko, Denis G. Prokhorov

Diagnostic of Radiation Induced Cystitis by PET-CT. Experimental Study

Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies Named after A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Лучевая терапия на современном этапе развития медицины является одним из четырех составляющих успешного лечения в онкологии. Однако в процессе облучения неизбежно поражается не только опухолевая масса, но и окружающие здоровые органы и ткани. При облучении органов малого таза критическим и наиболее поражаемым органом, который чувствителен даже к низким дозам радиации, является мочевой пузырь. Признаки острого радиационно-индуцированного цистита (РИЦ) могут недооцениваться, и, следовательно, информация о них может не фиксироваться в медицинских документах, в то время как у пациентов на этом фоне развиваются поздние радиационно-индуцированные поражения мочевого пузыря. Поздние РИЦ являются результатом продолжающихся процессов повреждения тканей мочевого пузыря и иммуногистологических изменений как следствие неполноценного репаративного ответа. Поздние осложнения лучевой терапии малого таза составляют до 7 % экстренных госпитализаций в урологические клиники.

Цель. Установить роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) в диагностике перехода лучевых реакций в поздние повреждения мочевого пузыря в эксперименте.

Материалы и методы. В исследование включено 48 экспериментальных животных, которым предварительно был смоделирован острый РИЦ. ПЭТ-КТ исследование проводили до начала и через 9 дней после окончания лечения РИЦ. В качестве РФП вводили холин, меченый ^{11}C , в объеме 0,4–1,0 мл на 100 гр массы тела животного. Для оценки хронизации острого РИЦ использовали величину площади поражения S (mm^2) и интенсивность накопления РФП в SUV в стенках мочевого пузыря.

Результаты. Результаты повторных ПЭТ-КТ позволили сформировать прогноз на выздоровление или на хронизацию РИЦ. После вскрытия установлено, что у 16 из 17 животных с хорошим прогнозом, но без дополнительной терапии признаков цистита не обнаружено (94,3 %), а с продолженной терапией признаки цистита отсутствовали в 100 % случаев. У 13 животных с плохим прогнозом по данным ПЭТ-КТ, хронический цистит был зафиксирован в 100 % и подтвержден гистологически.

Introduction. At the current stage of medical development, radiotherapy is one of the four components of successful treatment in oncology. However, radiation inevitably affects not only the tumor mass but also the surrounding healthy organs and tissues. When pelvic organs are irradiated, the bladder is the critical and most affected organ, sensitive to even low doses of radiation. Signs of acute radiation-induced cystitis (RIC) may be underestimated and therefore not recorded in medical records, while patients may develop late radiation-induced bladder lesions. Late RICs are the result of an incomplete regenerative response, resulting in progressive damage to the bladder tissue and immunohistological changes. Late complications of pelvic radiation therapy account for up to 7 % of emergency hospital admissions in urology clinics.

Aim. To determine the role of positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) in the diagnosis of chronic radiation reactions in late bladder injury in an experimental setting.

Materials and Methods. The study included 48 experimental animals in which acute RIC had previously been modelled. The PET-CT study was performed before and 9 days after the end of RIC treatment. ^{11}C -labelled choline was administered as a radiopharmaceutical in a volume of 0.4–1.0 ml per 100 g of animal body weight. The size of the lesion area S (mm^2) and the intensity of radiopharmaceutical accumulation in the SUV in the bladder wall were used to assess the chronicity of acute RIC.

Results. The results of repeated PET-CT allowed us to formulate a prognosis for the recovery or chronicity of RIC. After autopsy, it was found that 16 out of 17 animals with good prognosis but without additional therapy showed no signs of cystitis (94.3 %), and with continued therapy, signs of cystitis were absent in 100 % of cases. In 13 animals with a poor prognosis according to the PET-CT data, chronic cystitis was detected and histologically confirmed in 100 %.

Выводы. 1. ПЭТ-КТ с использованием холина, меченого ^{11}C , является прогностически достоверным для оценки вероятности хронизации РИЦ у экспериментальных животных. 2. Изменение одного из показателей S на 15–20 %, либо SUV на 15 %, либо стабилизация любого из этих показателей является прогностическим признаком хронизации РИЦ.

Ключевые слова: радиационно-индуцированный цистит; ПЭТ-КТ; экспериментальные животные

Для цитирования: Корытов О.В., Корытова Л.И., Станжевский А.А., Школьник М.И., Сокуренок В.П., Прохоров Д.Г. Диагностика лучевых повреждений мочевого пузыря с помощью ПЭТ-КТ в эксперименте. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 493-498. -DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-493-498

✉ Контакты: Корытов Олег Витальевич, olegkorytov@mail.ru

Введение

Лучевая терапия на современном этапе развития медицины является одним из четырех составляющих успешного лечения в онкологии. Однако в процессе облучения неизбежно поражается не только опухолевая масса, но и окружающие здоровые органы и ткани [1, 2]. При облучении органов малого таза критическим и наиболее поражаемым органом, который чувствителен даже к низким дозам радиации, является мочевой пузырь. Применение усовершенствованных лучевых методов лечения, таких как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), стереотаксическая радиотерапия (SBRT), брахитерапия с визуальным контролем позволяет доставлять более эффективные суммарные дозы в опухоль в ограниченных объемах, нередко — с улучшением отдаленной выживаемости [1, 2, 3].

В настоящее время зарегистрированная частота лучевых реакций при облучении малого таза колеблется от 9,1 % до 80 %. Столь широкий диапазон связан с методами оценки и мониторинга [4]. Явления острого РИЦ могут недооцениваться, и, следовательно, информация о них может не доводиться или не фиксироваться в медицинских документах. РИЦ 1 степени, как правило, встречается в 100 % случаев и проходит самостоятельно без лечения. Вторая степень и выше требуют вмешательства со стороны врача с целью купирования симптомов во время облучения и предотвращения хронизации процесса. Хронический и рецидивирующий геморрагический цистит может развиваться в течение 20 лет после облучения, и его лечение представляет сложную задачу для современной медицины, зачастую заканчивающаяся инвалидизацией пациента [5].

Обе формы лучевого цистита существенно влияют на качество жизни пациента и могут привести к опасным для жизни ситуациям [6, 7]. Поздние повреждения органов малого таза лучевой терапией составляют до 7 % экстрен-

Conclusion. 1. PET-CT with ^{11}C -labelled choline is prognostically reliable for assessing the likelihood of RIC chronicity in experimental animals. 2. A 15–20 % change in any of the S indicators or a 15 % change in SUV, or stabilization of any of these indicators, is a prognostic sign of chronicity of RIC.

Keywords: radiation induced cystitis; PET-CT; experimental animals

For Citation: Oleg V. Korytov, Luiza I. Korytova, Andrey A. Stanzhevsky, Mikhail I. Shkolnik, Valentina P. Sokurenko, Denis G. Prokhorov. Diagnostic of radiation induced cystitis by PET-CT. *Experimental study. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 493-498. (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-493-498

ных госпитализаций в урологические клиники [8, 9]. Хронический РИЦ имеет тенденцию к проявлению в виде боли, гематурии, симптомов раздражения мочевого пузыря, однако не существует определенных временных рамок, определяющих риск возникновения хронического РИЦ. На сегодняшний день невозможно предсказать, какая группа пациентов, получавших лучевую терапию, столкнется с этим, потенциально разрушительным, осложнением. Хронический РИЦ, осложненный болью и кровотечением, ухудшает качество жизни пациента, может оказаться опасным для жизни. Несмотря на излечение от рака, пациенты, у которых возник геморрагический РИЦ, имеют более низкую общую выживаемость, по сравнению с больными без аналогичных осложнений [2, 7].

По данным С. Brossard и соавт., симптомы хронического РИЦ зависят от суммарной дозы, площади поражения мочевого пузыря, локализации максимальной дозы, приходящейся на мочевой пузырь (как правило, в область треугольника Лъето) и сопутствующей патологии. Для 3D лучевой терапии и IMRT хроническое поражение РИЦ при облучении в диапазоне суммарных доз 50–80 Гр через 5 и 10 лет достигают следующих цифр: у больных РПЖ после проведения 3D лучевой терапии при облучении площади мочевого пузыря 10–20 % через 5 лет РИЦ 2 степени наблюдается у 2–15 %, через 10 лет частота возникновения РИЦ 3 степени достигает 7 %. При облучении больных РПЖ в технологии IMRT с поражением площади мочевого пузыря в 10–20 % через 5 лет РИЦ 2 степени достигает 2–25 %, через 10 лет РИЦ 3 степени составляет 9–11 %; для рака шейки матки (РШМ) при облучении идентичной площади мочевого пузыря через 5 лет РИЦ 3 степени достигает 32–42 %, а 10-летнюю оценку провести не удалось из-за отсутствия достаточного количества наблюдаемых больных [6].

Другие исследователи представили следующие данные, полученные у больных, полу-

чавших лучевую терапию рака прямой кишки (РПК): частота лучевых циститов составляет 23–80 %, осложненных тяжелой гематурией — 5–8 %. Прогнозируемая частота РИЦ, осложненных гематурией через 5 лет — 5,8 %, через 14 лет — 8 %, через 20 — 9,6 % [10].

По данным В. Vaneste и соавт. и Р. Saibold и соавт., наряду с суммарной дозой, процентом повреждения площади мочевого пузыря, сопутствующей патологией пациента большое значение в прогнозировании побочных эффектов лучевой терапии приобретают генетические особенности и биомаркеры [11, 12].

М. Massi и соавт. сообщили о находках повторяющихся генетических ассоциаций после лучевой терапии. Генетические биомаркеры помогают выявить пациентов с высоким риском токсичности лучевой терапии для персонификации их лечения [13].

Подробно механизмы развития хронических РИЦ в настоящее время лучше описаны на моделях животных, чем у человека [14]. Цель исследования: установить роль ПЭТ-КТ в диагностике хронизации лучевых реакций в поздние осложнения мочевого пузыря в эксперименте.

Материалы и методы

В исследование включено 48 экспериментальных животных, из них — 28 крыс «Вистар» и 20 кроликов (10 — «Шиншилла» и 10 — «Калифорния»). Средняя масса кроликов составила $3391 \pm 16,5$ гр., крыс — $274 \pm 12,1$ гр. Животным предварительно был смоделирован острый лучевой цистит, который был верифицирован данными лабораторных методов исследования и клинически [15]. ПЭТ-КТ исследование проводили до начала и через 9 дней после окончания лечения РИЦ. Холин, меченый ^{11}C , обладает высоким уровнем захвата в участках воспаления, обуславливающимся повышенной проницаемостью клеточных мембран за счет повышения процессов диффузии и активного трансмембранного транспорта. Описанные процессы характерны для РИЦ. Наряду с этим, вышеуказанный РФП имеет период полураспада 20 мин., что позволяет проводить повторные неоднократные исследования [16, 17].

Холин, меченый ^{11}C , вводили в объеме 0,4–1 мл на 100 гр. массы тела животного, исходя из величины удельной активности РФП на момент исследования. Перед исследованием животных наркотизировали и фиксировали на станках для иммобилизации. Введение РФП осуществляли через ушную вену кроликов и хвостовую вену крыс. Через 9–10 мин., необходимых для полного распределения РФП в организме животных, проводили процедуру ПЭТ-КТ.

Для оценки хронизации острого РИЦ использовали оценку изменения величины площади поражения S (мм^2) и интенсивности накопления РФП в SUV в стенках мочевого пузыря. Лечение РИЦ у экспериментальных животных проводили по известным схемам: противовоспалительными, обезболивающими, противомикробными и др. препаратами. Все животные получали одну и ту же схему терапии. Время лечения составило около 90 сут. Процедуру ПЭТ-КТ повторяли через 9 дней после окончания терапии по прежней схеме.

Результаты

Исходные данные площади поражения острого РИЦ у кроликов составили $10,02 \pm 2,70$ мм^2 , у крыс — $4,50 \pm 0,63$ мм^2 . Первоначальная интенсивность накопления РФП в стенках мочевого пузыря колебалась у кроликов в пределах $4,90 \pm 0,80$, а у крыс — $3,30 \pm 0,41$.

По результатам повторных ПЭТ-КТ из 48 животных у 17 величина S уменьшилась в среднем на 15,3 %, по сравнению с начальными данными при неизменной интенсивности SUV. У 12 животных величина S оставалась неизменной, по сравнению с исходными показателями, но SUV уменьшился в среднем на 20 %. У оставшихся 19 животных отмечено либо отсутствие динамики, либо ухудшение течения РИЦ.

После окончания лечения у 35 животных (75 %) оба показателя снизились, по сравнению с исходными: SUV — до фонового, а S — на 50 %. Эти данные позволили сформировать прогноз на выздоровление. У 13 оставшихся животных — 5 кроликов и 8 крыс (25 %), прогноз — хронизация РИЦ.

Прогноз № 1 (выздоровление) устанавливали на основании регистрации уменьшения обоих показателей.

Прогноз № 2 (хронизация) устанавливали в случаях, если не регистрировалось снижение или отмечался рост любого из двух показателей.

Прогноз, по данным ПЭТ-КТ, гласил, что излечение наступит у 75 % животных, а в 25 % произойдет хронизация процесса. Животных с прогнозируемым излечением (15 кроликов и 20 крыс) разделили на 2 группы. Первую группу (7 кроликов и 10 крыс) оставили без лечения РИЦ, а остальным (8 кроликов и 10 крыс) назначили повторный курс терапии.

Через 4 мес. всех животных забивали и подвергли аутопсии. После вскрытия оказалось, что у 16 из 17 животных с хорошим прогнозом, но без дополнительной терапии признаков цистита не обнаружено (94,3 %), а с продолженной терапией цистит отсутствовал в 100 % случаев.

У 13 животных с плохим прогнозом, по данным ПЭТ-КТ, хронический цистит был зафиксирован лабораторно и клинически в 100 %, а также подтвержден гистологически.

Обсуждение

Своевременная и точная диагностика хронического РИЦ имеет большое значение для адекватного и полноценного лечения, что приводит к повышению качества жизни пациентов, переживших лечение РПК, РПЖ, РШМ и рака мочевого пузыря (РМП). Учитывая, что поздний РИЦ может возникнуть через несколько месяцев или даже десятилетий необходимо отличать этот диагноз от второго ЗНО, цистита инфекционной природы и иных заболеваний мочевыводящей системы (МВС) [2, 18].

После проведенной лучевой терапии или комбинированного лечения с хирургическим компонентом, инвазивные исследования не всегда обладают достаточной информативностью и могут быть дискомфортными и опасными для пациента вследствие рубцовых и дегенеративных изменений.

Применение современного неинвазивного способа диагностики для оценки состояния мочевого пузыря и прогнозирования развития РИЦ — ПЭТ-КТ с использованием холина, меченного ^{11}C , является безопасным и доступным методом для неоднократных исследований. Использование данного РФП обусловлено тем, что только этот препарат, из имеющихся в доступе, не выводится с мочой, что позволяет адекватно оценить зону поражения стенки мочевого пузыря [19]. Использование прочих препаратов быстро создает искажение изображения из-за накопления мочи с РФП [20].

Однородность результатов определялась по двум параметрам:

1) одинаковой дозой активности РФП на момент исследования, величина которой рассчитывалась исходя из массы тела исследуемого животного;

2) недопущением разброса по времени более 10 %. Коррекция SUV проводилась с учетом фонового накопления РФП в объекте исследования.

Выводы:

1. ПЭТ-КТ с использованием холина, меченного ^{11}C является прогностически достоверным для оценки вероятности хронизации РИЦ у экспериментальных животных.

2. Изменение одного из показателей S на 15–20 %, либо SUV на 15 %, либо стабилизация любого из этих показателей является прогностическим признаком хронизации РИЦ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ, протокол 01-04 от 14.04.2022.

Compliance with principles of bioethics

Ethical principles for handling laboratory animals have been followed in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series - No. 123. The study was approved by the Ethics Committee of Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies Named after A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia, protocol 01-04 dated 14.04.2022.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare their authorship to comply with the international ICMJE criteria. All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the paper prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the paper, including the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the paper.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Brossard C., Lefranc A.C., Pouliet A.L., et al. Molecular mechanisms and key processes in interstitial, hemorrhagic and radiation cystitis. *Biology* (Basel). 2022; 11(7): 972.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11070972>.
2. Chorbińska J., Krajewski W., Zdrojowy R. Urological complications after radiation therapy-nothing ventured, nothing gained: a narrative review. *Transl Cancer Res*. 2021; 10(2): 1096-1118.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2589>.
3. Pan H.Y., Jiang J., Hoffman K.E., et al. Comparative toxicities and cost of intensity-modulated radiotherapy, proton radiation, and stereotactic body radiotherapy among younger men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(18): 1823-1830.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5371>.
4. Martin S.E., Begun E.M., Samir E., et al. Incidence and morbidity of radiation-induced hemorrhagic cystitis in prostate cancer. *Urology*. 2019; 131: 190-195.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.05.034>.

5. Choi E.P.H., Wan E.Y.F., Kwok J.Y.Y., et al. The mediating role of sleep quality in the association between nocturia and health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2019; 17(1): 181.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1251-5>.
6. Helissey C., Cavallero S., Brossard C., et al. Chronic inflammation and radiation-induced cystitis: molecular background and therapeutic perspectives. *Cells*. 2020; 10(1): 21.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10010021>.
7. Brossard C., Lefranc A.C., Simon J.M., et al. Understanding molecular mechanisms and identifying key processes in chronic radiation cystitis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1836.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031836>.
8. Corrigan K.L., Reeve B.B., Salsman J.M., et al. Association of patient-reported health-related quality of life with physician-reported toxicities in adolescents and young adults receiving radiation therapy for cancer. *JCO Oncol Pract*. 2023; OP2200852.-DOI: <https://doi.org/10.1200/OP.22.00852>.
9. Ma J.L., Hennessey D.B., Newell B.P., et al. Radiotherapy-related complications presenting to a urology department: a more common problem than previously thought? *BJU Int*. 2018; 121 Suppl 3: 28-32.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.14145>.
10. Dautruche A., Delouya G. A contemporary review about the management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018; 12(3): 344-350.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000375>.
11. Browne C., Davis N.F., Mac Craith E., et al. A narrative review on the pathophysiology and management for radiation cystitis. *Adv Urol*. 2015; 2015: 346812.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/346812>.
12. Vanneste B.G., Van De Voorde L., de Ridder R.J., et al. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30(10): 1293-303.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2289-4>.
13. Seibold P., Webb A., Aguado-Barrera M.E., et al. REQUITE consortium. REQUITE: A prospective multicentre cohort study of patients undergoing radiotherapy for breast, lung or prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2019; 138: 59-67.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.034>.
14. Massi M.C., Gasperoni F., Ieva F., et al. A deep learning approach validates genetic risk factors for late toxicity after prostate cancer radiotherapy in a REQUITE multi-national cohort. *Front Oncol*. 2020; 10: 541281.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.541281>.
15. Патент на изобретение № 2676431. Кorytov O.B., Korytova L.I., Ponezha T.E., Maslyukova E.A., Bondarenko A.V., Sokurenko V.P., Akhtemzyanov A.R., Besspalov V.G., Bryntsalova A.A., Semenov A.L., Ivanov S.D., Zhabina R.M. Radiation cystitis modeling method. Russian Federation: Federal Service for Intellectual Property. Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A. M. Granov. Priority date 28.12.2018, application № 2018106944 dated 26.02.2018. URL: https://rrcrst.ru/content/otdel-innovacionnogo-nauchnogo-razvitiya-i-mezhdunarodnogo-sotrudnichestva/patentyi/2676431_%D0%A1%D0%9F%D0%9E%D0%A1%D0%9E%D0%91%20%D0%9C%D0%9E%D0%94%D0%95%D0%9B%D0%98%D0%A0%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%9B%D0%A3%D0%A7%D0%95%D0%92%D0%9E%D0%93%D0%9E%20%D0%A6%D0%98%D0%A1%D0%A2%D0%98%D0%A2%D0%90.PDF. (in Rus)].
16. Гранов А.М., Тютин Л.А., Рыжкова Д.В., et al. Первый опыт применения позитронной эмиссионной томографии с 11с-холином при раке предстательной железы (РПЖ). *Вопросы онкологии*. 2013; 59(4): 460-464. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-opyt-primeneniya-pozitronnoy-emissionnoy-tomografii-s-11s-holinom-pri-rake-predstatelnoy-zhelezy-rpzh> (03.12.2023). [A.M. Granov, L.A. Tyutin, D.V. Ryzhkova, et al. The first experience of usage of positron emission tomography with 11C-choline in prostate cancer (PC). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2013; 59(4): 460-464. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-opyt-primeneniya-pozitronnoy-emissionnoy-tomografii-s-11s-holinom-pri-rake-predstatelnoy-zhelezy-rpzh> (03.12.2023) (In Rus)].
17. Nanni C., Castellucci P., Farsad M., et al. 11C/18F-choline PET or 11C/18F-acetate PET in prostate cancer: may a choice be recommended? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 253-263.
18. Zwaans B.M.M., Lamb L.E., Bartolone S., et al. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50(10): 1745-1751.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1970-2>.
19. Патент на изобретение № 2739121. Кorytov O.B., Korytova L.I., Stanzhevskiy A.A., Kostenikov N.A., Ilyushchenko Y.R., Shkolnik M.I., Sokurenko V.P. Способ прогнозирования течения цистита в эксперименте. Рос. Фед. Федеральная служба по интеллектуальной собственности. ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России). Зарегистрирован 21.12.2020, заявка № 2020115749 от 13.05.2020. URL: https://rrcrst.ru/content/otdel-innovacionnogo-nauchnogo-razvitiya-i-mezhdunarodnogo-sotrudnichestva/patentyi/2739121_%D0%A1%D0%9F%D0%9E%D0%A1%D0%9E%D0%91%20%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%93%D0%9D%D0%9E%D0%97%D0%98%D0%A0%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%A2%D0%95%D0%A7%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%A6%D0%98%D0%A1%D0%A2%D0%98%D0%A2%D0%90%20%D0%92%20%D0%AD%D0%9A%D0%A1%D0%9F%D0%95%D0%A0%D0%98%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%A2%D0%95.PDF. [Patent 2739121. Korytov O.V., Korytova L.I., Stanzhevskiy A.A., Kostenikov N.A., Ilyushchenko Y.R., Shkolnik M.I., Sokurenko V.P. Method For Prediction Of Clinical Course Of Cystitis In Experiment. Russian Federation: Federal Service for Intellectual Property. Russian Scientific Center of Radiology And Surgical Technologies Named after A. M. Granov. Priority date 21.12.2020, application № 2020115749 dated 13.05.2020. URL: https://rrcrst.ru/content/otdel-innovacionnogo-nauchnogo-razvitiya-i-mezhdunarodnogo-sotrudnichestva/patentyi/2739121_%D0%A1%D0%9F%D0%9E%D0%A1%D0%9E%D0%91%20%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%93%D0%9D%D0%9E%D0%97%D0%98%D0%A0%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%A2%D0%95%D0%A7%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%A6%D0%98%D0%A1%D0%A2%D0%98%D0%A2%D0%90%20%D0%92%20%D0%AD%D0%9A%D0%A1%D0%9F%D0%95%D0%A0%D0%98%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%A2%D0%95.PDF.

0%A0%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%A2%D0%95%D0%A7%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%A6%D0%98%D0%A1%D0%A2%D0%98%D0%A2%D0%90%20%D0%92%20%D0%AD%D0%9A%D0%A1%D0%9F%D0%95%D0%A0%D0%98%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%A2%D0%95.PDF. (in Rus)].

20. Graziani T., Ceci F., Lopes F.L., et al. 11C-choline PET/CT for restaging of bladder cancer. *Clin Nucl Med.* 2015; 40(1): e1-5.-DOI: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000573>.

Поступила в редакцию / Received / 01.02.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Олег Витальевич Корытов / Oleg V. Korytov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-9676>.
Луиза Ибрагимовна Корытова / Luiza I. Korytova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0182-4856>.
Андрей Алексеевич Станжевский / Andrey A. Stanzhevsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>.
Михаил Иосифович Школьник / Mikhail I. Shkolnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>.
Валентина Петровна Сокуренько / Valentina P. Sokurenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-6089>.
Денис Георгиевич Прохоров / Denis G. Prokhorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>.





© Т.Т. Табагуа¹, В.Е. Левченко¹, В.В. Мортада¹, Р.С. Песоцкий¹, Н.С. Амиров¹,
А.С. Емельянов¹, М.М. Мортада², П.И. Крживицкий¹, В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотко¹

Роль обратного лимфогенного картирования при проведении процедуры биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Tengiz T. Tabagua¹, Valerii E. Levchenko¹, Victoria V. Mortada¹, Roman S. Pesotsky¹, Nikolay S. Amirov¹, Aleksandr S. Emelyanov¹, Mahmud M. Mortada², Pavel I. Krzhivitsky¹, Vladimir F. Semiglazov¹, Petr V. Krivorotko¹*

The Role of Axillary Reverse Mapping during Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Частота возникновения лимфедемы после подмышечной лимфаденэктомии варьирует в широких пределах: от 14,1 % до 33,4 %, при этом самые высокие показатели наблюдаются у пациентов, получающих адъювантную лучевую терапию. Рутинное использование биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) вместо подмышечной лимфоаденэктомии (ЛАЭ) привело к снижению частоты лимфедемы и достигло диапазона от 3,5 до 11 %. Таким образом, даже проводя процедуру БСЛУ, мы не всегда можем нивелировать риски развития осложнений. Поскольку в числе удаленных сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) могут оказаться лимфатические узлы (ЛУ), ответственные за лимфатический коллектор верхней конечности.

Цель. Оценка взаимосвязи между СЛУ и ЛУ, ответственными за лимфоотток от верхней конечности у больных РМЖ при проведении БСЛУ радиоизотопным методом и с визуализацией лимфатического коллектора верхней конечности при помощи индоцианина зеленого — методика обратного подмышечного картирования.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ был проведен на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Тридцати пяти пациентам с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) при проведении хирургического этапа лечения, включающего биопсию СЛУ, был применен метод обратного подмышечного картирования при помощи инъекции индоцианина зеленого для визуализации ЛУ и сосудов, отвечающих за лимфоотток тканей верхней конечности.

Результаты. В 6 (17,14 %) случаях СЛУ оказался ЛУ, ответственный за лимфатический коллектор верхней конечности. При стандартном патоморфологическом исследовании только в 1 из 6 случаев были обнаружены опухолевые клетки. В остальных 29 (82,86 %) наблюдениях удалось

Introduction. The incidence of lymphedema after axillary lymphadenectomy varies widely, ranging from 14.1 % to 33.4 %, with the highest rates seen in patients receiving adjuvant radiation therapy. The routine use of sentinel lymph node biopsy (SLNB) instead of lymphatic axillary dissection (LAD) resulted in a lower incidence of lymphedema, ranging from 3.5 % to 11 %. Therefore, even when we perform an SLNB procedure, we cannot always offset the risk of complications. This is because the lymph nodes responsible for lymph drainage in the upper limb may be among the removed sentinel lymph nodes.

Aim. To evaluate the relationship between sentinel lymph nodes and lymph nodes responsible for the lymph drainage from the upper limb in BC patients when performing SLNB by radioactive isotope (RI) method and with visualization of the lymph collector of the upper limb using indocyanine green (ICG), an axillary reverse mapping (ARM) technique.

Materials and Methods. The retrospective analysis was carried out on the basis of FSBI N.N. Petrov NMRC of Oncology. Thirty-five patients diagnosed with breast cancer during the surgical stage of treatment, including SLNB and the method of ARM using ICG was applied to visualise lymph nodes and vessels responsible for lymph drainage of upper limb tissues.

Results. In 6 (17.14 %) cases, the sentinel lymph node turned out to be the lymph node responsible for the lymphatic collector of the upper limb. Standard pathomorphology showed tumour cells in only 1 in 6 cases. In the remaining 29 cases (82.86 %) it was possible to preserve the lymphatic collector

сохранить лимфатический коллектор (ЛУ и лимфатические сосуды), отвечающий за лимфоотток от тканей верхней конечности.

Выводы. Проведенный анализ продемонстрировал, что маркировка лимфатических сосудов верхней конечности позволяет дифференцировать ответственные зоны лимфооттока, что, в свою очередь, определяет избирательный подход к удалению ЛУ. А также в случае удаления ЛУ, ответственного за отток лимфы от верхней конечности, возможно проведение превентивных мер по профилактике лимфостаза.

Ключевые слова: рак молочной железы; аксиллярная лимфодиссекция; биопсия сигнальных лимфатических узлов; обратное подмышечное картирование; хирургическое лечение рака молочной железы

Для цитирования: Табагуа Т.Т., Левченко В.Е., Мортада В.В., Песоцкий Р.С., Амиров Н.С., Емельянов А.С., Мортада М.М., Крживицкий П.И., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В. Роль обратного лимфогенного картирования при проведении процедуры биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 499-505. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-499-505

✉ Контакты: Левченко Валерий Евгеньевич, levch.ve@gmail.com

Введение

Заболееваемость раком молочной железы (РМЖ) у женщин увеличивается в среднем на 1,06 % в год [1]. Однако несмотря на увеличение частоты выявления данного заболевания, РМЖ остается третьим злокачественным новообразованием по показателю пятилетней выживаемости [2], а значит лечение должно быть направлено не только на избавление от опухоли, но и сохранение достойного уровня жизни у пролеченных пациентов.

В настоящее время хирургический этап лечения является одним из звеньев комплексного лечения РМЖ. Стандарт оперативного вмешательства представляет собой операцию на молочной железе и лимфатическом коллекторе. Несмотря на обширные возможности хирургического лечения и совершенствование операционных методик, риск возникновения послеоперационных осложнений существует всегда. В настоящей статье мы рассмотрим последствия вмешательств на лимфатическом коллекторе.

Одним из самых распространенных осложнений является лимфедема верхней конечности. Лимфедема характеризуется прогрессирующим кумулятивным отеком тканей, обусловленным нарушением дренажной функции лимфатических сосудов. Запускается «порочный круг» данного состояния: застой богатой белком лимфатической жидкости вызывает воспаление и образование фиброза, что приводит к необратимому отвердеванию ткани, тем самым дополнительно подавляя лимфатическую циркуляцию [3].

Развитие данного состояния может привести к физическим и психологическим последствиям, которые могут негативно влиять на качество

(lymph nodes and lymphatic vessels) from the tissues of the upper limb.

Conclusion. The analysis carried out showed that the marking of lymphatic vessels in the upper limb allows the differentiation of the zones responsible for lymphatic drainage, which in turn determines a selective approach to lymph node removal. Also, if the lymph node responsible for draining lymph from the upper limb is removed, preventive measures can be taken to prevent lymphostasis.

Keywords: breast cancer; axillary lymphadenectomy; sentinel lymph node biopsy; axillary reverse mapping; breast cancer surgery

For Citation: Tengiz T. Tabagua, Valerii E. Levchenko, Victoria V. Mortada, Roman. S. Pesotsky, Nikolay S. Amirov, Aleksandr S. Emelyanov, Mahmud M. Mortada, Pavel I. Krzhivitsky, Vladimir F. Semiglazov, Petr V. Krivorotko. The role of axillary reverse mapping during sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 499-505. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-499-505

жизни пациентов и ставить под угрозу их психоэмоциональное благополучие. Лимфедема нарушает функцию верхней конечности, ограничивая диапазон движений, а также вызывает чувство боли, тяжести и онемения [4–6]. Кроме того, дисфункция лимфатической системы предрасполагает к бактериальным инфекциям, поскольку периферические лимфатические сосуды играют решающую роль в иммунной системе и служат для транспортировки лейкоцитов, регулирования иммунного ответа и опосредуют обработку антигенов [7, 8].

Согласно данным, полученным из зарубежных исследований, развитие лимфедемы никак не связано с объемом оперативного вмешательства на молочной железе, но напрямую зависит от объема лимфаденэктомии (ЛАЭ) [9, 10].

Частота возникновения лимфедемы после подмышечной лимфаденэктомии варьирует в широких пределах: от 14,1 % до 33,4 %, при этом самые высокие показатели наблюдаются у пациентов, получающих адъювантную лучевую терапию [11]. Рутинное использование биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) вместо подмышечной ЛАЭ привело к снижению частоты лимфедемы до 3,5–11 %, что было продемонстрировано в отечественных и зарубежных исследованиях [12–14]. Таким образом, даже проводя процедуру БСЛУ, мы не всегда можем нивелировать риски развития осложнений. Это связано и с тем, что в числе удаленных СЛУ могут оказаться ЛУ, ответственные за лимфоотток от верхней конечности.

В настоящее время доступно несколько стандартных способов идентификации сторожевых ЛУ. Основным методом визуализации СЛУ, используемым в ФГБУ «НМИЦ онкологии им.

Н.Н. Петрова» Минздрава России, является радиоизотопный.

В 2011 г. японскими хирургами была описана методика БСЛУ с применением индоцианина зеленого (ICG). Интраоперационно в опухоль, ткани, окружающие опухоль, и/или подкожную клетчатку, расположенную над опухолью, вводился флуоресцирующий препарат ICG. Распределение красителя по лимфатическим путям определяли методом флуоресценции в инфракрасном спектре излучения [15]. Кроме того, в клинической практике используется метод двойной маркировки СЛУ с использованием индоцианина зеленого и радиоизотопа. Данный метод был описан отечественными и зарубежными исследователями [16, 17].

Несмотря на снижение частоты развития лимфедемы после БСЛУ, данное осложнение остается актуальной проблемой для пролеченных пациентов. Метаанализ Disirio и соавт. показал, что большинство случаев лимфедемы возникает в течение 2–5 лет после операции [18], также в литературе имеются данные, что риск отека руки сохраняется на всю жизнь [19, 20].

Для профилактики и лечения лимфедемы, у пациентов после лимфаденэктомии, были разработаны и внедрены в клиническую практику консервативные методики, включающие лечебную физкультуру, обучение пациентов, ручной лимфодренажный массаж, компрессионную терапию и лимфодренажное тейпирование [21, 22].

В настоящее время нет единого мнения относительно наиболее эффективного варианта консервативного лечения и разработка хирургических методов профилактики и лечения лимфедемы стала актуальной задачей в рамках персонализированного лечения РМЖ [23].

В 2007 г. в двух разных исследованиях М. Thompson и С. Nos представили метод обратного подкожного картирования (ARM-axillary reverse mapping), продемонстрировав, что лимфоотток от верхней конечности возможно визуализировать в 100 % (50 из 50) и 71 % (15 из 21) случаев соответственно [24, 25]. Интересно отметить, что в исследовании М. Thompson ЛУ, принимающие лимфу от верхней конечности, и СЛУ при РМЖ не совпадали в 100 % случаев (36 и 36) [24]. По их методике, инъекция красителя (метиленовый синий) выполнялась в плечо подкожно за несколько минут до начала биопсии СЛУ и/или лимфаденэктомии, эта манипуляция позволила визуализировать и сохранить лимфатические сосуды, обеспечивающие лимфоотток от верхней конечности.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было инициировано исследование, целью которого стала оценка вза-

имосвязи между СЛУ и ЛУ, ответственными за лимфатический коллектор верхней конечности у больных РМЖ при проведении БСЛУ радиоизотопным методом и с визуализацией лимфатического коллектора верхней конечности при помощи индоцианина зеленого — методика обратного подкожного картирования.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ был проведен на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Информированное согласие получено от каждой пациентки. В период с 2022 по 2023 гг. в исследовании приняло участие 42 женщины.

Все пациентки были обследованы на догоспитальном этапе. Для оценки статуса регионарных ЛУ выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и зон регионарного лимфооттока, а также маммолимфосцинтиграфия. При отсутствии данных о метастатически измененных ЛУ по результатам двух исследований, ЛУ считались клинически отрицательными (cN0).

Критерии включения:

1. Морфологически верифицированный РМЖ (ER+, HER2-);
2. Размер опухоли до 5,0 см (cT1-2);
3. Клинически отрицательные регионарные ЛУ (cN0);
4. Подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии невключения:

1. Биологически-агрессивный подтип РМЖ по данным иммуно-гистохимического исследования (ER-, HER2-/+);
2. Билатеральный рак молочных желез;
3. Травмы/операции на верхней конечности ипсилатеральной стороны;
4. Специфицированные подтипы опухоли по данным гистологического исследования (метапластический, папиллярный, муцинозный и т. д.);
5. Первичная лимфедема верхней конечности.

Критерии исключения:

1. Отсутствие визуализации СЛУ после введения радиоколлоида, меченного ^{99m}Tc ;
2. Отсутствие визуализации лимфатических сосудов и ЛУ, обеспечивающих лимфоотток от верхней конечности после введения индоцианина зеленого.

Из 42 отобранных пациенток 4 были исключены после лимфосцинтиграфии ввиду отсутствия визуализации СЛУ, 3 пациентки были исключены по причине отсутствия идентификации лимфатических сосудов, обеспечивающих

лимфоотток от ткани верхней конечности, после введения индоцианина зелёного. Таким образом, в анализ было отобрано 35 пациентов (рис. 1).

Подробные клинические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании, представлены в табл. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования
 ARM (axillary reverse mapping) — метод обратного подмышечного картирования; СЛУ — сигнальный лимфатический узел
 Fig. 1. Research design
 ARM — axillary reverse mapping; SLN — sentinel lymph node

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, участвовавших в анализе
 Table 1. Clinical characteristics of the enrolled patients

Параметры	Общее количество 35
Возраст	52,3 (± 12)
TNM	
T1N0M0	24 (68,57 %)
T2N0M0	11 (31,43 %)
Гистологический подтип	
Инвазивный дольковый	2 (5,71 %)
Инвазивный неспецифицированный	33 (94,29 %)
Молекулярный подтип	
ER+,HER2-,Ki-67 < 20 %	27 (77,14 %)
ER+,HER2-,Ki-67 > 20 %	8 (22,86 %)
Активное курение	9 (25,71 %)
Сахарный диабет	5 (14,29)
Индекс массы тела	
< 30	15 (42,86 %)
≥ 30	20 (57,14 %)
Объем оперативного вмешательства	
Органосохраняющая операция с БСЛУ	29 (82,86 %)
Мастэктомия с БСЛУ	6 (17,14 %)

В целях определения СЛУ за 20–24 ч. до операции всем пациентам вводился коллоидный РФП, меченный ^{99m}Tc . После чего выполнялась лимфосцинтиграфия. Интраоперационно в дистальную часть верхней конечности на стороне поражения пациентам вводился препарат индоцианин зеленый (ICG): 3 инъекции подкожно в объеме 2 мл (5 мг/мл) (между 2 и 3, между 4 и 5 пястно-фаланговыми суставами и в ладонную область запястья) с 3-х минутной экспозицией, после чего с помощью системы флуороскопической визуализации, определялось место введения, пути лимфооттока и лимфатический коллектор верхней конечности. На мониторе при выключении операционных ламп наблюдалось свечение красителя через кожу. Одновременно при использовании аппарата Gamma Finder определялся СЛУ, накапливающий РФП, введенный накануне операции. СЛУ удалялся.

Результаты

Среднее время между инъекциями индоцианина зеленого и визуализацией ЛУ, отвечающих за лимфоотток от тканей верхней конечности, составило 14 мин. (8–31 мин.).

В 6 (17,14 %) случаях СЛУ оказался ЛУ, ответственный за лимфатический коллектор верхней конечности. При стандартном патоморфологическом исследовании только в 1 из указанных 6 случаев обнаружены опухолевые клетки. В остальных 29 (82,86 %) случаях удалось сохранить лимфатический коллектор (ЛУ и лимфатические сосуды), обеспечивающий лимфоотток от тканей верхней конечности.

Среднее количество удаленных подмышечных ЛУ при БСЛУ составило 3 (1–5).

Обсуждение

Учитывая высокую частоту развития лимфедемы после аксиллярной лимфодиссекции у пациентов с диагнозом РМЖ, в последние десятилетия было разработано несколько методов, направленных на профилактику возникновения данного состояния.

В 2007 г. в двух разных исследованиях М. Thompson и С. Nos представили метод обратного подмышечного картирования, продемонстрировав, что лимфоотток от верхней конечности возможно визуализировать в 100 % (50 из 50) и 71 % (15 из 21) случаев соответственно [24, 25]. Интересно отметить, что в исследовании М. Thompson ЛУ, принимающие лимфу от верхней конечности, и СЛУ при РМЖ не совпадали в 100 % случаев (36 и 36) [24]. По их методике инъекция красителя (метиленовый синий) выполнялась в плечо подкожно за не-

сколько минут до начала биопсии СЛУ и/или лимфаденэктомии, эта манипуляция позволила визуализировать и сохранить лимфатические сосуды, обеспечивающие лимфоотток от верхней конечности. После внедрения данной методики было проведено несколько исследований, оценивающих ее эффективность. Первичной конечной точкой исследователи обозначили частоту возникновения лимфедемы у пациентов после хирургического вмешательства на аксиллярной области [26, 27]. Данные исследования продемонстрировали снижение частоты развития лимфедемы с 33,4 % до 4 %. Ряд авторов поставил под сомнение сохранение визуализированных узлов и сосудов, поскольку метод обратного подмышечного картирования не мог гарантировать онкологическую радикальность [28]. Споры относительно возможности сохранения лимфооттока от верхних конечностей и соблюдения принципов онкологической безопасности привели к разработке нового протокола лечения. Группой итальянских авторов во главе с F. Vercardo был описан метод профилактики лимфедемы с применением микрохирургической техники, данный протокол получил название LYMPHA (Lymphedema Microsurgical Preventive Healing Approach). Микрохирургический этап заключался в наложении анастомоза по типу «конец в конец» между визуализированными дистальными лимфатическими сосудами и притоками аксиллярной вены с дополнительной фиксацией анастомоза с перилимфатической тканью. После выполнения данной методики после наблюдения в течение 12 мес., ни у одного из 18 пациентов не развилась лимфедема верхней конечности. В 2015 г. F. Vercardo с соавт. сообщили о применении данного метода у 74 пациентов. Только у 3 (4 %) из них развилась лимфедема в течение 48 мес. наблюдения [29]. Аналогичное исследование было проведено J.A. Cook с соавт. в 2021 г. [30]. Согласно полученным данным, было зарегистрировано 3 случая развития лимфедемы из 33 пациентов (9 %).

На современном этапе в Российской Федерации отсутствуют результаты собственных исследований и наблюдений, оценивающих частоту развития лимфедемы верхних конечностей у пациентов с диагнозом РМЖ после хирургического вмешательства и наложения профилактического лимфовенулярного анастомоза.

Выводы

Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что маркировка лимфатических сосудов верхней конечности позволяет нам дифференцировать ответственные зоны лимфооттока, что, в свою очередь, определяет избирательный

подход к удалению ЛУ. А также в случае удаления ЛУ, ответственного за отток лимфы от верхней конечности, возможно проведение превентивных мер по профилактике лимфостаза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования № 10 от 18.05.2023 одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the WMA Helsinki Declaration, as amended in 2013. The study protocol No 10 dated 18 May 2023 was approved by the Biomedical Ethics Committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a significant contribution to the preparation of the publication. This included the conception of the article, the obtaining and analysis of data, writing, editing, checking and approval of the text of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Каприн А.Д., et al. Комбинированное и комплексное лечение больных раком молочной железы. Клинические рекомендации. АОР. 2021. [Kaprin A.D., et al. Combined and complex treatment of patients with breast cancer. Clinical recommendations. AOR. 2021 (In Rus)].
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1): 7-30.-DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21590>.
- Hespe G.E., Nores G.G., Huang J., Mehrara B.J. Pathophysiology of lymphedema—Is there a chance for medication treatment? *J Surg Oncol.* 2016; 115(1): 96-8.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.24414>.
- Smoot B., Wong J., Cooper B., et al. Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. *J Cancer Surviv.* 2010; 4(2): 167-78.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-010-0118-x>.
- Cidón E.U., Perea C., López-Lara F. Life after breast cancer: dealing with lymphedema. *Clin Med Insights Oncol.* 2011; 5: CMO.S6389.-DOI: <https://doi.org/10.4137/CMO.S6389>.
- O'Toole J., Jammallo L.S., Skolny M.N., et al. Lymphedema following treatment for breast cancer: A new approach to an old problem. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 88(2): 437-46.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.05.001>.
- Liao S., von der Weid P.Y. Lymphatic system: An active pathway for immune protection. *Semin Cell Dev Biol.* 2015; 38: 83-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.11.012>.
- Rockson S.G. The lymphatics and the inflammatory response: lessons learned from human lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2013; 11(3): 117-20.-DOI: <https://doi.org/10.1089/lrb.2013.1132>.
- Segerström K., Bjerle P., Graffman S., Nyström Å. Factors that influence the incidence of brachial oedema after treatment of breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1992; 26(2): 223-7.-DOI: <https://doi.org/10.3109/02844319209016016>.
- Burak W.E., Hollenbeck S.T., Zervos E.E., et al. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg.* 2002; 183(1): 23-7.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00848-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00848-0).
- Johnson A.R., Kimball S., Epstein S., et al. Lymphedema incidence after axillary lymph node dissection. *Annals of Plastic Surgery.* 2019; 82(4S): S234-41.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001864>.
- Криворотко П., Зернов К., Палтуев Р., et al. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии.* 2017; 63(2): 267-273.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-267-273>. [Krivorotko P., Zernov K., Paltuev R., et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: the experience of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2017; 63(2): 267-73.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-267-273>. (In Rus)].
- DiSipio T., Rye S., Newman B., Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 500-15.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7).
- Wernicke A.G., Goodman R.L., Turner B.C., et al. A 10-year follow-up of treatment outcomes in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes treated with tangential breast irradiation following sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 125(3): 893-902.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1167-6>.
- Aoyama K., Kamio T., Ohchi T., et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World J Surg Oncol.* 2011; 9(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-157>.
- Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., et al. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Онкохоли женской репродуктивной системы.* 2020; 16(1): 12-20.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20>.
- [Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph

- nodes in breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020; 16(1): 12-20.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20>. (In Rus)].
18. Ballardini B., Santoro L., Sangalli C., et al. The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(12): 1332-1336.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.01.022>.
 19. DiSipio T., Rye S., Newman B., Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6): 500-15.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7).
 20. Stout N.L., Pfalzer L.A., Springer B., et al. Breast cancer-related lymphedema: comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care. *Phys Ther*. 2012; 92(1): 152-63.-DOI: <https://doi.org/10.2522/ptj.20100167>.
 21. Shih Y.C.T., Xu Y., Cormier J.N., et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(12): 2007-14.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.3517>.
 22. Stuver M.M., ten Tusscher M.R., Agasi-Idenburg C.S., et al. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(2).-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009765.pub2>.
 23. Badger C., Preston N., Seers K., Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD003141.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003141.pub2>.
 24. Markkula S.P., Leung N., Allen V.B., Furniss D. Surgical interventions for the prevention or treatment of lymphoedema after breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2(2): CD011433.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011433.pub2>.
 25. Thompson M., Korourian S., Henry-Tillman R., et al. Axillary reverse mapping (ARM): A new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(6): 1890.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9412-x>.
 26. Nos C., Lesieur B., Clough K.B., Lecuru F. Blue dye injection in the arm in order to conserve the lymphatic drainage of the arm in breast cancer patients requiring an axillary dissection. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(9): 2490-6.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9450-4>.
 27. Johnson A.R., Fleishman A., Granoff M.D., et al. Evaluating the impact of immediate lymphatic reconstruction for the surgical prevention of lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2021; 147(3): 373e-381e.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007636>.
 28. Yue T., Zhuang D., Zhou P., et al. A prospective study to assess the feasibility of axillary reverse mapping and evaluate its effect on preventing lymphedema in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15(4): 301-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.01.010>.
 29. Boneti C., Korourian S., Bland K., et al. Axillary reverse mapping: mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg*. 2008; 206(5): 1038-42; discussion 1042-4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.022>.
 30. Campisi C.C., Ryan M., Boccardo F., Campisi C. LyMPHA and the prevention of lymphatic injuries: a rationale for early microsurgical intervention. *J Reconstr Microsurg*. 2014; 30(1): 71-2.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349348>.
 31. Cook J.A., Sasor S.E., Loewenstein S.N., et al. Immediate lymphatic reconstruction after axillary lymphadenectomy: a single-institution early experience. *Ann Surg Oncol*. 2020; 28(3): 1381-7.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09104-2>.

Поступила в редакцию / Received / 12.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz. T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.
 Валерий Евгеньевич Левченко / Valerii E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6597-376X>.
 Виктория Владимировна Мортада / Victoria V. Mortada / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>.
 Роман Сергеевич Песоцкий / Roman. S. Pesotsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>.
 Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>.
 Александр Сергеевич Емельянов / Aleksandr S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.
 Махмуд Мустафа Мортада / Mahmud M. Mortada / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5838-6861>.
 Павел Иванович Крживицкий / Pavel I. Krzhivitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.
 Владимир Федорович Семглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.
 Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.





© С.А. Шевченко^{1,2}, Н.И. Рожкова³, А.В. Дорофеев^{1,2}, М.И. Магдалянова^{1,2},
В.В. Петкай^{1,2}

Эффективность методов лучевой диагностики и нейронных сетей в оценке ответа рака молочной железы на неoadъювантное лечение агрессивных молекулярных подтипов

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Svetlana A. Shevchenko^{1,2}, Nadezhda I. Rozhkova³, Aleksandr V. Dorofeev^{1,2},
Margarita I. Magdsalyanova^{1,2}, Vladislav V. Petkau^{1,2}

Efficacy of Radiodiagnostic and Neural Network Networks in Assessing Breast Cancer Response to Neoadjuvant Treatment of Aggressive Molecular Subtypes

¹State Autonomous Health Care Institution of Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Oncology Center, Yekaterinburg, the Russian Federation

²FSBEIOHE Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg the Russian Federation

³P.A. Herzen Moscow State Research Institute - a branch of FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Цель. Определить наиболее информативный метод лучевой диагностики и возможности нейронной сети в оценке ответа на неoadъювантное лечение наиболее агрессивных молекулярных подтипов рака молочной железы (РМЖ) путем сопоставления с патоморфологическими данными.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили данные медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты) 336 больных РМЖ, проходивших обследование и лечение на базе ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (г. Екатеринбург) в 2021–2022 гг., средний возраст пациенток составил 57,6 (± 10,3) лет. В исследование были включены пациентки с операбельными и местнораспространёнными опухолями (cT1N1, cT2N1, cT2-3N0-1) различных иммуногистохимических подтипов, нуждающимися в неoadъювантной химиотерапии с целью уменьшения опухолевой массы. Ответ на лекарственную терапию оценивался на основе критериев RECIST 1.1. Были исследованы гистологические препараты до и после хирургического лечения с определением резидуальной опухоли или полного патоморфологического ответа (pathologic Complete Response — pCR). Всем пациентам были выполнены маммографическое, ультразвуковое, МРТ исследования, а также были проанализированы данные визуализации нейронной сетью. Приводилось сравнительное сопоставление рентген-лучевого (rCR) и патоморфологического (pCR) ответа опухоли.

Результаты. Регресс опухоли молочной железы, по данным гистологического исследования, (pCR) был обнаружен в 34,5 % (n = 116) случаев. В 44,8 % случаев (n = 52) получен полный ответ опухоли на неoadъювантную химиотерапию при люминальном B/HER2+ подтипе, а при нелюминальном/HER2+ подтипе pCR был зарегистрирован

Aim. To determine the most informative method of radiodiagnosis and the capabilities of a neural network in assessing the response to neoadjuvant treatment of the most aggressive molecular subtypes of breast cancer by comparing it with pathomorphological data.

Material and Methods. The material for the study was medical documentation data (medical histories and outpatient records) of 336 breast cancer patients who underwent examination and treatment at the State Autonomous Health Care Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Oncology Centre», (Yekaterinburg) in 2021–2022; the average age of the patients was 57.6 (± 10.3) years. The trial enrolled patients with operable and locally advanced tumors (cT1N1, cT2N1, cT2-3N0-1) of various IHC subtypes who required neoadjuvant chemotherapy (NACT) to reduce tumor mass. Response to drug therapy was assessed using RECIST 1.1 criteria. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Histological specimens were examined before and after surgery to determine residual tumor or pathological complete response (pCR). All patients underwent mammography, ultrasound, MRI and NS imaging data were analyzed. A comparison of radiographic (rCR) and pathological (pCR) tumor response was presented.

Results. Breast tumor regression according to histological examination (pCR) was detected in 34.5 % (n = 116) of cases. A complete tumor response to NAC was achieved in 44.8 % of cases (n = 52) in the luminal B/HER2+ subtype, while in the non-luminal/HER2+ subtype only 37.9 % (n = 44) of women had a pCR. In triple-negative breast

лишь у 37,9 % (n = 44) женщин. При тройном негативном РМЖ в 17,2 % (n = 20) случаев гистологически опухоль не определялась. Полный регресс, по данным лучевых методов исследования (rCR), был определен при маммографии в 28,6 % (n = 96) случаев, при УЗИ — у 29,8 % (n = 100), при МРТ в 32,1 % (n = 108), нейронная сеть определила полный регресс опухоли в 23,8 % случаев (n = 80). Наибольшую чувствительность в определении резидуальной опухоли продемонстрировала МРТ (80,0–83,3 %) в зависимости от молекулярного подтипа. Нейронная сеть продемонстрировала свою эффективность, сравнимую с маммографией по показателям чувствительности 69,2–72,0 % в зависимости от биологической характеристики опухоли, и специфичности на уровне 60,0–62,2 %.

Заключение. Была доказана высокая эффективность лучевых методов при мультимодальной диагностике в оценке и прогнозировании ответа опухоли на неоадьювантную химиотерапию. Обученная нейросетевая модель продемонстрировала способность выявлять остаточную опухоль на уровне маммографического исследования.

Ключевые слова: рак молочной железы; полный патоморфологический ответ опухоли (pCR); рентгенологический ответ (rCB); молекулярные подтипы; нейронная сеть

Для цитирования: Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В., Магдалянова М.И., Петкау В.В. Эффективность методов лучевой диагностики и нейронных сетей в оценке ответа рака молочной железы на неоадьювантное лечение агрессивных молекулярных подтипов. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 506-515. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-506-515

✉ Контакты: Шевченко Светлана Анатольевна, sv_maxson@mail.ru

Введение

В структуре онкологической заболеваемости женского населения рак молочной железы (РМЖ) в мире и в России занимает первое место. В 2022 г. в России было выявлено 76 520 женщин с РМЖ [1]. В Свердловской области в 2022 г. зарегистрировано 2 509 новых случаев РМЖ у женщин, что на 11 % больше, чем в 2021 г. Средний возраст заболевших составил 63 года. В настоящее время развивается новое направление междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий — радиогеномика РМЖ, которая позволяет приблизиться к пониманию механизма развития опухолей [2]. В результате меняются акценты лекарственного и хирургического лечения. Примерно половина впервые выявленных больных РМЖ (52 %) подлежит неоадьювантной химиотерапии НАХТ [3].

Предоперационное лечение проводят с целью снижения стадии заболевания и выполнения органосохраняющих операций [4].

По данным В.Ф. Семиглазова и соавт. (2019), при патоморфологическом исследовании операционного материала после НАХТ у 60 % пациентов остаточная инвазивная опухоль не выявляется, особенно при трижды негативном (ТН) и HER2+ (нелюминальном) РМЖ.

Вместе с тем, по данным В.О. Смирновой и соавт. (2020), при полном клиническом ответе

cancer, only 17.2 % (n = 20) of cases had no histological evidence of the tumor. Complete regression according to radiological research methods (rCR) was detected by mammography in 28.6 % (n = 96 people), by ultrasound in 29.8 % (n = 100 people), by MRI in 32.1 % (n = 108 people), the neural network detected complete tumor regression in 23.8 % of cases (n = 80). MRI demonstrated the highest sensitivity in detecting residual tumor (80.0–83.3 %), depending on the molecular subtype.

The neural network has proven to be comparable to mammography in terms of sensitivity of 69.2–72.0 %, depending on the biological characteristics of the tumour, and specificity of 60.0–62.2 %.

Conclusion. The high effectiveness of radiation methods in multimodal diagnostics in assessing and predicting tumor response to NAC has been proven. The trained neural network model has demonstrated the ability to detect residual tumor at the mammographic level.

Keywords: breast cancer; pathologic complete response (pCR) of the tumor; radiological response (rCB); molecular subtype; neural network

For Citation: Svetlana A. Shevchenko, Nadezhda I. Rozhkova Aleksandr V. Dorofeev, Margarita I. Magdsalyanova, Vladislav V. Petkau. Efficacy of radiodiagnostic and neural network networks in assessing breast cancer response to neo-adjuvant treatment of aggressive molecular subtypes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 506-515. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-506-515

опухоли (cCR) в 40–60 % случаев в послеоперационных гистологических образцах ткани выявляется остаточная инвазивная или неинвазивная опухоль (DCIS).

Важно отметить, что по данным Gunter von Minckwitz et al. (2011), при люминальных формах РМЖ, в частности при люминальном В/HER2+ подтипе, клинический (cCR) и патоморфологический (pCR) ответы могут не совпадать [5].

Кроме того, по мнению J.F. De Los Santos (2013), отсутствие рентгенологических данных за остаточную опухоль наблюдается только у 20 % пациентов, хотя при послеоперационном гистологическом исследовании полный ответ наблюдается в 50–60 % случаев, чаще это происходит при тройном негативном и HER2-позитивном РМЖ [6].

С другой стороны, почти у 1/5 пациентов, имеющих остаточную опухоль (rCB), на самом деле при гистологическом исследовании определяется полный патоморфологический ответ (pCR) [7].

Именно поэтому все больший интерес вызывают объективные методы лучевой визуализации, позволяющие определить полный регресс опухоли после НАХТ. Критерием положительного эффекта является уменьшение размеров опухоли и регресс метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ). Оценка производится по критериям RECIST 1.1 [8].

В настоящее время нет ни одного метода лучевой визуализации молочной железы и подмышечной области, эффективность которого была бы сравнима с точностью патоморфологического ответа, т. е. данные rCR и pCR совпадали бы в большинстве случаев [9].

Полный патоморфологический ответ (pCR) является «суррогатным» маркером улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости [10].

В настоящее время существует более 10 систем и классификаций для морфологической оценки резидуальной опухоли. Критерии оценки лечебного патоморфоза в каждой из них различны [11]. В рекомендациях FDA по использованию pCR полный патоморфоз определяется как $ypT0/is\ ypN0$, что основывается на данных исследования P. Cortaza (2014) [12].

Для количественного прогнозирования pCR с помощью различных методов визуализации (маммографии, УЗИ, МРТ) применяются такие статистические параметры как частота ложноотрицательных ответов (FNR), отрицательная прогностическая ценность (NPV) и положительная прогностическая ценность (PPV).

Вместе с тем, показатель точности вариативен между отдельными методами визуализации молочной железы и подмышечной области, т. к. в настоящее время не существует оптимального для этой цели метода. Порой сложно отличить участки фиброза и остаточную фрагментированную опухоль при регрессе или изменении плотности инвазивного компонента РМЖ.

По данным J. Park и соавт. (2018) маммография, УЗИ и даже контрастные методы лучевой визуализации не могут адекватно предсказать полный ответ опухоли (pCR — $ypT0$), следовательно, не могут заменить гистологическое послеоперационное исследование [13].

В настоящем исследовании наряду с традиционными методами визуализации (маммография, УЗИ и МРТ) представлен анализ работы нейросети для оценки возможности более точного выявления остаточной опухоли (или ее отсутствия). В современной литературе подобных работ мы не нашли.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты) 342 пациентки с РМЖ, проходившие обследование и лечение на базе ГАУЗ СО СООД (г. Екатеринбург) в 2021–2022 гг. Среди больных преобладали женщины старше 50 лет (76,2 %), средний возраст составил 57,6 ($\pm 10,3$) с операбельными и местнораспространенными опухолями (cT1N1, cT2N1,

cT2-3N0-1) различных иммуногистохимических подтипов, нуждающимися в неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с целью уменьшения опухолевой массы. Ответ на лекарственную терапию оценивался на основе критериев RECIST 1.1. Были исследованы гистологические препараты до и после хирургического лечения с определением резидуальной опухоли или полного патоморфологического ответа (pCR).

Критериями включения были пациентки, получившие НАХТ в полном объеме по поводу РМЖ с HER2 + амплификацией нелюминального и люминального В подтипов, а также ТН РМЖ любой стадии (Т), кроме IV.

Пациентки с прогрессированием ($n = 5$) и местным рецидивом ($n = 1$) после радикальной резекции по поводу РМЖ были исключены из исследования. Таким образом, были проанализированы данные 336 чел.

Для морфологической верификации всем пациентам до проведения НАХТ выполнялись трепан-биопсия под местной анестезией 1 % раствором лидокаина иглами калибром 14-16G. Исследовались основные биологические маркеры, такие как индекс пролиферативной активности Ki-67, экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER, PR), экспрессия HER2, определялась степень злокачественности (G). Также оценивался статус ЛУ (N), проводился анализ на мутацию BRCA1 и BRCA2 методом ПЦР и NGS (секвенирование всех кодирующих областей генов BRCA1 и BRCA2).

Все пациенты проходили системное лечение с использованием химиотерапии, включавшей агенты таксанового ряда (49,0 % больных), антрациклинового (12,4 % больных) или их комбинацию (30,6 % больных). У пациентов с люминальным и нелюминальным HER2+ позитивным подтипом РМЖ в схему лекарственной терапии были включены таргетные препараты — моноклональные антитела (трастузумаб + пертузумаб) в комбинации с таксанами (доцетаксел, 12 нед.), продолжительностью от 4 до 8 курсов до проведения хирургического этапа лечения. Для НАХТ ТН РМЖ применялись схемы, включающие антрациклины, таксаны, эрибулин и препараты платины (карбоплатин). Послеоперационное таргетное лечение получили все 200 пациенток с HER2+ молекулярным подтипом и 92 женщины (27,4 %), у которых НАХТ состояла из 4 курсов, и после операции в адьювантном режиме лекарственное лечение было продолжено.

Важно отметить, что полный патоморфологический регресс опухоли при экспрессии HER2 был достигнут у 42,0 % пациентов при условии проведения таргетной неоадьювантной терапии, тогда как лишь в 24,0 % случаев резидуальная опухоль не определялась при использовании

стандартной комбинации с доцетакселом и трастузумабом.

Пациенты с полным ответом pCR по операционному материалу молочной железы, но с наличием метастазов в регионарных ЛУ при биопсии СЛУ, были расценены как пациенты с RCB 1 гистологическим ответом.

По стадиям пациентки распределялись следующим образом: I стадия была выявлена у 14,2 %, II стадия РМЖ — у 67,8 %, III стадия — у 17,9 %. Билатеральное синхронное поражение молочных желез отмечено у 5,6 % женщин, мультицентрическое — у 4,8 % пациентов. Размеры опухолевого узла варьировали от 15 до 45 мм. Пациенты с различными иммуногистохимическими подтипами в нашем исследовании были распределены следующим образом: группы люминального/ и нелюминального /HER2 + подтипов включали по 100 женщин (30,0 %), группа ТН РМЖ — 136 чел. (40,0 %).

Наряду с оценкой биологических подтипов опухоли, оценивалось наличие генетических мутаций в генах BRCA1, 2, которые определялись у 17,8 % (n = 60) женщин, преимущественно с ТН подтипом 53,0 % (n = 32) чел.

Для статистической обработки результатов применяли методы описательной статистики. Порог статистической значимости был равен 0,05 (p < 0,05). Результаты абсолютных количественных параметров выражены в процентах.

Для оценки эффективности методов лучевой диагностики использован пакет прикладных программ Microsoft Excel, MedCalc, Jamovi (версия 2.3.22).

В комплекс методов диагностики были включены маммография с функцией томосинтеза, мультипараметрическое УЗИ (исследование жесткости опухоли соно-эластографией сдвиговой волны), мультипараметрическое МРТ с оценкой динамики накопления парамагнетика, степени изменения диффузии и морфологических данных (форма, размеры, контуры) опухолевого узла. Также было проведено ретроспективное исследование работы нейронной сети (НС) в оценке данных визуализации до и после проведения НАХТ и анализ эффективности методов лучевой диагностики в определении ответа опухоли на лечение.

Сегментационная НС была разработана для описания маммографических, ультразвуковых и МРТ изображений молочных желез. Обучение проводилось по статистически значимым признакам РМЖ (p < 0,05), таким как оценка контуров, наличие микрокальцинатов при маммографическом исследовании, пространственная ориентация очага, данные соно-эластографии и васкуляризации опухоли при УЗИ, наличие центрального некроза опухоли, типы кривой накопления парамагнетика и измеряемый коэффициент диффузии при МРТ.

Таблица 1. Общая клинико-морфологическая характеристика больных
Table 1. General clinical and morphological characteristics of the patients

Количество пациентов	n	336
Возраст (лет)	Минимальный (min)	28
	Максимальный (max)	82
	Средний ± стандартное отклонение (mean±SD)	57,6 ± 10,3
Молекулярно-биологический подтип	Люминальный В/HER2+	100 (29,8 %)
	Нелюминальный/HER2+	100 (29,8 %)
	Тройной негативный	136 (40,4 %)
Лечение лекарственное	Анти-HER2 (адьювантное)	200 (59,5 %)
	Неполный курс ХТ	92 (27 %)
	Полный ХТ	244 (72,6 %)
	Двойная блокада (неадьювантное)	150 (44,6 %)
Хирургическое лечение	Мастэктомия	156 (46,4 %)
	Радикальная резекция	180 (53,6 %)
Ki-67	< 30	44 (13,1 %)
	> 30	292 (86,9 %)
Грейд (G)	II	160 (47,6 %)
	III	176 (52,4 %)
RCB	0	116 (34,5 %)
	1	60 (17,9 %)
	2	100 (29,7 %)
	3	60 (17,9 %)

Полученные результаты сравнивали с данными эффективности этих методов.

Классификационная НС анализировала наиболее статистически значимые параметры, оказывающие влияние на ответ опухоли на НАХТ.

Результаты

Общие данные, используемые в исследовании, приведены в табл. 1.

При исследовании индекса корреляции полных ответов (сCR) и полных патоморфологических ответов (pCR), по данным МРТ, этот показатель равнялся 0,79, по данным УЗИ — 0,75, маммографии — 0,73, НС — 0,72.

Маммография с функцией томосинтеза в оценке опухолевого узла после НАХТ. Микрокальцинаты при маммографии были выявлены у 68 из 336 пациентов (20,2 %). Зона микрокальцинатов, являющаяся фоном опухолевой массы, не уменьшилась ни в одном случае наблюдения, хотя при наличии микрокальцинатов в опухолевом узле в 58,0 % случаев имела положительная динамика вплоть до полного регресса после проведения НАХТ.

Анализ информативности маммографии представлен в табл. 2.

ROC-анализ свидетельствует о достаточной информативности метода и позволяет использовать маммографию для оценки ответа опухоли на НАХТ.

Мультипараметрическое УЗИ в оценке динамики характеристик опухолевого узла на НАХТ. УЗИ достаточно точно определяло динамику изменения размера опухоли как в процессе лекарственной терапии (после 4–6 курсов), так и после ее завершения. Оценивались такие показатели, как эластотип опухоли, ее кровоснабжение. До начала химиотерапии у большинства женщин (93,8 %) наблюдался четвертый и пятый эластотипы, третий — у 6,2 %. В процессе динамического наблюдения значительно снижалась жесткость опухоли и к окончанию курсов химиотерапии уже в 78,4 % случаев был выявлен второй и третий эластотипы ($p < 0,001$).

Кровоснабжение опухоли больше зависело от молекулярного подтипа и в большей степени снижалось при проведении НАХТ у больных люминальным и нелюминальным /HER2+ подтипами.

У 75,0 % больных уже после проведения 4-х курсов сосуды в опухоли не выявлялись, а при завершении лекарственного лечения у 96,0 %

Таблица 2. Эффективность маммографии в оценке ответа опухоли на НАХТ
Table 2. Efficacy of mammography in assessing tumor response to NACT

Маммография					
Параметр		Молекулярный подтип			Без учета молекулярного подтипа
		LUM+HER2+	HER2+	TNC+	
Чувствительность	Se,%	69,2	72,7	73,0	71,7
Специфичность	Sp,%	58,3	64,3	65,5	62,7
Площадь под ROC	AUC	0,72	0,74	0,77	0,74
Точность	Accuracy, %	64,0	68,0	67,6	66,5
Прогностическая ценность положительного результата	PPV, %	64,3	61,5	28,6	51,5
Прогностическая ценность отрицательного результата	PNV, %	63,6	75,0	95,0	77,9

Таблица 3. Эффективность УЗИ в оценке ответа опухоли на НАХТ
Table 3. Efficacy of ultrasound in assessing tumor response to NACT

УЗИ					
Параметр		Молекулярный подтип			Без учета молекулярного подтипа
		LUM+HER2+	HER2+	TNC	
Чувствительность	Se,%	76,9	81,8	80,0	79,6
Специфичность	Sp,%	75,0	71,4	69,0	71,8
Площадь под ROC	AUC	0,84	0,78	0,84	0,84
Точность	Accuracy, %	76,0	76,0	70,6	74,2
Прогностическая ценность положительного результата	PPV, %	76,9	69,2	30,8	59,4
Прогностическая ценность отрицательного результата	PNV, %	75,0	83,3	95,2	85,4

женщин зона резидуальной опухоли была аваскулярной. Снижение кровоснабжения при ТН подтипе происходило медленней и только к окончанию химиотерапии у 65,0 % пациенток кровотоков в опухолевом узле не определялся.

Анализ данных представлен в табл. 3.

УЗИ при определении метастатических ЛУ до проводимого лечения определило поражение в 59,5 % случаев (n = 200), в отличие от данных гистологического исследования, когда метастатические ЛУ определялись лишь у 52,3 % обследованных (n = 176) человек.

После окончания лекарственного лечения по гистологическим данным метастазы в ЛУ были выявлены в 15,4 % (n = 52) случаев, при этом проводилась аксиллярная лимфодиссекция остальным женщинам (85,6 %, n = 284) была проведена биопсия СЛУ.

После НАХТ, по данным УЗИ, метастазы были выявлены у 18,5 % (n = 62) пациенток, тогда как, по данным послеоперационного гистологического материала, этот диагноз подтвержден не был.

Точность УЗИ в оценке метастатического поражения ЛУ составила 88,2 %.

Магнитно-резонансная томография в оценке опухолевого узла после НАХТ. МРТ в 100 % слу-

чаев продемонстрировала опухолевую массу или немассовое усиление при первичной диагностике. После завершения химиотерапии остаточная опухоль в виде узла была обнаружена у 136 больных (40,4 %), в сочетании с немассовым усилением — в 60 (17,8 %) случаев. Полный ответ на НАХТ, по данным МРТ, был получен у 200 чел. (59,0 %).

Совпадение размеров резидуальной опухоли, по патоморфологическим данным и МРТ, зарегистрировано в 74,0 % случаев.

Кинетические кривые до проведения лечения чаще были 2 типа у 82,0 % пациентов, после завершения НАХТ в 75,0 % случаев наблюдали 1 тип кинетической кривой в остаточной опухоли. При первичной диагностике опухолевые массы демонстрировали ограничение диффузии (измеряемый коэффициент диффузии был определен в диапазоне 0,74–0,92 × 10⁻³ мм²/с) в 64,0 % случаев, после завершения всех курсов химиотерапии ограничение диффузии в остаточной опухоли не наблюдалось.

Центральный некроз в опухолевом узле был выявлен лишь при ТН РМЖ в 26,7 % (n = 15) случаев.

Обобщенные данные об эффективности МРТ приведены в табл. 4.

Таблица 4. Эффективность МРТ в оценке ответа опухоли на НАХТ
Table 4. Efficacy of MRI in assessing tumor response to NACT

МРТ					
Параметр		Молекулярный подтип			Без учета молекулярного подтипа
		LUM+HER2+	HER2+	TNC	
Чувствительность	Se, %	84,6	90,9	80,0	85,2
Специфичность	Sp, %	83,3	71,4	75,9	79,6
Площадь под ROC	AUC	0,89	0,78	0,85	0,84
Точность	Accuracy, %	84,0	80,0	76,5	80,2
Прогностическая ценность положительного результата	PPV, %	84,6	71,4	36,4	64,1
Прогностическая ценность отрицательного результата	PNV, %	83,3	90,9	95,7	90,0

Таблица 5. Эффективность НС в оценке ответа опухоли на НАХТ
Table 5. Efficiency of the neural network in assessing tumor response to NACT

НС					
Параметр		Молекулярный подтип			Без учета молекулярного подтипа
		LUM+HER2+	HER2+	TNC	
Чувствительность	Se, %	72,0	71,6	69,2	70,9
Специфичность	Sp, %	60,0	62,1	62,6	61,6
Площадь под ROC	AUC	0,65	0,67	0,76	0,69
Точность	Accuracy, %	62,5	68,0	66,8	65,8
Прогностическая ценность положительного результата	PPV, %	69,2	60,8	35,0	57,4
Прогностическая ценность отрицательного результата	PNV, %	63,5	69,7	89,5	74,5

Также по данным МРТ, оценивались характеристики регионарных лимфатических узлов в процессе НАХТ. До проведения лекарственной терапии, по данным МРТ, у 52,3 % (n = 176) женщин определялись метастатические ЛУ, что совпало с гистологическими данными. После проведенной НАХТ МРТ продемонстрировала следующие результаты: у 2-х женщин (3,8 %) были выявлены ложноположительные результаты, у 4-х женщин (7,6 %) — результаты диагностики были ложно-отрицательными. Точность МРТ в оценке метастатического поражения ЛУ составила 91,8 %.

Сверточная НС в оценке ответа опухоли на НАХТ. В настоящем исследовании использовались сегментационная НС с архитектурой HRNet v2 для анализа изображений, полученных лучевыми методами, и классификационная архитектура с алгоритмом GradientBoostingClassifier для анализа параметрических данных.

Обучение сегментационной НС проводилось на гистологически подтвержденных данных мультимодальной лучевой визуализации, валидация и тестирование применялись для проверки качества НС во время обучения. На валидационных и тестовых исследованиях модель обучения не проходила. Разметка изображений осуществлялась группой рентгенологов со стажем работы 5 лет и более во главе с экспертом по мультимодальной диагностике.

Процесс обучения классификационной НС проводился по сценарию кросс-валидации StratifiedKFold путем 5-кратной перекрестной проверки.

В настоящем исследовании была применена обученная НС для самостоятельной оценки первоначально определяемой и резидуальной опухоли после проведения НАХТ (табл. 5).

Изучалась роль НС в определении метастатических ЛУ. При этом до лечения поражение в ЛУ было зарегистрировано у 67,8 % (n = 228) женщин, что соответствовало ложно-положительной диагностике в 23,8 % (n = 42) случаев, после проведенного лечения число ложноположительных ответов снизилось до 13,8 % (n = 28) чел. Точность в определении изменений в лимфоузлах с помощью НС составила 91,2 %, AUC составила 0,87.

Таким образом, НС и маммография продемонстрировали меньшую точность в определении остаточной опухоли, чем другие методы визуализации.

Обсуждение

Оценка остаточной опухоли после НАХТ является затруднительной, т. к. зачастую невозможно отличить зоны фиброза, фрагментированные

участки неинвазивной опухоли и сохраняющейся карциномы *in situ*. Это происходит в связи с изменением плотности опухолевой ткани. Так, по данным J.D. Keune (2010), R. Croshaw и соавт. (2011), В. Schaefgen (2015) вероятность совпадения rCB и pCR составила 80 % [14, 15].

Регресс первичной опухоли был достигнут в 34,5 % (n = 116) случаях, тогда как у трех пациентов (3,6 %) были выявлены метастазы в регионарные ЛУ, что не соответствовало pCR. В исследовании De Los Santos и соавт. [2013] было показано, что только у 24 % пациентов был достигнут rCR и pCR. По нашим данным, при маммографии полный регресс был выявлен в 13,8 %, при УЗИ — в 20,6 %, при МРТ — в 34,4 %, НС не определила резидуальную опухоль в 17,2 % случаев.

При оценке влияния показателей Grade и KI-67 на ответ опухоли при проведении НАХТ статистически значимого результата получено не было (p = 0,199; p = 0,624 соответственно), что совпадает с данными литературы. Однако статистически достоверным является изменение оценки полиморфизма опухолевых клеток в 46,67 % случаев (p < 0,005) [16].

Интересным представляется оценка влияния НАХТ на микрокальцинаты. В этом вопросе нет единого мнения. Количество микрокальцинатов может увеличиваться, уменьшаться или оставаться стабильными на фоне НАХТ [17]. D. Fadul и соавт. (2004) указывают, что при отсутствии данных об остаточной инвазивной карциноме и наличии только микрокальцинатов, возможно проводить мониторинг этих зон с последующей биопсией подозрительных участков в молочной железе [18]. По нашим данным, микрокальцинаты при маммографии были выявлены у 68 из 336 пациентов (20,2 %), но ни в одном случае мы не наблюдали уменьшения их количества, хотя в 58,0 % имелась положительная динамика вплоть до полного регресса узлового компонента после НАХТ.

Наибольшую точность в оценке эффекта НАХТ маммография продемонстрировала при нелюминальном HER2+ и ТН РМЖ (67,6 и 68,0 % соответственно). При люминальном В/HER2+ подтипе точность равнялась 64,0 %, что совпало с литературными данными [19].

Точность МРТ при оценке остаточной опухоли после НАХТ варьировала в зависимости от ее иммуногистохимического подтипа. Самая высокая точность МРТ зарегистрирована при люминальном / HER2 + РМЖ 84,0 %, при ТН и нелюминальном/HER2+ РМЖ составила 76,5 % и 80,0 % соответственно. Вместе с тем, из исследования JH Chen и соавт. (2008) следует, что самая высокая точность МРТ наблюдается при нелюминальном HER2+ РМЖ и ТН РМЖ, а са-

мая низкая — при люминальных опухолях [20]. Возможно, это связано с малым размером выборки авторов.

В мета-анализ, проведенный Marinovich и соавт. (2013), было включено 44 исследования, анализировался результат МРТ и других методов контрастной визуализации для оценки резидуальной опухоли после НАХТ. Исследования выявили высокую чувствительность (точное обнаружение остаточной опухоли) и неоднородность в оценках специфичности (правильная идентификация pCR). В результате было показано, что МРТ способна дифференцировать наличие остаточной опухоли (AUC/площадь под кривой 0,88). По нашим данным, этот показатель незначительно отличался и составил 0,84. МРТ имеет ограничения в обнаружении рассеянных микроскопических фокусов опухоли после НАХТ, что совпадает с данными M. Morrow и соавт. (2011) [21].

При анализе эффективности УЗИ в определении изменения кровотока в опухоли на фоне НАХТ, мы получили точность в 76,0 %, это практически совпадает с данными R. Croshaw и соавт. (2011).

Показатель NPV был самым высоким у пациентов с нелюминальным / HER2+ и ТН РМЖ, но только в пределах 60,0 %.

В настоящей работе установлено, что высокую отрицательную прогностическую ценность имеют все методы лучевой цифровой диагностики, включая НС при тройном негативном РМЖ (95,0 %). Низким показатель NPV наблюдался при гормонозависимом /HER2+ подтипе и составил 69,0 % (данные маммографии и НС). Это указывают на то, что среди пациентов, достигших полного рентгенологического ответа, положительный статус гормональных рецепторов и низкая степень злокачественности опухоли чаще связаны с наличием остаточной карциномы.

Как показали Nieken и соавт. (2013), УЗИ является наиболее чувствительным методом для выявления урN-метастатического РМЖ после НАХТ (чувствительность 70,0 %), по сравнению МРТ (61,0 %) [22], что не противоречит данным нашего исследования.

В сообщении Javid и соавт. [2010] указывалось, что после лекарственного лечения чувствительность и специфичность МРТ для выявления резидуальных метастазов в подмышечных ЛУ равнялись 85,7 % и 89,0 % соответственно. В то время как положительная прогностическая ценность была 92,0 %, а показатель NPV составил 80,9 %. Точность МРТ не достаточна, чтобы исключить проведение биопсии СЛУ или подмышечной диссекции при наличии резидуального пораженного ЛУ [23].

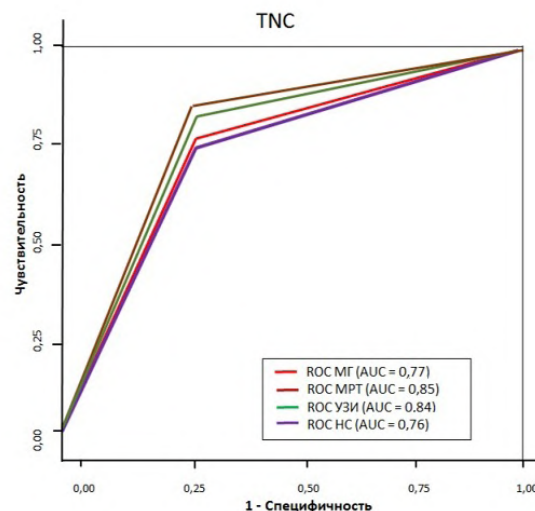
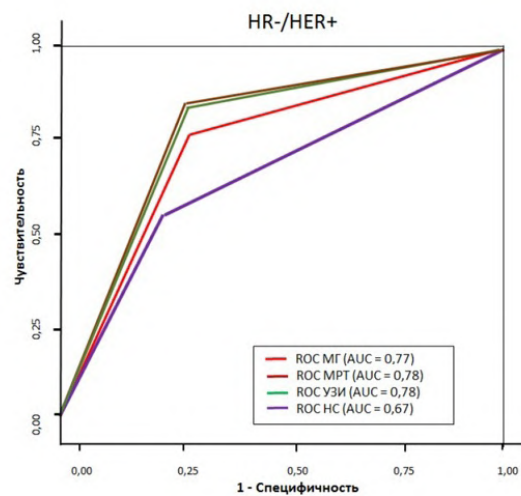
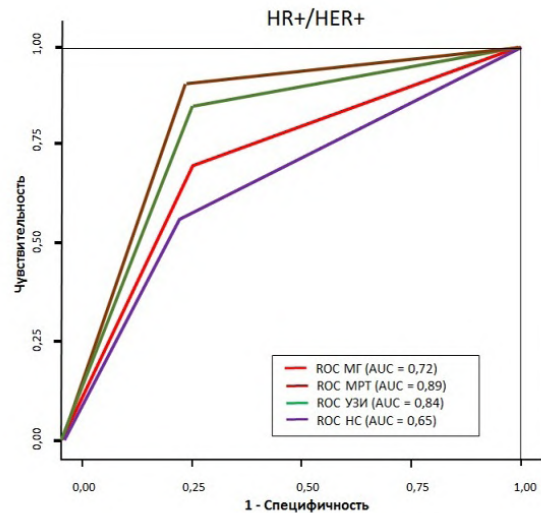


Рисунок. Эффективность методов лучевой диагностики и нейросети в определении остаточной опухоли после проведения НАХТ при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ (при люминальном/HER2+ (а); при нелюминальном/HER2+(б); при ТН (в))

Figure. Efficacy of radiation diagnostic methods and neural networks in detecting the residual tumor after NACT in various molecular biological subtypes of breast cancer (luminal/HER2+ (a); non-luminal/HER2+ (b); TN (c))

В зависимости от иммуногистохимического подтипа чувствительность и специфичность были высокими при всех методах лучевой диагностики, включая НС при люминальном В/HER 2+ РМЖ, и составили 92,0 и 87,0 % соответственно. Аналогичные данные были получены при ТН подтипе, за исключением НС, была выявлена чувствительность 90,2–85,4 %, более разнородные данные получены при нелюминальном/HER2+ РМЖ: от 85,2 % по данным УЗИ до 60,2–66,4 % при МРТ и анализе данных НС (рисунок).

По данным Roberto Lo Gullo и соавт. (2020), был изучен потенциал машинного обучения с помощью мультипараметрической МРТ для раннего прогнозирования патологического полного ответа (rCB) на НАХТ и исходов выживания у больных РМЖ. В исследовании указана площадь под кривой (AUC) для НС равная 0,86 [24]. По данным нашего исследования, НС продемонстрировала AUC 0,76 для тройного негативного РМЖ, а для люминального и нелюминального /HER 2+ подтипа более низкие показатели — 0,65–0,67, при этом НС обучалась, по данным маммографии, УЗИ и МРТ.

При изучении роли машинного обучения в оценке определения статуса ЛУ после проведения НАХТ мы получили площадь под кривой равной 0,87, что сопоставимо с данными литературы и может указывать на достаточно высокую точность в предсказании инверсии ЛУ при проведении НАХТ [25].

В целом анализ данных литературы показал, что работа НС не изучалась в многофакторном аспекте прогнозирования ответа опухоли в зависимости от молекулярного подтипа на НАХТ.

Заключение

Настоящее исследование показало высокую эффективность лучевых методов получения изображений при мультимодальной диагностике для оценки и прогнозирования ответа опухоли на НАХТ.

Обученная нейросетевая модель продемонстрировала способность выявлять остаточную опухоль на уровне маммографического исследования.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом, протокол № 15 от 11 декабря 2023 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Шевченко С.А. — обзор публикаций по теме, написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Рожкова Н.И. — научное редактирование рукописи;

Дорофеев А.В. — разработка дизайна исследования;

Магдалянова М.И. — получение данных для анализа.

Петкау В.В. — научное редактирование рукописи в направлении химиотерапия.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Shevchenko S.A. — reviewed publications on the topic, wrote the text of the manuscript, collected data for analysis, analyzed the received data;

Rozhkova N.I. — carried out scientific editing of the manuscript;

Dorofeev A.V. — developed the study design;

Magdalyanova M.I. — collected data for analysis;

Petkau V.V. — performed scientific editing of the manuscript in the field of chemotherapy.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023: 239. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Research Institute - a branch of FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia. 2023: 239. (in Rus)].
- Рожкова Н.И., Боженко В.К., Бурдина И.И., et al. Радиогеномика рака молочной железы - новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярнобиологических технологий (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2020; 21-29. [Rozhkova N.I., Bozhenko V.K., Burdina I.I., et al. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review). *Medical Alphabet*. 2020; 21-29/ (In Rus)].
- Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы: клинико-биологическое обоснование. Под ред. В.Ф. Семиглазова. Москва: СИМК. 2017: 272.-ISBN: 978-5-91894-059-4. [Semiglazov V.F. Treatment of breast cancer: clinical and biological basis. Ed. by V.F. Semiglazov. Moscow: SIMK. 2017: 272.-ISBN: 978-5-91894-059-4. (In Rus)].

4. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Дашян Г.А., et al. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018; 3: 289-297. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Dashyan G.A., et al. Clinical and biological model for evaluating the effectiveness of systemic treatment of breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 3: 289-297. (in Rus)].
5. von Minckwitz G., Untch M., Nüesch E., et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125(1): 145-56.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1228-x>.
6. De Los Santos J.F., Cantor A., Amos K.D., et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer*. 2013; 119(10): 1776-83.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.27995>.
7. World Health Organization (1979) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva. World Health Organization. 2012; 45. (18 June 2023) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>.
8. Feinberg B.A., Zettler M.E., Klink A.J., et al. Comparison of solid tumor treatment response observed in clinical practice with response reported in clinical trials. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(2): e2036741.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen>.
9. Fournier L., de Geus-Oei L.F., Regge D., et al. Twenty years on: RECIST as a biomarker of response in solid tumours an EORTC imaging group - ESOI joint paper. *Front Oncol*. 2022; 11: 800547.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.800547>.
10. Houssami N., Macaskill P., von Minckwitz G., et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012; 48(18): 3342-54.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.023>.
11. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S., et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003; 12(5): 320-7.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00106-1).
12. Cortazar P., Geyer C.E. Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(5): 1441-6.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4404-8>.
13. Park J., Chae E.Y., Cha J.H., et al. Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*. 2018; 108: 261-268.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.09.032>.
14. Keune J.D., Jeffe D.B., Schootman M., et al. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg*. 2010; 199(4): 477-84.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.03.012>.
15. Schaeffgen B., Mati M., Sinn H.P., et al. Can routine imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer predict pathologic complete response? *Ann Surg Oncol*. 2015.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4918-0>.
16. Croshaw R., Shapiro-Wright H., Svensson E., et al. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(11): 3160-3.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1919-5>.
17. Adrada B.E., Huo L., Lane D.L., et al. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(4): 1111-7.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4113-8>.
18. Fadul D., Rapelyea J., Schwartz A.M., Brem R.F. Development of malignant breast microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast J*. 2004; 10(2): 141-5.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1075-122x.2004.21365.x>.
19. Pusztai L., Foldi J., Dhawan A., et al. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *Lancet Oncol*. 2019; 20(7): e390-e396.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30158-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30158-5).
20. Chen J.H., Feig B., Agrawal G., et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2008; 112(1): 17-26.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23130>.
21. Morrow M., Waters J., Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011; 378(9805): 1804-11.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61350-0).
22. Hieken T.J., Boughey J.C., Jones K.N., et al. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(10): 3199-204.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3118-z>.
23. Javid S., Segara D., Lotfi P., et al. Can breast MRI predict axillary lymph node metastasis in women undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(7): 1841-6.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0934-2>.
24. Lo Gullo R., Eskreis-Winkler S., Morris E.A., Pinker K. Machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast*. 2020; 49: 115-122.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.11.009>.
25. Tahmassebi A., Wengert G.J., Helbich T.H., et al. Impact of machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy and survival outcomes in breast cancer patients. *Invest Radiol*. 2019; 54(2): 110-117.-DOI: <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000518>.

Поступила в редакцию / Received / 05.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 07.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Светлана Анатольевна Шевченко / Svetlana A. Shevchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-9500>.
 Надежда Ивановна Рожкова / Nadezhda I. Rozhkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>,
 SPIN-код: 8478-18-40.
 Александр Владимирович Дорофеев / Aleksandr V. Dorofeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4610-2120>.
 Маргарита Ивановна Магдалянова / Margarita I. Magdalyanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-2775>.
 Владислав Владимирович Петкау / Vladislav V. Petkau / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>,
 SPIN-код: 6811-8136, Author ID: 763872.





© П.В. Криворотко¹, Т.Т. Табагуа¹, С.Н. Новиков¹, Н.С. Амиров¹,
В.Е. Левченко¹, Р.С. Песоцкий¹, В.В. Мортада¹, А.С. Емельянов¹, Е.К. Жильцова¹,
В.В. Семиглазов^{1,2}, П.И. Крживицкий¹, А.С. Артемьева¹, Р.В. Донских¹, В.Ф. Семиглазов¹

Оценка безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов раком молочной железы с клинически не пораженными подмышечными лимфоузлами. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Petr V. Krivorotko¹, Tengiz T. Tabagua¹, Sergei N. Novikov¹, Nikolay S. Amirov¹,
Valerii E. Levchenko¹, Roman S. Pesotskiy¹, Victoria V. Mortada², Aleksander S. Emelyanov¹,
Elena K. Zhiltsova¹, Vladislav V. Semiglazov^{1,2}, Pavel I. Krzhivitskiy¹, Anna S. Artemyeva¹,
Roman V. Donskih¹, Vladimir F. Semiglazov¹

Safety Evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Clinically Node-Negative Breast Cancer. Experience of N.N. Petrov NMRC of Oncology

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В данной работе представлен ретроспективный анализ применения биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) в тех группах пациентов, которые были недостаточным образом представлены в существующих клинических исследованиях. Проведён анализ безрецидивной выживаемости в группах пациентов со стадией cT3, мультицентричными формами РМЖ и пациентов, прошедших оперативный этап лечения в объёме мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом.

Цель. Оценить безопасность проведения процедуры БСЛУ у пациентов с мультицентричными опухолями, когорты пациентов с клинической стадией cT3N0M0, группы пациентов с мастэктомией и одномоментной реконструкцией эндопротезом и проанализировать выживаемость пациентов с клинической стадией cT1-3N0M0 в зависимости от биологического подтипа опухоли, у которых по результатам БСЛУ выявлены 1-2 макрометастаза, и оценить необходимость проведения интраоперационного гистологического исследования СЛУ у пациентов с cN0 статусом.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ 2 854 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство в отделении опухолей молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Процедура БСЛУ, в подавляющем большинстве случаев, проводилась с использованием радиоизотопного коллоида, меченного ^{99m}Технецием. Срочное гистологическое исследование выполнялось на основании решения оперирующего хирурга. В случае проведения срочного гистологического исследования оценка статуса лимфатических узлов (ЛУ) осуществлялась с использованием методики замороженных срезов. Среди 607 пациентов с 1–2 макрометастазами в сигнальных лимфатических узлах (СЛУ) оценивалась 5-летняя без-

Introduction. This paper presents a retrospective analysis of the use of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patient groups under-represented in existing clinical trials. Disease-free survival was analysed in the groups of patients with stage cT3, multicentric forms of cancer and patients treated by mastectomy and one-stage reconstruction with endoprosthesis.

Aim. To evaluate the safety of the SLNB procedure in patients with multicentric tumors, cohort of patients with clinical stage cT3N0M0, group of patients with mastectomy and single-stage reconstruction with endoprosthesis; to analyse the survival rate of patients with clinical stage cT1-3N0M0 depending on the biological subtype of the tumour in whom the SLNB results revealed 1-2 macrometastases; and to evaluate the necessity of intraoperative histological examination of SLN in patients with cN0 status.

Materials and Methods. We performed a retrospective analysis of 2 854 patients who underwent surgery at the Department of Breast Tumours, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology. The SLNB procedure was most commonly performed using Tc-99m sulphur colloid. Urgent histological examination was performed at the discretion of the operating surgeon. In case of urgent histological examination, LN status was assessed using the frozen section technique. In 607 patients with 1-2 macrometastases in the SLN, 5-year DFS was evaluated according to the biological subtype of the tumor. Patients with multicentric forms of BC, those who had undergone mastectomy and women with clinical stage T3 BC were allocated to separate groups. In these groups, the 5-year regional recurrence rate and 5-year DFS

рецидивная выживаемость в зависимости от биологического подтипа опухоли. В отдельные группы были выделены пациенты с мультицентричными формами РМЖ, пациенты, которым была выполнена мастэктомия с реконструкцией эндопротезом и пациенты с клинической стадией Т3. В этих группах оценивалась 5-летняя частота регионарных рецидивов и 5-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от выполненного объема хирургического вмешательства на подмышечной области.

Результаты. В группе пациентов с мультицентричными опухолями безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) составила 88,7 %, в группе без АЛД — 89,5 % [HR 0,997 (95 % CI 0,207–4,802)]. Частота аксиллярных рецидивов составила 1 (1,2 %) в группе с АЛД и 2 (2,5 %) — в группе без АЛД. У пациенток с клинической стадией cT3N0M0 БРВ в группе с АЛД составила 80,8 %, без АЛД — 82,7 % [HR 1,018 (95 % CI 0,333–3,111)]. Аксиллярные рецидивы наблюдались у 3 больных (3,9 %) в группе с АЛД и 3 (3,9 %) — без АЛД. После выполнения мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом с лимфодиссекцией БРВ составила 85,8 %, без АЛД — 90,5 % [HR 1,847 (95 % CI 0,808–4,219)]. Аксиллярные рецидивы отмечались у 3 больных (3,5 %) в группе с АЛД и 4-х (3,4 %) — в группе без АЛД. Среди пациентов с 1–2 макрометастазами в ЛУ в зависимости от биологического подтипа БРВ составила 84 % для люминального А, 81,7 % — для люминального В, 76,2 % — для HER2-позитивного и 77,8 % — для трижды негативного РМЖ ($p = 0,075$). Проанализировано 915 пациентов, которым была выполнена БСЛУ без срочного гистологического исследования. Среди них у 106 (11,6 %) и у 65 (7,1 %) пациенток выявлены 1 или 2 пораженных ЛУ, соответственно, три и более пораженных ЛУ были выявлены в 17 (1,9 %) случаях. У оставшихся 727 (79,4 %) больных, по данным послеоперационного гистологического исследования опухолевых клеток в ЛУ, не обнаружено.

Ключевые слова: рак молочной железы; аксиллярная лимфодиссекция; биопсия сигнальных лимфатических узлов; хирургическое лечение рака молочной железы

Для цитирования: Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Новиков С.Н., Амиров Н.С., Левченко В.Е., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Емельянов А.С., Жильцова Е.К., Семиглазов В.В., Крживицкий П.И., Артемьева А.С., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф. Оценка безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов раком молочной железы с клинически не пораженными подмышечными лимфоузлами. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 516-525.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525

✉ Контакты: Левченко Валерий Евгеньевич, levch.ve@gmail.com

Введение

Основным путем оттока лимфы от молочной железы являются подмышечные лимфатические узлы (ЛУ). Они же являются наиболее распространенным местом регионарного распространения опухолей молочной железы. Статус аксиллярных ЛУ является важным прогностическим фактором в лечении рака молочной железы (РМЖ) [1, 2].

Подмышечные ЛУ считались основным лимфатическим бассейном молочной железы и вторым этапом в ступенчатом распространении РМЖ. В седьмом десятилетии прошлого века V. Fisher [3, 4] и U. Veronesi [5, 6] независимо

were evaluated according to the volume of axillary surgery performed.

Results. In patients with multicentric tumors, DFS was 88.7 % in the axillary lymph node dissection (ALD) group and 89.5 % without LND [HR 0.997 (95 % CI 0.207-4.802)]. The number of axillary recurrences was 1 (1.2 %) in the ALD group and 2 (2.5 %) in the non-ALD group. In patients with clinical stage cT3N0M0, the DFS was 80.8 % in the group with ALD and 82.7 % in the group without ALD [HR 1.018 (95 % CI 0.333 to 3.111)]. Axillary recurrences were observed in 3 patients (3.9 %) in the ALD group and 3 patients (3.9 %) in the non-ALD group. After mastectomy and single-stage reconstruction with endoprosthesis, DFS was 85.8 % in the ALD group and 90.5 % without ALD [HR 1.847 (95 % CI 0.808 to 4.219)]. The number of axillary recurrences was 3 (3.5 %) in the group with ALD and 4 (3.4 %) in the group without ALD. Among patients with 1-2 macrometastases in lymph nodes, DFS by biological subtype was as follows 84 % for luminal A, 81.7 % — for luminal B, 76.2 % — for HER2-positive and 77.8 % — for triple-negative BC ($p = 0.075$). We analyzed 915 patients who underwent SLNB without urgent histological examinations. Of these, 1 or 2 affected lymph nodes were identified in 106 (11.6 %) and 65 (7.1 %) patients, respectively. 3 or more affected lymph nodes were identified in 17 (1.9 %) patients. In the remaining 727 patients (79.4 %), no tumor cells were found in the lymph nodes according to postoperative histological data.

Keywords: breast cancer; axillary lymphadenectomy; sentinel lymph node biopsy; axillary reverse mapping; breast cancer surgery

For Citation: Petr V. Krivorotko, Tengiz T. Tabagua, Sergei N. Novikov, Nikolay S. Amirov, Valerii E. Levchenko, Roman S. Pesotsky, Victoria V. Mortada, Aleksander S. Emylyanov, Elena K. Zhiltsova, Vladislav V. Semiglazov, Pavel I. Krzhivitskiy, Anna S. Artemyeva, Roman V. Donskih, Vladimir F. Semiglazov. Safety evaluation of sentinel lymph node biopsy in patients with clinically node-negative breast cancer. Experience of N.N. Petrov NMRC of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 516-525. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525

друг от друга дали начало новой, актуальной по сей день, парадигме лечения РМЖ, что привело к отказу от старой концепции, предложенной В. Холстедом [7].

Согласно новой парадигме, РМЖ является системным заболеванием с момента возникновения опухоли, в т. ч. в период времени до установления диагноза, а увеличение объема хирургического вмешательства не улучшает выживаемости пациентов. Был предложен иной подход к хирургическому лечению РМЖ, который подразумевает сохранение молочной железы и который был встречен выраженным сопротивлением медицинского сообщества того времени. Согласно этому подходу, выживаемость паци-

ентов и появление метастазов являются скорее выражением биологических характеристик опухоли и взаимоотношений между организмом и злокачественным образованием [3].

После того, как в начале 90-ых гг. А. Джулиано впервые предложил использовать биопсию сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), эта процедура была включена в стандарты и в рутинную клиническую практику в качестве метода стадирования аксиллярной области [8, 9]. Постепенно аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) была заменена БСЛУ в качестве стандарта лечения у пациентов с клинически негативными ЛУ. Основным преимуществом этого подхода является значительно более низкая частота осложнений при БСЛУ, по сравнению с АЛД [10, 11].

Крупные рандомизированные клинические исследования подтвердили безопасность стадирования аксиллярной области с использованием только БСЛУ при отсутствии опухолевых клеток в ЛУ. В 2010 г. были представлены первые результаты исследования ACOSOG Z0011, в котором изучалась роль АЛД у первично прооперированных пациентов с клинически негативными ЛУ, которым выполнялась БСЛУ и у которых, по данным гистологического исследования, были выявлены метастазы в 1–2 ЛУ. Согласно представленным результатам, выполнение АЛД не приводило к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости, по сравнению с выполнением только БСЛУ. Однако как и ранее, было показано, что выполнение АЛД связано с большей частотой осложнений. После публикации результатов исследования ACOSOG Z0011 появился закономерный вопрос о необходимости выполнения срочного гистологического исследования удаленных сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), т. к. обнаружение 1–2 пораженных СЛУ, согласно полученным данным, не оказывает влияния на показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и объем хирургического вмешательства. Несмотря на то, что данное исследование кардинально изменило тактику лечения пациентов, некоторые подгруппы больных были недостаточно представлены в исследовании ACOSOG Z0011 для экстраполяции полученных данных на общую популяцию. Так, например, в исследование было включено относительно небольшое количество пациентов со стадией Т3, с мультицентричными формами РМЖ, а также небольшое количество пациентов, которым была выполнена мастэктомия с реконструкцией эндопротезом. Последняя группа пациентов была выделена отдельно, т. к. хирургическая техника при выполнении классической радикальной мастэктомии и мастэктомии с реконструкцией отличается, например, сохранение кожного чехла или элевация большой грудной

мышцы для формирования кармана, изменяет объем вмешательства в зоне первичного очага и для оценки безопасности данного метода был проведен сравнительный анализ.

В данной работе представлен ретроспективный анализ применения БСЛУ в тех группах пациентов, которые были недостаточным образом представлены в существующих клинических исследованиях.

Материалы и методы

Дизайн исследования и пациенты. Проведен ретроспективный анализ пациенток, которым с 01 января 2016 г. по 31 декабря 2022 г. выполнено хирургическое вмешательство в отделении опухолей молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. CONSORT диаграмма представлена на рис. 1.

В исследование включались первично прооперированные пациентки, которым была проведена только БСЛУ или БСЛУ с последующей АЛД.

В анализ включались больные с инвазивным РМЖ любого гистологического и биологического подтипов с клинически негативными ЛУ (сT1-3N0M0). Исключались из анализа пациентки с носительством генетических мутаций в генах BRCA1/2, больные, которым БСЛУ выполнялась после неoadьювантной системной терапии и женщины, которым при наличии показаний по тем или иным причинам не проводилась лучевая терапия.

В группе пациенток, включенных в финальную группу, был выполнен сравнительный анализ БРВ и показателей регионарного контроля у больных, которым проводилось интраоперационное гистологическое исследование и АЛД в случае поражения СЛУ, и женщин, которым осуществлялась БСЛУ без срочного гистологического исследования.

Среди пациенток с 1–2 макрочастазами в СЛУ оценивалась 5-летняя БРВ в зависимости от биологического подтипа опухоли. В отдельные группы были выделены больные с мультицентричными формами РМЖ, женщины, которым была выполнена мастэктомия и пациентки с клинической стадией Т3. В этих группах оценивалась 5-летняя частота регионарных рецидивов и 5-летняя БРВ в зависимости от выполненного объема хирургического вмешательства на подмышечной области.

Пятилетняя БРВ определялась как время от операции до морфологически подтвержденного рецидива, прогрессирования заболевания, возникновения нового злокачественного образования или смерти.



Рис. 1. CONSORT диаграмма
Fig. 1. CONSORT diagram

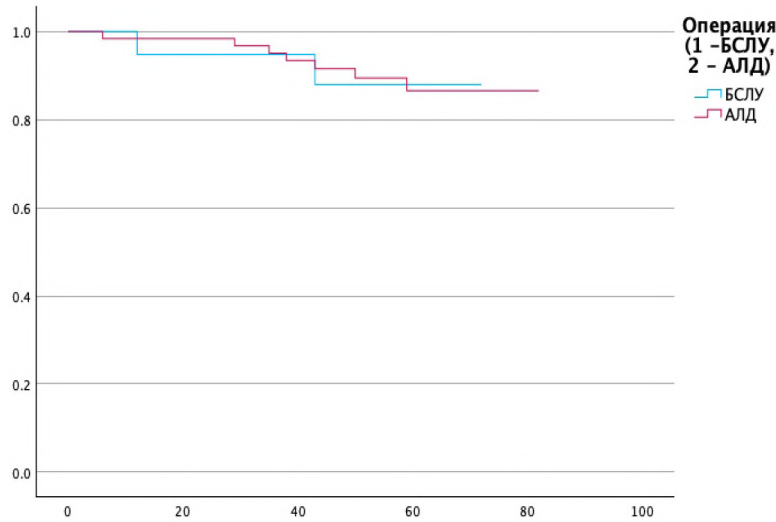


Рис. 2. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациенток с мультицентричными опухолями в зависимости от выполненного хирургического вмешательства в аксиллярной области
Fig. 2. 5-year DFS in a group of patients with multicentric tumors according to the axillary dissection. БСЛУ — SLNB; АЛД — axillary lymph node dissection

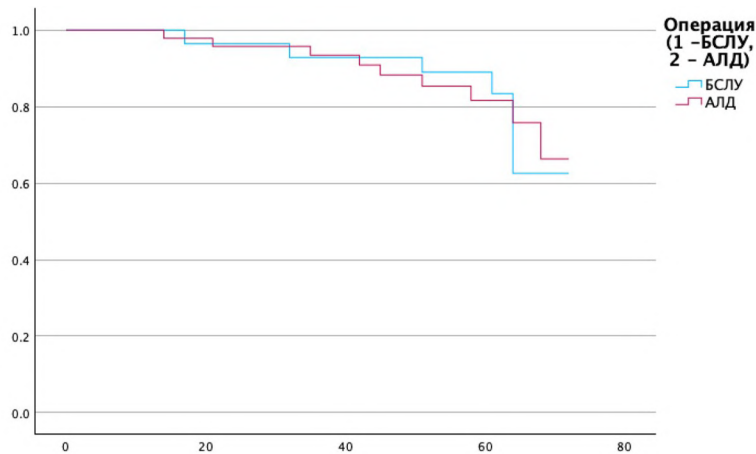


Рис. 3. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с T3 опухолями в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на аксиллярной области
Fig. 3. 5-year DFS in the group of patients with T3 tumours according to axillary dissection
БСЛУ — SLNB
АЛД — axillary lymph node dissection

Методы. Процедура БСЛУ в подавляющем большинстве случаев проводилась с использованием коллоидных радиофармпрепаратов, меченных ^{99m}Tc . Проведение срочного гистологического исследования выполнялось на основании решения оперирующего хирурга. В случае выполнения срочного исследования оценка ЛУ проводилась с использованием методики замороженных срезов.

Плановое гистологическое исследование ЛУ включало описание количества исследованных сигнальных и несигнальных (при наличии) ЛУ, указание количества пораженных ЛУ, размера опухолевого очага, наличие/отсутствие экстра-нодального распространения, а также указание стадии pN. В соответствии с классификацией AJCC поражение ЛУ классифицировалось следующим образом: макрометастазы (опухолевый очаг > 2 мм), микрометастазы (0,2–2 мм) и изолированные опухолевые клетки (ИОК; < 0,2 мм).

Последующая адъювантная терапия проводилась в соответствии со стандартами лечения на момент определения тактики.

Статистический анализ. Для сравнения непрерывных переменных между различными группами пациентов использовали или t-критерий Стьюдента, или критерий Вилкоксона, или критерий Краскела – Уоллиса. Критерий χ^2 или точный критерий Фишера применяли для оценки связи между двумя категориальными переменными. Исходы до события, включая безрецидивную выживаемость, оценивали с использованием метода Каплана – Майера. Отношение рисков оценивалось с использованием регрессии Кокса. Анализируемая популяция включала всех пациентов, соответствующих критериям включения в ретроспективную когорту пациентов. Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$.

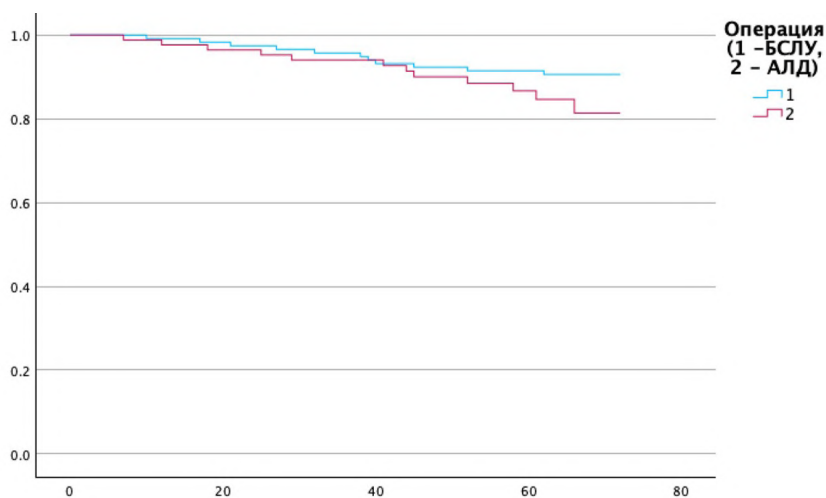


Рис. 4. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с мастэктомией в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на аксиллярной области

Fig. 4. 5-year DFS in the mastectomy group according to axillary dissection
БСЛУ — SLNB

АЛД — axillary lymph node dissection

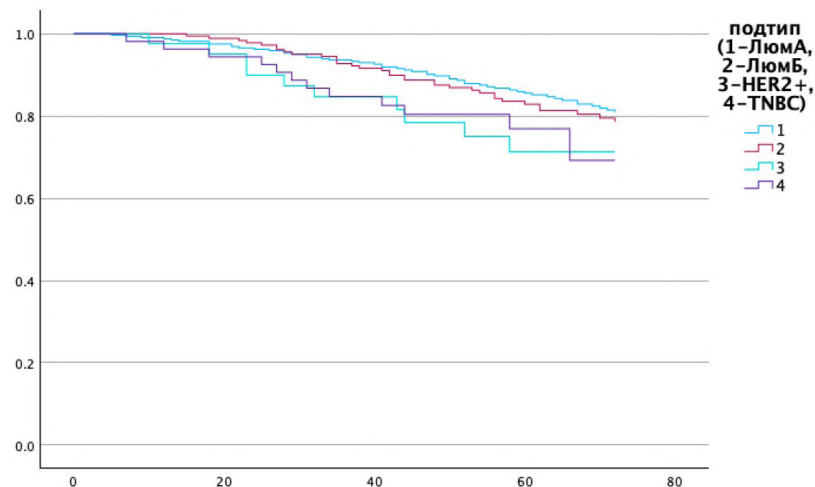


Рис. 5. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с 1–2 макрометастазами в лимфатических узлах в зависимости от биологического подтипа опухоли

Fig. 5. 5-year DFS in the group of patients with 1–2 macrometastases in lymph nodes depending on the biological subtype of the tumor.

Люм А — Luminal A subtype

Люм Б — luminal B subtype

Результаты

Проведен ретроспективный анализ данных за период с 2016 по 2022 гг. Выявлено 2 854 случаев БСЛУ у первично прооперированных пациенток. Выявлено 607 больных с 1–2 макрометастазами в СЛУ, которым была проведена БСЛУ или БСЛУ с последующей АЛД.

Группа пациентов с мультицентричными опухолями. Выявлен 81 пациент с мультицентричным РМЖ. Средний возраст составил 56,4 г. (27–84). Радикальная мастэктомия была выполнена 45 больным (55,5 %), мастэктомия с реконструкцией эндопротезом проведена в 36 случаях (44,5 %). Наиболее распространенным подтипом РМЖ был люминальный А (89 %). Среднее количество удаленных СЛУ составило 2,4 (1–7). АЛД при выявлении пораженных СЛУ была выполнена в 62 (76,5 %) случаях. Только БСЛУ без АЛД при пораженных СЛУ была выполнена у 19 (23,5 %) женщин. Медиана наблюдения составила 61,4 мес. БРВ — 88,7 % в группе с АЛД и 89,5 % — в группе без АЛД [HR 0,997 (95 % CI 0,207–4,802)]. Частота аксиллярных рецидивов составила 1 (1,2 %) в группе с АЛД и 2 (2,5 %) в группе без АЛД.

Группа пациенток с клинической стадией cT3N0M0. В анализ вошло 76 больных с операбельным РМЖ стадии cT3N0M0. Средний возраст составил 48,9 лет (33–81). Радикальная резекция молочной железы была выполнена у 7 пациенток (9 %), радикальная мастэктомия — у 41 (54 %), мастэктомию с реконструкцией эндопротезом — у 28 больных (37 %). Наиболее распространенным подтипом был люминальный А (91 %). Среднее количество удаленных СЛУ составило 1,7 (1–5). При выявлении пораженных СЛУ АЛД была выполнена в 47 (61,8 %), только БСЛУ с последующей лучевой терапией — в 29 (38,2 %) случаях. Медиана наблюдения составила 60,1 мес. Пятилетняя БРВ в группе с АЛД составила 80,8 %, после проведения только БСЛУ и последующей лучевой терапии — 82,7 % [HR 1,018 (95 % CI 0,333–3,111)]. Частота аксиллярных рецидивов в группе с АЛД оказалась равной 3 (3,9 %), в группе без АЛД — 3 (3,9 %).

Группа пациентов с мастэктомией и одномоментной реконструкцией эндопротезом. В анализ включено 202 пациенток, которым была выполнена мастэктомия с БСЛУ. Средний возраст больных составил 54,2 г. (37–82). Наиболее распространенным подтипом был люминальный А (90 %). Среднее количество удаленных СЛУ составило 2,3 (1–7). АЛД при выявлении пораженных СЛУ была выполнена в 85 (42,1 %), БСЛУ с последующей лучевой терапией — в 117 (57,9 %) случаев. Медиана наблюдения составила 63,4 мес. Пятилетняя БРВ в группе с

АЛД составила 85,8 %, без АЛД — 90,5 % [HR 1,847 (95 % CI 0,808–4,219)]. Частота аксиллярных рецидивов не отличалась: 3 (3,5 %) случая — в группе с АЛД, 4 (3,4 %) — в группе без АЛД.

Анализ выживаемости в зависимости от биологического подтипа. Медиана наблюдения составила 58,2 мес. Среди пациенток с 1–2 макрометастазами в ЛУ пятилетняя БРВ существенно не зависела от биологического подтипа РМЖ: 84 % — для люминального А, 81,7 % — для люминального В, 76,2 % — для HER2-позитивного и 77,8 % — для трижды негативного РМЖ ($p = 0.075$).

Анализ целесообразности выполнения срочного гистологического исследования. Проанализировано 915 пациенток, которым была выполнена БСЛУ без срочного гистологического исследования. Среднее количество удаленных ЛУ составило 2,1 (1–8). Среди них у 106 (11,6 %) и у 65 (7,1 %) пациентов выявлены 1 или 2 пораженных ЛУ соответственно. Три и более пораженных ЛУ было выявлено у 17 (1,9 %) больных и в последующем они подверглись повторному хирургическому вмешательству в объеме аксиллярной лимфодиссекции. У остальных 727 (79,4 %) пациенток не было обнаружено опухолевых клеток в ЛУ, по данным послеоперационного гистологического заключения. Таким образом, при отказе от срочного гистологического исследования удаленных СЛУ повторное хирургическое вмешательство потребовалось только в 1,9 % случаев.

Обсуждение

Аксиллярная лимфодиссекция является инвазивной процедурой, которая ассоциирована с высокой частотой осложнений, оказывающих значимое влияние на качество жизни больных РМЖ. Накопленный клинический опыт указывает на то, что аксиллярные рецидивы — это ранние события. В исследовании NSABP B-04 Фишер и соавт. показали, что среднее время от выполнения мастэктомии до возникновения рецидива в подмышечных ЛУ составило 14,8 мес. (3,0–134,5 мес.) [12]. В исследовании Gresco и соавт., в котором изучалось влияние хирургического вмешательства без АЛД на частоту аксиллярных и отдаленных рецидивов в группе 401 больных РМЖ диаметром менее 5 см, было показано, что среднее время до аксиллярного рецидива составило 30,6 мес. [13]. Hwang и соавт. изучали роль отказа от АЛД у 196 пациенток с позитивными СЛУ. При медиане наблюдения 29,5 мес. в этом исследовании не было зарегистрировано ни одного аксиллярного рецидива [14]. Еще в одной работе также изучалась роль

отказа от АЛД у 49 пациентов с 1–2 позитивными СЛУ. Медианное время до возникновения аксиллярного рецидива составляло 23 (8–92) мес. [15]. Низкая частота аксиллярных рецидивов в нашей работе соответствует опубликованным данным, а вероятность возникновения отсроченных аксиллярных рецидивов невелика.

Долгосрочные результаты исследования ACOSOG Z0011 продемонстрировали, что выполнение АЛД не улучшает локорегионарный контроль и выживаемость больных РМЖ стадии cT1-2 с 1–2 позитивными СЛУ, которым проводилась органосохраняющая операция и адъювантная лучевая терапия. Вместе с тем выполнение АЛД приводит к увеличению частоты осложнений [16]. Несмотря на то, что в исследовании Z0011 было достаточно много ограничений для экстраполяции данных на более широкую популяцию, а также на то, что публикация первых результатов привела к масштабной дискуссии онкологического сообщества [17, 18, 19], исследование способствовало изменению рутинной клинической практики. Так, например, в MD Anderson Cancer Center (США) и Memorial Sloan Kettering Cancer Center (США) сразу после публикации первых результатов в 2011 г. были введены внутренние стандарты, которые позволили отказаться от АЛД у пациентов, подходящих под критерии включения в исследование ACOSOG Z0011 [18, 19]. В другой работе Tsao и соавт. сообщили о том, что после обновления рекомендаций частота АЛД снизилась с 82 % до 39 % [22]. Несмотря на это, в 2018 г. Morrow и соавт. опубликовали результаты опроса, который показал, что 49 % хирургов «вероятно будут» или «точно будут» рекомендовать АЛД при 1 позитивном СЛУ, а 62,6 % «вероятно будут» или «точно будут» рекомендовать АЛД при 2 позитивных СЛУ [23].

Публикация первых результатов исследования Z0011 привело к возникновению нескольких европейских клинических исследований, в которых авторы попытались ответить на вопросы, возникшие после Z0011 [24, 25, 26, 27].

Несмотря на ретроспективный характер, работа, проведенная в нашем учреждении, очень близка по целям и задачам с упомянутыми исследованиями. В проведенном сравнительном анализе показано, что в тех группах пациентов, которые были недостаточным образом представлены в исследовании ACOSOG Z0011, не наблюдается статистически значимой разницы между БСЛУ и АЛД у пациентов с 1–2 позитивными СЛУ.

Помимо влияния на объем хирургического вмешательства результаты исследования ACOSOG Z0011 привели к возникновению вопроса о необходимости срочного гистологического исследования. Традиционно, АЛД выполнялась

пациентам при обнаружении метастатического поражения СЛУ, по данным интраоперационного гистологического исследования вне зависимости от количества пораженных СЛУ. Ранее исследование замороженных срезов выполнялось всем пациентам с целью избежать выполнения АЛД у пациентов без поражения СЛУ [28, 29, 30]. С внедрением в стандарты лечения результатов Z0011, согласно которым АЛД выполняется при поражении 3 и более СЛУ, а также в связи с тем, что срочное гистологическое исследование приводит к дополнительным расходам и нагрузке на патологоанатомическую службу, наблюдается постепенное снижение использования такого подхода [31, 32]. Частота ложноотрицательных результатов методики замороженных срезов в литературе колеблется от 10 до 60 % [33, 34, 35, 36, 37]. Однако опубликовано ограниченное количество данных по частоте повторных операций при отказе от выполнения срочного гистологического исследования. В нашей работе в группе больных, которым выполнялась БСЛУ без срочного гистологического исследования частота повторных хирургических вмешательств составила всего 1,9 %, что существенно ниже, чем частота ложноотрицательных результатов самой методики замороженных срезов для интраоперационной оценки СЛУ.

В исследовании ACOSOG Z001 у 23,7 % пациентов в группе АЛД были обнаружены метастатические несигнальные ЛУ. Однако не было выявлено статистически значимой разницы в частоте аксиллярных рецидивов и БРВ между группами. Исходя из этого возникает закономерный вопрос о целесообразности удаления, в т. ч. СЛУ, особенно у пациентов, которым проводится органосохраняющая операция с последующим облучением молочной железы.

Деэскалация или полный отказ от аксиллярной хирургии в настоящий момент активно изучается в крупных рандомизированных клинических исследованиях, включая исследования SOUND, INSEMA, NAUTILUS и BOOG 2013-08. В исследовании SOUND сравнивается 5-и летняя БРВ между стандартной группой с БСЛУ и просто наблюдением среди пациентов стадии cT1N0M0. 5-и летняя БРВ в группе БСЛУ составила 94,7 % против 93,9 % в группе наблюдения (log-rank $p = 0.30$) [38]. Недавно завершился набор пациентов в исследование INSEMA, в котором планируется доказать, что деэскалация объема хирургического вмешательства на аксиллярной области не оказывает негативного влияния на показатели 5-и летней безрецидивной выживаемости, по сравнению со стандартным подходом [39]. Больные РМЖ cT1-2N0M0, которым запланирована органосохраняющая операция с последующим облучением ткани молочной железы

рандомизировались в соотношении 1:4 либо в группу наблюдения, либо в группу БСЛУ. Пациенты с позитивными СЛУ [pN+(sn)] подвергались повторной рандомизации либо в группу только БСЛУ, либо в группу АД, в случае если было выявлено 4 и меньше пораженных СЛУ. В Датском исследовании BOOG 2013-08 больные РМЖ cT1-2N0 рандомизировались либо в группу БСЛУ, либо в группу без БСЛУ. В качестве первичной конечной точки оценивается частота регионарных рецидивов через 5 и 10 лет [40]. В проспективное мультицентровое исследование NAUTILUS включаются больные РМЖ cT1-2N0, которым выполнена органосохраняющая операция. Пациентки рандомизируются в две группы: БСЛУ против наблюдения. Результаты, которые мы получим по окончании этих исследований, позволят точнее понять роль БСЛУ в стадировании и локальном контроле заболевания при ранних стадиях РМЖ.

Ретроспективный характер нашей работы, несомненно, является одним из ограничений в применении и экстраполяции полученных данных. Относительно короткое время наблюдения за больными с учетом превалирования люминальных подтипов требует более длительного наблюдения. Небольшая выборка пациентов в отдельных группах обусловлена тем, что исследование проводилось в одном центре и в анализ включались только пациенты, у которых в медицинской документации имелись корректно указанные данные. В соответствии с полученными предварительными результатами в ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России спланировано клиническое исследование с целью изучить 5-летнюю частоту регионарных рецидивов среди пациентов с гормонозависимым РМЖ стадии cT1-2N0M0 и Ki67 < 30 % в интервенционной группе только наблюдения, в сравнении со стандартной группой БСЛУ.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали:

1. У пациенток с мультицентричными опухолями молочной железы не выявлено статистически значимых различий в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на подмышечной области.

2. У пациенток с клинической стадией cT3N0M0 не выявлено статистически значимых различий в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на подмышечной области.

3. Проведенный ретроспективный анализ указывает на то, что у больных, которым вы-

полнялась мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом, отсутствуют достоверные отличия в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на подмышечной области.

4. Анализ 915 случаев БСЛУ без срочного гистологического исследования показал, что выполнение интраоперационного гистологического исследования не улучшает безопасность хирургического вмешательства на подмышечной области у пациенток с клинически негативными лимфатическими узлами.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования №10 от 18.05.2023 одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. The study protocol No. 10 dated 18.05.2023 was approved by the Biomedical Ethics Committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of the MoH of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors contributed substantially to the preparation of the publication: conception of the article, acquisition and analysis of evidence, drafting and editing of the article, review and approval of the article for publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Криворотко П.В., Новиков С.Н., Табагуа Т.Т., et al. Метод определения сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы с помощью радиоизотопного и/или флуоресцентного методов. Учебно-методическое пособие, СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2024: 8-9. [Krivorotko P.V., Novikov S.N., Tabagua T.T., et al. Method for the determination of signalling lymph nodes in breast cancer using radioisotope and/or fluorescent methods. Training manual, St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2024: 8-9. (In Rus)].
- Семиглазов В.Ф., Канаев С.В., Криворотко П.В., et al. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов

- у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(20): 90-94. [Semiglazov V.F., Kanaev S.V., Krivorotko P.V., et al. Methodological issues of biopsy of signalling lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2013; 59(20): 90-94. (In Rus)].
3. Fisher B., Fisher E.R. The biology of metastasis. In Davis JH, ed. *Current Concepts in Surgery*. New York:McGraw Hill. 1965: 321-351.
 4. Fisher B., Redmond C., Fisher E.R., et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985; 312(11): 674-81.
 5. Veronesi U., Saccozzi R., Del Vecchio M., et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981; 305(1): 6-11.
 6. Veronesi U., Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer*. 1981; 47(1): 170-5.
 7. Halsted W.S. The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopkins Hosp. Ann Surg*. 1894; 20(5): 497-555.
 8. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994; 220(3): 391-8; discussion 398-401.
 9. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical resection and radio-localization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993; 2(6): 335-9; discussion 340.
 10. Purushotham A.D., Upponi S., Klevesath M.B., et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(19): 4312-21.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.228>.
 11. Langer I., Guller U., Berclaz G., et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg*. 2007; 245(3): 452-61.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000245472.47748.ec>.
 12. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002; 347(8): 567-75.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020128>.
 13. Greco M., Agresti R., Cascinelli N., et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg*. 2000.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-200007000-00001>.
 14. Hwang R.F., Gonzalez-Angulo A.M., Yi M., et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer*. 2007; 110(4): 723-30.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.22847>.
 15. Sekine C., Nakano S., Mibu A., et al. Breast cancer hormone receptor negativity, triple-negative type, mastectomy and not receiving adjuvant radiotherapy were associated with axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Asian J Surg*. 2020; 43(1): 148-153.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.05.001>.
 16. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(10): 918-926.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>.
 17. Güth U., Myrick M.E., Viehl C.T., et al. The post ACOSOG Z0011 era: does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38(8): 645-50.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.04.018>.
 18. Voutsadakis I.A., Spadafora S. Recommendation for omitting axillary lymph node dissection should be individualized in patients with breast cancer with one or two positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2014; 32(34): 3901-2.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1190>.
 19. Goyal A., Dodwell D., Reed M.W., Coleman RE. Axillary treatment in women with one or two sentinel nodes with macrometastases: more evidence is needed to inform practice. *J Clin Oncol*. 2014; 32(34): 3902-3902.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.3717>.
 20. Dengel L.T., Van Zee K.J., King T.A., et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2013; 21(1): 22-7.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3200-6>.
 21. Caudle A.S., Hunt K.K., Kuerer H.M., et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(9): 2407-12.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1593-7>.
 22. Tsao M.W., Cornacchi S.D., Hodgson N., et al. A population-based study of the effects of a regional guideline for completion axillary lymph node dissection on axillary surgery in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(10): 3354-64.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5310-4>.
 23. Morrow M., Jagsi R., Chandler M., et al. Surgeon attitudes toward the omission of axillary dissection in early breast cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4(11): 1511.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1908>.
 24. de Boniface J., Frisell J., Andersson Y., et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer*. 2017; 17(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3361-y>.
 25. Goyal A., Dodwell D. POSNOC: A randomised trial looking at axillary treatment in women with one or two sentinel nodes with macrometastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015; 27(12): 692-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.07.005>.
 26. Reimer T., Stachs A., Nekljudova V., et al. Restricted axillary staging in clinically and sonographically node-negative early invasive breast cancer (cT1-2) in the context of breast conserving therapy: first results following commencement of the intergroup-sentinel-mamma (INSEMA) trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017; 77(2): 149-157.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-122853>.
 27. Tinterri C., Gentile D., Gatzemeier W., et al. Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in t1-2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: The SINODAR-ONE MULTICENTER RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(9): 5732-5744.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11866-w>.
 28. Chao C., Wong S.L., Ackermann D., et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg*. 2001; 182(6): 609-15.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00794-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00794-2).
 29. Canavese G., Bruzzi P., Catturich A., et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-

- stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(8): 2494-500.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5177-4>.
30. Miltenburg D.M., Miller C., Karamlou T.B., Brunicardi F.C. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res.* 1999; 84(2): 138-42.-DOI: <https://doi.org/10.1006/jsre.1999.5629>.
 31. Godazande G., Moradi S., Naghshvar F., Shojaee L. Is necessary intraoperative frozen section in sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020; 21(3): 647-51.-DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.647>.
 32. Bishop J.A., Sun J., Ajkay N., Sanders M.A. Decline in frozen section diagnosis for axillary sentinel lymph nodes as a result of the american college of surgeons oncology group Z0011 Trial. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140(8): 830-5.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0296-OA>.
 33. Holck S., Galatius H., Engel U., et al. False-negative frozen section of sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast.* 2004; 13(1): 42-8.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(03\)00124-3](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(03)00124-3).
 34. Geertsema D., Gobardhan P.D., Madsen E.V., et al. Discordance of intraoperative frozen section analysis with definitive histology of sentinel lymph nodes in breast cancer surgery: complementary axillary lymph node dissection is irrelevant for subsequent systemic therapy. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(10): 2690-5.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1052-x>.
 35. Wong J., Yong W.S., Thike A.A., et al. False negative rate for intraoperative sentinel lymph node frozen section in patients with breast cancer: a retrospective analysis of patients in a single Asian institution. *J Clin Pathol.* 2015; 68(7): 536-40.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202799>.
 36. Jensen A.J., Naik A.M., Pommier R.F., et al. Factors influencing accuracy of axillary sentinel lymph node frozen section for breast cancer. *Am J Surg.* 2010; 199(5): 629-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.01.017>.
 37. Layfield D.M., Agrawal A., Roche H., Cutress R.I. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg.* 2011; 98(1): 4-17.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7229>.
 38. Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023; 9(11): 1557-1564.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3759>.
 39. Reimer T., Stachs A., Veselinovic K., et al. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. *EClinicalMedicine.* 2022; 55: 101756.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101756>.
 40. van Roozendaal L.M., Vane M.L.G., van Dalen T., et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 459.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3443-x>.

Поступила в редакцию / Received / 13.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 17.05.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Пётр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.
 Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.
 Сергей Николаевич Новиков / Sergei N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>.
 Валерий Евгеньевич Левченко / Valerii E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6597-376X>.
 Роман Сергеевич Песоцкий / Roman S. Pesotsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>.
 Александр Сергеевич Емельянов / Aleksander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.
 Виктория Владимировна Мортада / Victoria V. Mortada / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>.
 Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>.
 Владислав Владимирович Семглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.
 Павел Иванович Крживцкий / Pavel I. Krzhivitskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.
 Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.
 Роман Владимирович Донских / Roman V. Donskih / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.
 Владимир Фёдорович Семглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.



© Е.А. Рассказова¹, А.Д. Зикиряходжаев^{1,3}, А.Д. Каприн^{1,2}

Рецидивы рака молочной железы после подкожных/ кожесохранных мастэктомий с реконструкцией при I–II стадии

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

© Elena A. Rasskazova¹, Aziz D. Zikiryakhodjaev^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{1,2}

Recurrence of Breast Cancer after Subcutaneous/Skin-Sparing Mastectomy with Reconstruction at Stage I-II

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

Цель. Улучшение онкологических результатов лечения при I–II стадиях рака молочной железы (РМЖ) после подкожных/ кожесохранных мастэктомий с реконструкцией.

Материал и методы. В МНИОИ им.П.А.Герцена с 2013 по 2022 гг. 984 пациенткам с диагнозом РМЖ, выполнены 1 020 подкожных/ кожесохранных мастэктомий с реконструкцией. Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена в 617 (60,5 %), кожесохранная мастэктомия — в 403 (39,5 %) случае. Реконструкция собственными тканями была выполнена у 5,7 %, экспандерами/имплантатами у 94,3 % пациенток.

Результаты. Частота рецидивов составила 3,7 %, частота отдаленных метастазов 5,2 % в изучаемой группе пациенток. При однофакторном анализе при I стадии рецидив диагностирован в 5,1 %, при IА стадии T2N0M0 — 2,0 %, при IА стадии T1N1M0 — 3,5 %, при IВ стадии T2N1M0 — 2,2 % ($p > 0,05$). Рецидив в группе с лучевой терапией составил 2,5 (OR 0,98, ДИ 1,52–3,48, 95 %), без лучевой терапии — 4,9 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95 %) вне зависимости от стадии РМЖ. Зависимость рецидивов РМЖ от поражения лимфатических узлов следующая: при N0 — 3,9 %, при метастатическом поражении 1 лимфатического узла — 3,1 %, при метастатическом поражении 2 лимфатических узлов — 2,6 %, при поражении 3 лимфатических узлов рецидивы не диагностированы. Доля рецидивов в группе с неoadъювантной полихимиотерапией (НАПХТ) — 2 % (OR 0,54, 1,46–2,54, 95 %), без НАПХТ — 4,1 % (OR 2,35, 2,27–2,43, 95 %).

Заключение. Рецидивы в группе с лучевой терапией составили $2,5 \pm 0,6$ (OR 0,98, ДИ 1,52–3,48, 95 %), без лучевой терапии — 5,1 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95%) вне зависимости от стадии РМЖ (критерий $T > 2$, $p < 0,05$). В нашем исследовании рецидивы РМЖ при крае R1 составили $6,8 \pm 2,5$ %, при R0 — $3 \pm 0,6$ % ($p > 0,05$). Рецидивы РМЖ при тройном негативном типе диагностированы в $2,5 \pm 0,9$ % по отношению к остальным молекулярно-биологическим типам (критерий $T = 1,49$, $p > 0,05$). Стати-

Aim. Improvement in oncological outcomes in stage I-II breast cancer following subcutaneous/skin-sparing mastectomy with reconstruction.

Materials and Methods. From 2013 to 2022, 984 patients diagnosed with breast cancer underwent 1020 subcutaneous/skin-sparing mastectomies with reconstruction at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI). Subcutaneous mastectomy with reconstruction was performed in 617 (60.5 %) cases and skin-sparing mastectomy in 403 (39.5 %) cases. Autologous reconstruction was performed in 5.7 % of patients and expanders/implants in 94.3 % of patients.

Results. The recurrence rate was 3.7 % and the incidence of distant metastases was 5.2 % in the group of patients studied. In a single factor analysis, recurrence was diagnosed in 5.1 % at stage I, 2.0 % at stage IIA, 3.5 % at stage IIA, and 2.2 % at stage IIB ($p > 0,05$). The recurrence rate in the radiation therapy group was 2.5 (OR 0.98, CI 1.52–3.48, 95 %) and 4.9 % (OR 2.13, CI 0.92–5.18, 95 %) without radiation therapy, regardless of breast cancer stage. The dependence of breast cancer recurrence on lymph node damage is as follows: in N0 - 3.9 %, with metastatic lesion of 1 lymph node - 3.1 %, with metastatic lesion of 2 lymph nodes - 2.6 %, with lesion of 3 lymph nodes, no relapses were diagnosed. The recurrence rate was 2 % (OR 0.54, 1.46–2.54, 95 %) in the neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) group and 4.1 % (OR 2.35, 2.27–2.43, 95 %) without NAPCT.

Conclusion. The recurrence rate in the radiation therapy group was 2.5 ± 0.6 (OR 0.98, CI 1.52–3.48, 95 %) and 5.1 % (OR 2.13, CI 0.92–5.18, 95 %) without radiation therapy, regardless of breast cancer stage (criterion $T > 2$, $p < 0,05$). In our study, breast cancer recurrence at the margin of R1 was 6.8 ± 2.5 %, at R0 – 3 ± 0.6 % ($p > 0,05$). Recurrence of triple-negative breast cancer was diagnosed in 2.5 ± 0.9 % compared to other molecular biological types (criterion $T = 1.49$, $p > 0,05$). Apart from radiation therapy, a statistically signifi-

стически значимая разница была выявлена, кроме лучевой терапии, при проведении НАПХТ, когда рецидивы составили $2 \pm 0,8 \%$, в то время как без НАПХТ — $4,1 \pm 0,7 \%$ (критерий $T = 2,16$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: рак молочной железы; рецидив; кожесохранные мастэктомии; подкожные мастэктомии; лучевая терапия; реконструкция

Для цитирования: Рассказова Е.А., Зикирходжаев А.Д., Каприн А.Д. Рецидивы рака молочной железы после подкожных/ кожесохранных мастэктомий с реконструкцией при I–II стадиях. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 526–532. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-526-532

✉ Контакты: Рассказова Елена Александровна, rasskaz2@yandex.ru

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин. В 2022 г. в России выявлено 75 789 больных, при этом доли I–II стадии составляют 73,8 % [1]. Лечение РМЖ подразумевает комбинированный/ комплексный метод.

В статье анализируются рецидивы после подкожных/ кожесохранных мастэктомий (ПМЭ/КМЭ) с одномоментной реконструкцией, выполненные у пациенток при I–II стадиях РМЖ. Безусловно, реконструктивные операции для восстановления удаленной молочной железы являются условием оптимальной реабилитации пациенток, реконструкция возможна за счет аутологичных лоскутов, искусственных материалов (имплантат, экспандер), а также их комбинации.

Местные рецидивы — это возобновление опухолевого роста в ранее оперированной молочной железе через 6 и более месяцев, при этом морфологическая характеристика рецидива и опухоли идентична, а иммуногистохимические параметры могут быть различны [2, 3].

Несмотря на удаление всей железистой ткани молочной железы частота возникновения рецидивов составляет 3,7–7,5 % [4–8].

Доказано, что проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде снижает риск возникновения рецидивов, но не является единственным фактором улучшения прогноза [9–13]. Рецидивы связывают с гистологическими особенностями опухоли, молекулярно-биологическим типом, возрастом [14–17]. Цель исследования — улучшение онкологических результатов лечения при I–II стадиях РМЖ после подкожных/ кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией.

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена с 2013 по 2022 гг. 984 пациенткам с диагнозом РМЖ, выполнены 1020 подкожных/ кожесохранных мастэктомий с реконструкцией. Число хирургических вмешательств в исследованной группе

составило 2 ± 0,8 % по сравнению с 4,1 ± 0,7 % без НАПХТ (критерий $T = 2,16$, $p < 0,05$).

Keywords: breast cancer; recurrence; skin-sparing mastectomies; subcutaneous mastectomies; radiation therapy; reconstruction

For Citation: Elena A. Rasskazova, Aziz D. Zikiryakhodjaev, Andrey D. Kaprin. Recurrence of breast cancer after subcutaneous/skin-sparing mastectomy with reconstruction at stage I-II. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 526–532. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-526-532

больше, т. к. у 36 пациенток выполнено двухстороннее вмешательство из-за первично-множественного синхронного РМЖ.

Средний возраст пациенток составил $42 \pm 1,2$ года. Распределение по стадиям РМЖ: 0 ст. — 7 (0,7 %), I — 431 (42,3 %), IA (T1N0M0) — 142 (13,9 %), IА (T2N0M0) — 253 (24,8 %), IB (T2N1M0) — 187 (18,3 %). Локализация опухолевых узлов по квадрантам молочной железы выявила следующую зависимость: чаще всего опухолевый узел локализовался в верхне-наружном квадранте молочной железы 36,1 %, самая редкая локализация опухолевого узла — это граница внутренних квадрантов — 3,8 %.

Гистологические типы представлены: саркома in situ — 7, инвазивный рак без признаков специфичности — 818, инвазивный дольковый рак — 105, комбинированный рак — 40, редкие формы — 50. Мультицентричность опухолевых узлов диагностирована в $19,2 \pm 1,3 \%$. Такие морфологические характеристики как раковая эмболия в лимфатических сосудах диагностирована в 12,4 %, лимфоваскулярная инвазия — в 9,7 %, лимфоидная инфильтрация — 4,4 %, периневральный рост — 2,8 % случаев.

Распределение по иммуногистохимическим типам РМЖ: люминальный тип В HER2 негативный выявлен в 33,8 %, люминальный тип А — 26,5 %, тройной негативный тип — 19,4 %, люминальный тип В HER2 позитивный — 11,8 %, нелюминальный HER2 позитивный — 8,5 % (табл. 1). По степени злокачественности распределение было следующим: G1 — 4,5, G2 — 61,2, G3 — 34,3 %. При плановом гистологическом исследовании положительный край по линии разреза и опухолевого узла (R1) диагностирован в 10,1 %.

При выявлении нерадикальной резекции (R1) в 60 случаях выполнена лучевая терапия, в 40 случаях — повторная операция, а именно досечение кожного края — 30, удаление реконструированной молочной железы — 10. Неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) проводилась у 276 пациенток.

Таблица 1. Характеристика пациенток РМЖ I–II стадии (n = 984)
Table 1. Characteristics of patients with stage I–II breast cancer (n = 984)

Стадии	Число (абс, %)
0	7 (0,7)
I	431 (42,3)
ПА (T1N0M0)	142 (13,9)
ПА (T2N0M0)	253 (24,8)
ПВ (T2N1M0)	187 (18,3)
Квадранты молочной железы	
Верхне-наружный	368 (36,1)
Нижне-наружный	82 (8)
Нижне-внутренний	72 (7,1)
Верхне-внутренний	91 (8,9)
Центральный	61 (6)
Граница верхних	149 (14,6)
Граница нижних	53 (5,2)
Граница внутренних	39 (3,8)
Граница наружных	105 (10,3)
ИГХ подтипы	
Люминальный тип А	270 (26,5)
Люминальный тип В HER2 негативный	345 (33,8)
HER2 позитивный	87 (8,5)
Люминальный тип В HER2 позитивный	120 (11,8)
Тройной негативный тип	198 (19,4)
Край резекции R1	100 (10,1)
Гистологический тип	
Инвазивный рак без признаков специфичности	818 (80,5)
Инвазивный дольковый рак	107 (10,5)
Комбинированный рак	39 (3,8)
Атипичный рак	52 (5,1)
Возраст	
До 40 лет	369 (37,5)
После 40 лет	615 (62,5)
Мутации BRCA1,2, CHEK2	209 (21,2)

Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена в 617 (60,5 %), кожесохранная мастэктомия — в 403 (39,5 %) случае. Отличие подкожной от кожесохранной мастэктомии является сохранение сосково-ареолярного комплекса и проекционного кожного лоскута. Реконструкция собственными тканями была произведена у 5,7 %, экспандерами/имплантатами — у 94,3 % пациенток.

Пациентки с диагностированными мутациями в генах BRCA1,2, CHEK 2 составили 208 (21,1 %), при этом среди больных с первично-множественным синхронным раком (ПМСР) процент с мутациями составил 25 %.

Кроме хирургического лечения в 40 % проведена адьювантная полихимиотерапия, луче-

вая терапия — в 60 %, таргетная терапия — в 17,2 %, гормональная терапия — в 70,1 %, исключение функции яичников — у 8,3 % пациенток.

Результаты

Проведен анализ онкологических результатов, а именно клиничко-морфологические особенности рецидивов РМЖ после подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией при I–II стадиях. Частота рецидивов составила 3,7 %, частота отдаленных метастазов — 5,2 % в изучаемой группе пациенток. Минимальное время до возникновения рецидива было 36 месяцев, а максимальное — 108.

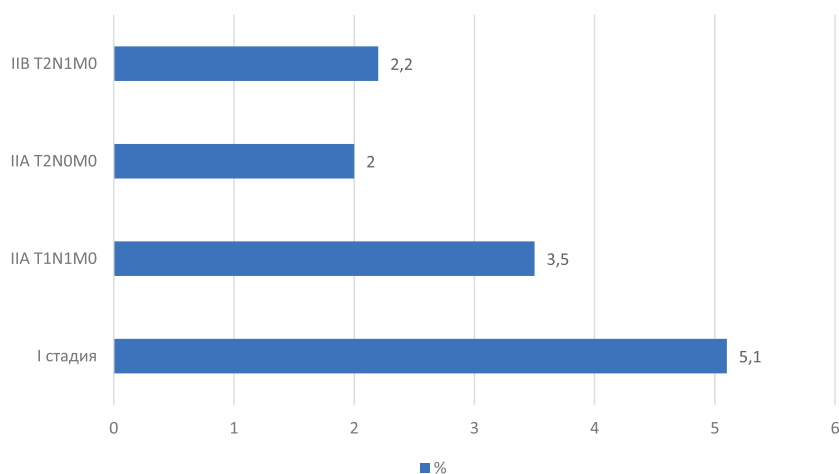


Рис. 1. Частота рецидивов после ПМЭ/КМЭ при I-II стадиях РМЖ
 Fig. 1. Recurrence rate after subcutaneous/cutaneous mastectomy (SME/CME) for stage III breast cancer

Таблица 2. Рецидивы РМЖ в сочетании или без лучевой терапии
Table 2. Recurrence of breast cancer with or without radiation therapy

	С ЛТ (612)	Без ЛТ (408)
I стадия, T1N0M0	4,5	5,5
II A стадия, T1N1M0	1	8,5
II A стадия, T2N0M0	1,1	2,6
II B стадия, T2N1M0	1,8	4,5
Всего	2,5	5,1
N0	3,1	4,5
N1	1,5	7,1

Таблица 3. Клинико-морфологические характеристики больных с рецидивами РМЖ I-II стадий (n = 984)
Table 3. Clinical and morphological characteristics of patients with recurrent stage I-II breast cancer (n = 984)

Характеристики	Рецидивы, %
До 40 лет / после 40 лет	4,3 / 3,3
Наличие мутаций	1,4
ПМЭ/КМЭ	3,2 / 3,4
Мультицентричность	2
Степень злокачественности	
G1	2,3
G2	3
G3	3,9
R1 / R0	6,8 / 3
Инвазивный рак без признаков специфичности	3,3
Инвазивный дольковый рак	2,8
Комбинированный	2,6
Редкие формы	5,8
Раковая эмболия в лимфатических сосудах	6,3
Лимфоваскулярная инвазия	4
Периваскулярная инвазия	3,6
Люминальный тип А	4,5
Люминальный тип В	2,3
Люминальный тип В HER2 позитивный	5,9
HER 2 позитивный	4,7
Тройной негативный тип	2,5

Зависимость рецидивов от стадии РМЖ представлена на рис. 1. Однофакторный анализ показал, что при I стадии рецидив диагностирован в 5,1 %, при IIA стадии T2N0M0 — в 2,0 %, при IIA стадии T1N1M0 — в 3,5 %, при IIB стадии T2N1M0 — в 2,2 % ($p > 0,05$).

При многофакторном анализе установлены доли рецидивов в зависимости от проведения лучевой терапии (ЛТ) в послеоперационном периоде, а результаты представлены в табл. 2.

Рецидивы в группе больных с последующей ЛТ терапией составили 2,5 % (OR 0,98, ДИ 1,52–3,48, 95 %), а без ЛТ — 4,9 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95 %) вне зависимости от стадии РМЖ.

В табл. 3 проанализирована частота рецидивов в зависимости от вида хирургического вмешательства, возраста, наличия мутаций, гистологических особенностей опухоли и иммуногистохимических характеристик. Статистически достоверна выявлена зависимость частоты рецидива от края R1, HER2 позитивных подтипов, наличия раковой эмболии в лимфатических сосудах, от степени злокачественности.

Зависимость рецидивов РМЖ от поражения лимфатических узлов следующая: при N0 — 3,9 %, при метастатическом поражении 1 лимфатического узла — 3,1 %, при метастатическом поражении 2 лимфатических узлов — 2,6 %, при поражении 3 лимфатических узлов рецидивы не диагностированы. Данные процентов рецидива в зависимости от числа измененных лимфатических узлов можно объяснить проведением лучевой терапии при pN1.

Наиболее часто локализация опухолевого узла и вероятность рецидива связана с нижне-внутренним квадрантом (5,6 %) в анализируемой группе, а минимальный процент — 1,7 при центральной локализации.

Доля рецидивов в группе с НАПХТ была 2 % (OR 0,54, 1,46–2,54, 95 %), а без НАПХТ — 4,1 % (OR 2,35, 2,27–2,43, 95 %). Рецидивы

разделены на регионарные ($n = 6$) и местные ($n = 30$). В группе рецидивов при динамическом наблюдении у 9 (25 %) пациенток развились отдаленные метастазы.

После диагностики рецидива у 8 пациенток выполнено удаление реконструированной молочной железы, у 16 — иссечение рецидивной опухоли, из которых у 4 было удаление рецидивной опухоли с повторной реконструкцией, у 3 — лимфаденэктомия.

Обсуждение

При анализе результатов лечения пациенток с I–II стадией РМЖ за 10 летний период после ПМЭ/КМЭ с реконструкцией рецидивы диагностированы в $3,7 \pm 0,6$ %.

ЛТ после хирургического лечения является фактором, снижающим риск развития рецидива. Рецидивы в группе с ЛТ составили $2,5 \pm 0,6$ % (OR 0,98, ДИ 1,52–3,48, 95 %), без лучевой терапии — 5,1 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95 %) вне зависимости от стадии РМЖ (критерий $T > 2$, $p < 0,05$).

По данным клинических рекомендаций, показаниями к назначению ЛТ после мастэктомии или ПМЭ/КМЭ являются размер опухолевого узла более 5 см и статус N1, а также можно рассмотреть назначение ЛТ при R1, молодом возрасте пациенток, G3, отрицательном рецепторном статусе по эстрогенам (РЭ) -, тройной негативный тип [16]. По данным литературы, критерий края резекции R1 является показанием к обязательному назначению ЛТ в послеоперационном периоде.

В нашем исследовании рецидив РМЖ при крае R1 составил $6,8 \pm 2,5$ %, при R0 — $3 \pm 0,6$ % ($p > 0,05$). Проведенный анализ не обнаружил зависимости риска рецидива от возраста: до 40 лет вероятность рецидива составила $4,3 \pm 1$ %, после 40 лет — $3,3 \pm 0,7$ % (критерий $T = 0,44$, $p > 0,05$).

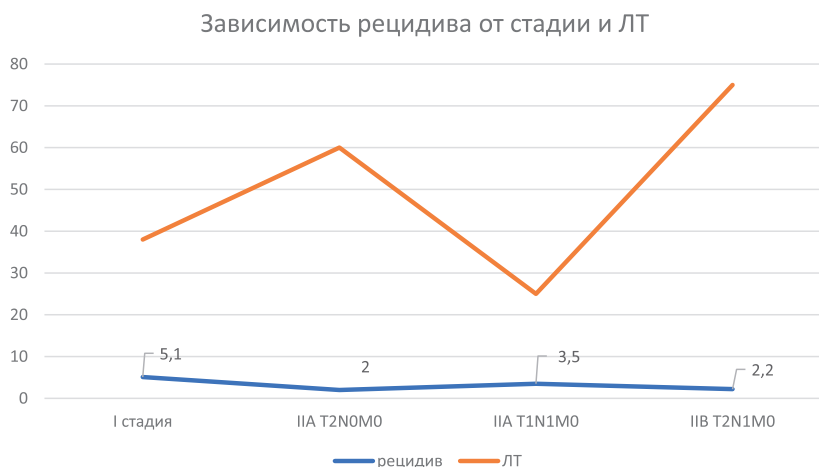


Рис. 2. Зависимость рецидива РМЖ от стадии и ЛТ
Fig. 2. Dependency of breast cancer recurrence on stage and RT

Зависимость степени злокачественности опухолевого узла и частота рецидива следующая: G1 — $2,3 \pm 2,3$ %, G2 — $3 \pm 0,7$ %, G3 — $3,9 \pm 1$ %, при сравнении G3 с G1 (критерий Т = 0,52, $p > 0,05$), при сравнении G3 от G2 (критерий Т = 0,49, $p > 0,05$).

Оценка рецепторного статуса показала, что при РЭ- вероятность рецидива составила $2,9 \pm 0,9$ %, а при РЭ+ — $3,7 \pm 0,7$ % (критерий Т = 0,7, $p > 0,05$). Рецидивы РМЖ при тройном негативном типе диагностированы в $2,5 \pm 0,9$ % по отношению к остальным молекулярно-биологическим типам (критерий Т = 1,49, $p > 0,05$).

Анализ зависимости частоты рецидивов от нелюминального и люминального HER2 позитивного типа показал, что их частота составила $5,4 \pm 1,5$ % ($p > 0,05$). Оценка зависимости рецидивирования от уровня Ki продемонстрировала, что при уровне < 40 % вероятность рецидива была $4 \pm 0,8$ %, при уровне > 40 % — $2 \pm 0,8$ % (критерий Т = 1,77, $p > 0,05$). При сравнении люминального типа В и люминального типа В HER2 позитивного рецидивы выявлены в $2,3 \pm 0,8$ и $5,9 \pm 2,2$ % (критерий Т = 1,67, $p = 0,09$).

Статистически значимая разница в частоте рецидивов была выявлена, кроме лучевой терапии, при проведении НАПХТ, когда частота рецидивов составила $2 \pm 0,8$ %, в то время как без НАПХТ была $4,1 \pm 0,7$ % (критерий Т = 2,16, $p < 0,05$). НАПХТ проводилась у пациенток IIВ стадии, а также IА стадии при тройном негативном типе и HER2 позитивном типе как люминальном, так и нелюминальном, поскольку риск рецидивов у них выше.

Интересна зависимость рецидивов от стадии РМЖ и проведения ЛТ: при I стадии их доля была 5,1 %, при этом ЛТ проведена в 38 %, при IА стадии T2N0M0 — 2 %, ЛТ проведена в 60 %, при IА стадии T1N1M0 — 3,5 %, ЛТ проведена в 25 %, при IIВ ст T2N1M0 — 2,2 % рецидив, ЛТ проведена в 75 % и НАПХТ в 50 %, поэтому и рецидив при данной стадии меньше, чем при I стадии, за счет комбинации методов (рис. 2). Важным фактором было достижение полной регрессии у пациенток после НАПХТ: у пациентов со IIВ стадией T2N1M0 конверсия в урТ0N0M0CR выявлена у всех пациенток.

В группе pN1 без ЛТ риск развития рецидива составил 7,5 %, с ЛТ — 1,5 % (Т = 3,96, $p < 0,05$), разница статистически достоверна.

По данным литературы, высокий риск рецидива связан с молодым возрастом, положительным краем резекции R1, G3, также РЭ 0, РП 0, соответственно после ПМЭ/КМЭ эти факторы являются показанием к послеоперационной ЛТ. По данным нашего исследования, обозначенные факторы не оказали статистически значимого влияния на частоту рецидивирования РМЖ после ПМЭ/КМЭ,

и, соответственно, назначение ЛТ дискуссионно. Необходим дальнейший поиск факторов, например, молекулярно-генетических, которые сопряжены с риском рецидива при наблюдении.

Общая 5 летняя выживаемость в исследовании составила 98,5 %, бессобытийная выживаемость — 91,1 %. Рецидивы РМЖ — 3,7 %, метастазы — 5,2 %.

Выводы

1. При анализе пациенток с I–II стадией РМЖ за 10 летний период после ПМЭ/КМЭ с реконструкцией рецидивы диагностированы в $3,7 \pm 0,6$ %.

2. Рецидив в группе с лучевой терапией составил $2,5 \pm 0,6$ (OR 0,98, ДИ 1,52–3,48, 95 %), без лучевой терапии — 5,1 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95 %) вне зависимости от стадии РМЖ (критерий Т > 2 , $p < 0,05$).

3. В группе с НАПХТ рецидив составил $2 \pm 0,8$ %, без НАПХТ — $4,1 \pm 0,7$ % (критерий Т = 2,16, $p < 0,05$). Относительный риск в группе с НАПХТ (OR 0,54, 1,46–2,54, 95 %), без НАПХТ (OR 2,35, 2,27–2,43, 95 %).

4. В группе pN1 без лучевой терапии риск развития рецидива составил 7,5 %, с лучевой терапией — 1,5 % (Т = 3,96, $p < 0,05$), разница статистически достоверна.

5. Выявлена зависимость рецидива РМЖ от морфологических особенностей (R1, лимфоваскулярная инвазия, раковая эмболия в лимфатических сосудах, HER2 позитивный тип люминальный и нелюминальный, G3), от клинических характеристик (возраст, наличие мутаций, локализация узла в железе, стадии).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Рассказова Е.А. — концепция и дизайн исследования;

Зикирходжаев А.Д., Каприн А.Д. — редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за

все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Rasskazova E.A. — provided the idea and design for the trial; Zikiryakhodjaev A.D., Kaprin A.D. — performed the reviewing. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022: (илл.)239.-ISBN 978-5-85502-283-4. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. The state of oncological care for the Russian population in 2022. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia. 2022: (ill)239.-ISBN 978-5-85502-283-4 (In Rus)].
- Демидов С.М., Демидов Д.А., Сазонов С.В., Чуракова Е.И. Иммуногистохимические характеристики рака молочной железы, увеличивающие риск локального рецидива после органосохраняющего лечения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018; 15(3): 10-4. [Demidov S.M., Demidov D.A., Sazonov S.V., Churakova E.I. Immunohistochemical characteristics of breast cancer that increase the risk of local recurrence after organ-preserving treatment. *Tumours of the Female Reproductive System*. 2018; 15(3): 10-4. (In Rus)].
- Дружков М.О., Гатаулин И.Г., Дружков О.Б. Динамика иммунофенотипа рака молочной железы от первичной опухоли к локальному рецидиву. *Онкохирургия*. 2011; 3(2): 26. [Druzhkov M.O., Gataullin I.G., Druzhkov O.B. Dynamics of breast cancer immunophenotype from primary tumour to local recurrence. *Oncosurgery*. 2011; 3(2): 26. (In Rus)].
- Мальгин С.Е., Мальгин Е.Н., Петерсон С.Б. Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2013; 4: 24-27. [Malygin S.E., Malygin E.N., Peterson S.B. Local and regional recurrences after mastectomy with one-stage reconstruction in breast cancer. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2013; 4: 24-27. (In Rus)].
- Wu Z.Y., Han H.H., Han J., et al. Impact of local breast cancer recurrence on reconstructed breast in nipple-sparing mastectomy with immediate reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022; 75(8): 2535-2541.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.05.030>.
- Vuong B., Darbinian J., Savitz A., et al. Breast cancer recurrence by subtype in a diverse, contemporary cohort of young women. *J Am Coll Surg*. 2023; 237(1): 13-23.-DOI: <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000714>.
- Christopher A.N., Morris M.P., Jia H., et al. Managing locoregional breast cancer recurrence after autologous free flap reconstruction: A retrospective review of 2,734 procedures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022; 75(2): 562-570.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.09.078>.
- Woodward S., Willis A., Lazar M., et al. Nipple-sparing mastectomy: A review of outcomes at a single institution. *Breast J*. 2020; 26(11): 2183-2187.-DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.14088>.
- Adra J., Lundstedt D., Killander F., et al. Distribution of locoregional breast cancer recurrence in relation to postoperative radiation fields and biological subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 105(2): 285-295.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.013>.
- Wang J., Luo J., Jin K., et al. Biological subtype predicts locoregional recurrence after postmastectomy radiotherapy in Chinese breast cancer patients. *Cancer Med*. 2020; 9(7): 2427-2434.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2904>.
- Chen S.Y., Sun G.Y., Tang Y., et al. Timing of postmastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy for high-risk breast cancer: A post hoc analysis of a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer*. 2022; 174: 153-164.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.023>.
- Jagsi R., Barlow W.E., Woodward W.A., et al. Radiotherapy use and incidence of locoregional recurrence in patients with favorable-risk, node-positive breast cancer enrolled in the SWOG S1007 trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(8): 1083-1089.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.1984>.
- Kim D., Kim J.H., Kim I.A., et al. Impact of postmastectomy radiation therapy on breast cancer patients according to pathologic nodal status after modern neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2023; 55(2): 592-602.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2022.998>.
- Brett J.O., Mayer E.L. New developments in systemic management for high-risk early-stage hormone-receptor-positive, her2-negative breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2023; 24(6): 594-610.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01082-3>.
- Chen B.F., Tsai Y.F., Lien P.J., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of invasive ductal and lobular carcinoma: analyses of 54,832 taiwan cancer registry index cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2023; 201(3): 547-560.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07044-5>.
- Клинические рекомендации. Рак молочной железы. МЗ РФ. 2021-2023. 2021; 94. [Clinical guidelines. Breast cancer. MoH OF Russia. 2021-2023. 2021: 94. (In Rus)].
- Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Хакимова Ш.Г. Онкологическая безопасность радикальных подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(6): 832-837.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-832-837>. [Zikiryakhodjaev A.D., Rasskazova E.A., Khakimova S.H.G. Oncological safety of radical subcutaneous/skin-sparing mastectomies with simultaneous reconstruction in cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65(6): 832-837.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-832-837>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 10.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Елена Александровна Рассказова / Elena A. Rasskazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>, SPIN: 5476-1500.

Азиз Дильшодович Зикиряходжаев / Aziz D. Zikiryakhodjaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101.





© Ш.Р. Абдуллаева¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, В.А. Загоруйко¹,
 Т.И. Кудряшова¹, О.И. Понасенко¹, Б.С. Каспаров^{1,4}, Л.В. Филатова¹, В.В. Семиглазов^{1,3},
 П.В. Криворотько^{1,2}, В.Ф. Семиглазов^{1,2}

Предиктивная роль TILs при платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии у больных трижды-негативным раком молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sheyda R. Abdullaeva¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Anna S. Artemyeva¹, Valentina A. Zagoruiko¹,
 Tatiana I. Kudriashova¹, Olga I. Ponasenko¹, Boris S. Kasparov^{1,4}, Larisa V. Filatova¹,
 Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Petr V. Krivorotko^{1,2}, Vladimir F. Semiglazov^{1,2}

Predictive Role of TILs In Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation

³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

Введение. Согласно ранее проведенным исследованиям добавление карбоплатина к неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у пациентов с ранним трижды-негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) увеличивает частоту полного патоморфологического ответа (pCR). Однако не определена группа пациентов, которые действительно получают пользу от добавления препаратов платины. Опухоль инфильтрирующие лимфоциты (TILs) хорошо известный прогностический и предиктивный биомаркер при ТНРМЖ.

Цель. Оценить эффективность платиносодержащей и бесплатиновой НАХТ в зависимости от уровня TILs.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены сведения о 140 пациентах с ТНРМЖ (ER < 10 %), получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2023 гг. Больные были разделены на 2 группы: в группе контроля (n = 70) пациентам проводилась стандартная НАХТ, а в группе сравнения (n = 70) — с включением препаратов платины. Уровень TILs оценивался в биопсийном материале и был разделен на две группы: высокий (> 40 %) и низкий (≤ 40 %). Первичной конечной точкой исследования являлась частота pCR, вторичная конечная точка — бессобытийная выживаемости (БСВ).

Результаты. Частота pCR была значимо выше в группе НАХТ с препаратами платины 64,3 %, чем в группе без платины 35,7 % (ОИШ 3,24, 95 % ДИ 1,62–6,47; p = 0,001). При высоком уровне TILs не было значимых различий в показателях pCR между группами НАХТ с включением пре-

Introduction. Previous studies have indicated that the addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with early triple-negative breast cancer (TNBC) is associated with an increased rate of pathological complete response (pCR). However, the subgroup of patients who truly benefit from the addition of platinum agents has yet to be identified. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) are reliable prognostic and predictive biomarker in TNBC.

Aim. To evaluate the efficacy of platinum-containing and platinum-free NACT depending on the level of TILs.

Materials and Methods. The retrospective study included data on 140 patients with TNBC (ER < 10 %) treated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology between 2017 and 2023. The patients were divided into two groups: the control group (n = 70) received standard NACT, while the comparison group (n = 70) was treated with NACT including platinum agents. The level of TILs was evaluated in biopsy material and was classified into two groups: high (> 40 %) and low (≤ 40 %). The primary endpoint of the study was the pathological complete response (pCR) rate, while the secondary endpoint was event-free survival (EFS).

Results. The pCR rate was significantly higher in the NACT group with platinum agents (64.3 %), compared to the group without platinum (35.7 %) (OR 3.24, 95 % CI 1.62–6.47; p = 0.001). There was no statistically significant difference in the pCR rates between the carboplatin-based and standard

паратов платины и без — 68,4 % и 53,3 % соответственно (ОШ 1,90; 95 % ДИ 0,47–7,70; $p = 0,369$). В группе с низким уровнем TILs, частота pCR была выше в группе НАХТ на основе платины 62,7 %, по сравнению с 32,7 % в стандартной группе НАХТ (ОШ 3,46; 95 % ДИ 1,56–7,70; $p = 0,002$). Не было получено значимых различий в БСВ в зависимости от режима НАХТ ($p = 0,161$). Высокий уровень TILs был ассоциирован с более высокими показателями 3-летней БСВ — 95 % против 65 % в группе низкого уровня TILs (ОР 9,095, 95 % ДИ 1,232–0,859; $p = 0,030$). В результате многофакторного анализа были выделены предикторы, значимо влияющие на БСВ: высокий уровень TILs (0,024), достижение pCR (0,038) и стадия заболевания (0,025).

Выводы. Низкий уровень TILs является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ранним ТНРМЖ. Добавление препаратов платины можно рассмотреть в первую очередь у пациентов с ТНРМЖ при низком уровне TILs. Эти данные могут помочь индивидуализировать лечение пациентов с ТНРМЖ.

Ключевые слова: трижды-негативный рак молочной железы; инфильтрирующие опухоль лимфоциты; TILs; неoadъювантная терапия; pCR

Для цитирования: Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Загоруйко В.А., Кудряшова Т.И., Понасенко О.И., Каспаров Б.С., Филатова Л.В., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Предиктивная роль TILs при платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии у больных трижды-негативным раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 533-540.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-533-540

✉ Контакты: Абдуллаева Шейда Раджабалиевна, sheyda95@yandex.ru

Введение

В терапии раннего ТНРМЖ нет эффективных предиктивных биомаркеров для определения группы пациентов, которым необходима интенсификация терапии. В отличие от распространенных стадий ТНРМЖ, при ранних стадиях уровень экспрессии PD-L1 не показал предиктивной значимости [1]. Опухоль инфильтрирующие лимфоциты (TILs) являются одним из важных компонентов микроокружения опухоли, связаны с улучшением показателей выживаемости и увеличением частоты ответа на НАХТ [2–7].

Основой неoadъювантной терапии ТНРМЖ остается химиотерапия. Хорошо известно, что добавление препаратов платины к НАХТ позволило увеличить частоту pCR [8–10]. Рутинное включение препаратов платины в НАХТ остается предметом дискуссии из-за неопределенных данных по БСВ и общей выживаемости, а также увеличения частоты нежелательных явлений [11]. Цель нашего исследования — оценить ответ на НАХТ с включением препаратов платины и без в зависимости от уровня TILs. Была выделена подгруппа пациентов на основе уровня TILs с наибольшим выигрышем от добавления платины.

Материалы и методы

Исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онко-

НАХТ groups with high TILs, with 68.4 % and 53.3 %, respectively (OR 1.90; 95 % CI 0.47–7.70; $p = 0.369$). In the low TILs group, the pCR was more frequent in the platinum-based NACT group (62.7 %) compared to the standard NACT group (32.7 %) (OR 3.46; 95 % CI 1.56–7.70; $p = 0.002$). There were no significant differences in EFS depending on the NACT regimen ($p = 0.161$). A high TILs was associated with a higher 3-year EFS rate of 95 % compared to 65 % in the low TIL level group (OR 9.095, 95 % CI 1.232–0.859; $p = 0.030$). Multivariate analysis revealed predictors significantly associated with EFS: high TILs (0.024), pCR (0.038) and stage (0.025).

Conclusion. Low level of TILs is a poor prognostic factor in patients with early TNBC. The incorporation of platinum agents is a viable option primarily for TNBC patients with low TILs levels. These data can help in personalizing the treatment of patients with TNBC.

Keywords: triple negative breast cancer; tumor infiltrating lymphocytes; TILs; neoadjuvant therapy; pCR

For Citation: Sheyda R. Abdullaeva, Tatiana Yu. Semiglazova, Anna S. Artemyeva, Valentina A. Zagoruiko, Tatiana I. Kudriashova, Olga I. Ponasenko, Boris S. Kasparov, Larisa V. Filatova, Vladislav V. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Vladimir F. Semiglazov. Predictive role of TILs in platinum-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 533-540. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-533-540

логии и реабилитации на базах отделения опухолей молочной железы и патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В исследование ретроспективно были включены сведения о 140 пациентах с ТНРМЖ I–III стадии и с низкой экспрессией рецепторов эстрогена < 10 %, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 24 от 27 октября 2022 г.). Добровольное информированное согласие было получено в письменном виде от всех пациентов.

Согласно дизайну исследования, были выделены две группы пациентов. В группу контроля вошли 70 пациентов, которым проводилась бесплатиновая НАХТ (4 цикла полихимиотерапии доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 недели и 12 циклов монохимиотерапии паклитакселом 80 мг/м² в еженедельном режиме). В экспериментальную группу было включено 70 пациентов, которым проводилась неoadъювантная платиносодержащая химиотерапия (4 цикла полихимиотерапии доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² и 12 циклов полихимиотерапии паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин AUC2 еженедельно).

Всем пациентам в двух группах ($n = 140$) после НАХТ было проведено хирургическое лечение. В послеоперационном материале оценивалась часто-

та pCR. Определение pCR и степень регресса опухоли после НАХТ проводилось по системе ypTNM. По показаниям проводилась адъювантная лучевая терапия и химиотерапия. Уровень TILs оценивался до проведения НАХТ в биопсийном материале опухоли согласно рекомендациям международной рабочей группы по иммуноонкологическим биомаркерам [12]. Экспрессия TILs была классифицирована на две группы: низкий (TILs ≤ 40 %) и высокий (TILs > 40 %) [13–16].

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой исследования являлась частота pCR (ypT0/is, ypN0) у всех поддающихся анализу пациентов и у пациентов с высоким и низким уровнем TILs. В качестве вторичной конечной точки оценивалась бессобытийная выживаемость (БСВ) и определялась как время от начала НАХТ до любого из следующих событий: прогрессирование заболевания, рецидив или смерть от любой причины.

Статистический анализ. Сравнение между группами проводили с использованием критериев χ^2 , точного критерия Фишера и Манна – Уитни. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана – Майера. Отношение рисков (ОР) на-

ступления событий в обеих группах сравнивалось путем применения регрессии Кокса. Был проведен унивариабельный (однофакторный) анализ и мультивариабельный (многофакторный) с вычислением отношения рисков и 95 % доверительных интервалов. Статистическая значимость была установлена как $p < 0,05$. Анализ проводился в программе «SPSS – statistics 20.0».

Результаты

Пациенты с ТНРМЖ в обеих группах были сбалансированы по возрасту, стадии основного процесса, статусу мутации в гене BRCA, степени злокачественности, индексу пролиферативной активности и уровню TILs (см. табл. 1).

Влияние уровня TILs на частоту pCR. Частота pCR была статистически значимо выше в группе НАХТ с препаратами платины 64,3 %, чем в группе без платины 35,7 % (ОШ 3,24, 95 % ДИ 1,62–6,47; $p = 0,00124$) (рис. 1).

Средний уровень TILs значимо не различался в двух группах лечения 28,1 ± 21,4 % в группе НАХТ без платины и 30,4 ± 24,6 % в группе с препаратами платины ($p = 0,323$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ранним ТНРМЖ
Table 1. Clinical characteristics of patients with early TNBC

Характеристика	Группа НАХТ без платины (n = 70)	Группа НАХТ с платиной (n = 70)	p
Возраст, медиана (года)	47	47	0.110***
Возраст, n (%)			
< 50	46 (66)	39 (56)	0.226*
> 50	24 (34)	31 (44)	
Стадия, n (%)			
I	2 (3)	2 (3)	0.802**
II	45 (64)	40 (57)	
III	23 (33)	28 (40)	
Статус лимфоузлов, n (%)			
cN0	25 (36)	24 (34)	0.860*
cN+	45 (64)	46 (66)	
Grade, n (%)			
2	10 (14)	7 (10)	0.606**
3	60 (86)	63 (90)	
Ki67, n (%)			
<60	15 (21)	19 (27)	0.431*
>60	55 (79)	51 (73)	
Статус BRCA1/2, n (%)			
Без мутации	55 (79)	56 (80)	0.835*
С мутацией	15 (21)	14 (20)	
Уровень TILs, n (%)			
Низкий (≤ 40 %)	55 (79)	51 (73)	0.431*
Высокий (> 40 %)	15 (21)	19 (27)	

Примечания: * — критерий Хи-квадрат; ** — точный критерий Фишера; *** — критерий Манна – Уитни.

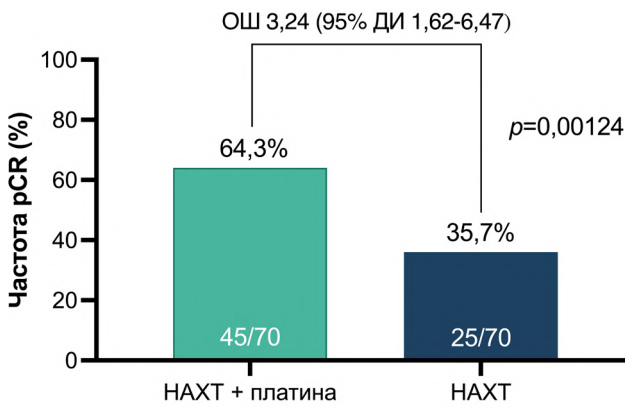


Рис. 1. Частота pCR в группах платиносодержащей и бесплатиновой НАХТ

Fig. 1. pCR rate in the platinum-based and standard NACT groups

При анализе всех пациентов наблюдалась тенденция к увеличению частоты pCR при высоком уровне TILs 58,8 %, по сравнению с низким уровнем TILs 47,2 % (ОШ 1,60; 95 % ДИ 0,73–3,49; $p = 0,237$). У пациентов с наличием BRCA мутации частота pCR была выше в группе НАХТ с препаратами платины 73,3 %, чем в группе без платины 42,9 % (ОШ 3,67, 95 % ДИ 0,85–14,57; $p = 0,096$).

В группе с высоким уровнем TILs не было продемонстрировано значимых различий в частоте pCR между группами на основе платины и стандартной НАХТ 68,4 % и 53,3 % соответственно (ОШ 1,90; 95 % ДИ 0,47–7,70; $p = 0,369$). При анализе группы с низкой инфильтрацией TILs частота pCR статистически значимо была выше в группе НАХТ на основе платины 62,7 %, по сравнению со стандартной группой НАХТ 32,7 % (ОШ 3,46; 95 % ДИ 1,56–7,70; $p = 0,002$) (рис. 2).

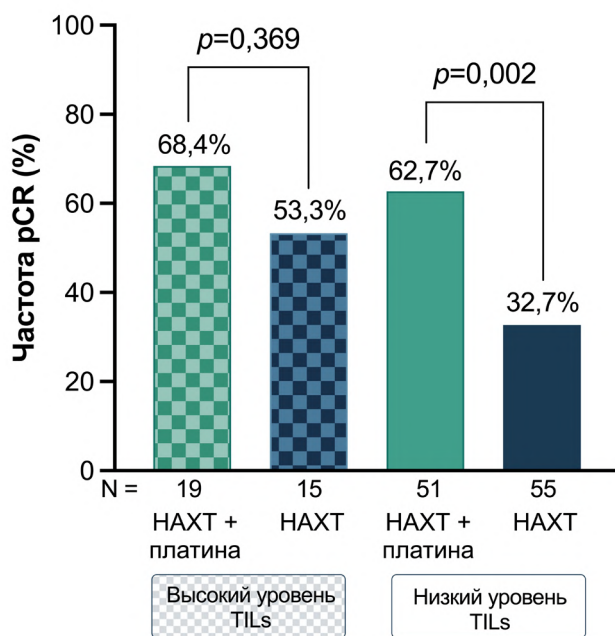


Рис. 2. Частота pCR в зависимости от уровня TILs и схемы НАХТ

Fig. 2. pCR rate depending on the level of TILs and the NACT regimen

Анализ бессобытийной выживаемости. Медиана наблюдения составила 28 мес. (диапазон 5–77 мес.). Анализ полученных результатов показал, что 3-летняя БСВ в группе платиносодержащей НАХТ достоверно не отличалась от группы стандартной НАХТ — 78,0 % против 66,3 % соответственно (ОР 1,757 95 % ДИ 0,798–3,867; $p = 0,161$) (рис. 3).

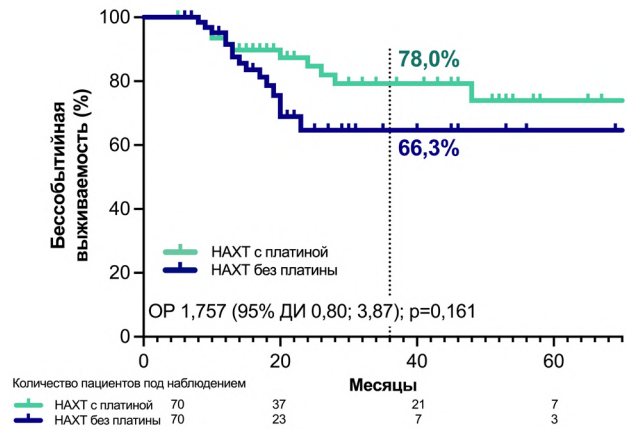


Рис. 3. БСВ в группе НАХТ с препаратами платины и без

Fig. 3. EFS in the NACT group with and without platinum agents

Достижение pCR было ассоциировано с улучшением показателей 3-летней БСВ, по сравнению с резидуальной опухолью — 84,7 % против 56,9 % соответственно (ОР 3,547, 95 % ДИ 1,483–8,486; $p = 0,004$). В группе пациентов с низким уровнем TILs показатель 3-летней БСВ составил лишь 65 %, при этом в группе высокого уровня TILs этот показатель достиг 95 % (ОР 9,095, 95 % ДИ 1,232–0,859; $p = 0,030$). У пациентов с высоким уровнем TILs показатели 3-летней БСВ в группе НАХТ с препаратами платины и без составили 100 % и 87,5 % соответственно (ОР 1,374, 95 % ДИ 0,656–5,321; $p = 0,58$). При низком уровне TILs показатели 3-летней БСВ в группе платиносодержащей НАХТ составили 71,9 %, при этом в стандартной — 61,1 % (ОР 1,577, 95 % ДИ 0,705–3,532; $p = 0,268$) (рис. 4).

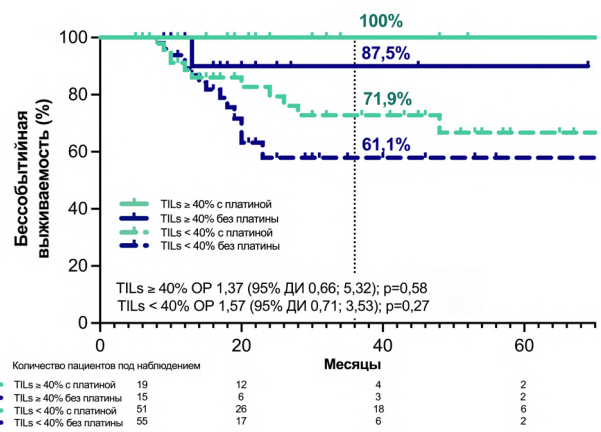


Рис. 4. 3-летняя БСВ в зависимости от уровня TILs и схемы НАХТ

Fig. 4. 3-year EFS depending on the level of TILs and the NACT regimen

Таблица 2. Униварибельный и мультиварибельный анализ БСВ
Table 2. Univariable and multivariable analysis of EFS

Характеристика	Униварибельный анализ		Мультиварибельный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	p value	ОР (95 % ДИ)	p value
Уровень TILs ≥ 40 vs < 40	9,10 (1,23 – 17,15)	0,030	10,28 (1,36 – 16,91)	0,024
НАХТ с платиной vs без	1,76 (0,80 – 3,87)	0,161	1,77 (0,49 – 2,81)	0,715
gBRCA wt vs mut	1,58 (0,69 – 3,65)	0,281	2,09 (8,84 – 5,22)	0,114
Ki67 < 60 % vs ≥ 60 %	1,25 (0,50 – 3,12)	0,628	1,75 (0,67 – 4,60)	0,254
Grade 2 vs 3	1,21 (0,36 – 4,04)	0,756	1,04 (0,28 – 3,90)	0,951
pCR да vs нет	3,55 (1,48 – 8,49)	0,004	3,08 (1,07 – 8,90)	0,038
Стадия I-II vs III	3,37 (1,52 – 7,47)	0,003	3,19 (1,16 – 8,76)	0,025
ЛУ 0 vs 1-3	2,52 (0,95 – 6,70)	0,058	1,13 (0,35 – 3,62)	0,840

Однофакторный и многофакторный анализ показателей бессобытийной выживаемости у пациентов с ранним ТНРМЖ. При анализе данных методом однофакторной логистической регрессии обнаружено, что на показатели БСВ значимо влияли: высокий уровень TILs против низкого уровня (ОР 9,095, 95 % ДИ 1,232–0,859; $p = 0,030$); достижение pCR против остаточной опухоли (ОР 3,547, 95 % ДИ 1,483–8,486; $p = 0,004$); III стадия заболевания против I и II (ОР 3,365 95 % ДИ 1,517–7,466; $p = 0,003$). В результате многофакторного анализа по регрессионной модели Кокса выявлено, что независимыми предикторами БСВ остаются: высокий уровень TILs, достижение pCR и стадия заболевания (табл. 2).

Обсуждение

Изучение «внутренних» подтипов ТНРМЖ и особенностей микроокружения является важным шагом к персонализации лечения [17]. Активное внедрение иммунотерапии в ландшафт лечения ТНРМЖ требует поиска эффективных биомаркеров для прогнозирования ответа на терапию [18]. На сегодняшний день нет маркеров ответа на иммунотерапию и химиотерапию при раннем ТНРМЖ.

Данное исследование было проведено с целью выделения группы пациентов, которые получают наибольшую пользу от добавления препаратов платины. По результатам проведенного нами исследования, не было получено значимых различий в частоте pCR между группами лечения при высоком уровне TILs ($p = 0,369$), в то время как при низком уровне TILs добавление препаратов платины к НАХТ значимо увеличило частоту pCR ($p = 0,002$). Такие данные были получены ранее при метастатическом ТНРМЖ, где при низком уровне TILs наблюдалась вы-

сокая частота ответа на препараты платины, по сравнению с таксанами [19]. Полученные результаты демонстрируют способность препаратов платины усиливать иммунный ответ за счет привлечения эффекторных клеток и подавлять иммуносупрессивное микроокружение [20]. Другие данные были получены в исследовании GeparSixto, где частота pCR в группе с карбоплатином была выше при высокой инфльтрации опухоли лимфоцитами (74 % — в группе платины, 43 % — в группе без платины; $p = 0,0005$) и не отличалась при низкой (46 % против 34 %; $p = 0,08$) [21]. Данные различия могут быть связаны с разным порогом между высоким и низким уровнем TILs в нашем исследовании (40 %) и в анализе GeparSixto (60 %).

По результатам нашего исследования, было отмечено снижение показателей 3-летней БСВ в группе низкого уровня TILs вне зависимости от группы лечения (95 % против 65 %; $p = 0,030$). Тем самым группа пациентов с низким уровнем TILs, вероятно, нуждается в интенсификации режима НАХТ. Показатели 3-летней БСВ численно выше при добавлении карбоплатина к НАХТ в группе низкого уровня TILs (63,4 % против 51,1 %), однако без значимых различий в виду малого количества пациентов ($p = 0,268$). Показатели БСВ в группе высокого уровня TILs остаются высокими вне зависимости от схемы НАХТ (100 % и 87,5 %).

Независимыми предикторами, влияющими на прогноз при ТНРМЖ, по результатам нашего исследования, оказались: низкий уровень TILs, резидуальная опухоль после проведения НАХТ и стадия заболевания. Эти данные согласуются с международными исследованиями и подтверждают значимость не только характеристики опухоли, но и микроокружения [22–24].

Наше исследование имеет ряд ограничений. В виду ретроспективного характера нашей ра-

боты, полученные результаты требуют проведения проспективного исследования и подтверждения данных. Малое количество пациентов в исследовании и в подгруппах затрудняют интерпретацию результатов, что требует подтверждения на более крупной выборке. Период наблюдения в нашем исследовании составляет 28 мес., при этом рецидивы ТНРМЖ чаще всего выявляются в первые 3–5 лет, что требует более длительного наблюдения за пациентами и публикации отдалённых результатов нашего исследования.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень ТИЛс, наличие резидуальной опухоли после НАХТ и стадия заболевания негативно влияют на БСВ. Пациенты с высоким уровнем ТИЛс в меньшей степени получают пользу от добавления препаратов платины. Группа пациентов с низким уровнем ТИЛс, вероятно, требует интенсификации лечения с целью улучшения показателей БСВ. Дальнейшее подтверждение этих результатов в проспективных исследованиях может помочь в оптимизации стратегий лечения пациентов с ТНРМЖ и индивидуализировать его.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 24 от 27.10.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Protocol № 24, dated 27.10.2022. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С. — концепция и дизайн исследования;

Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С. — сбор и обработка материала;

Абдуллаева Ш.Р. — статистическая обработка данных;

Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С. — написание текста;

Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Загоруйко В.А., Кудряшова Т.И., Понасенко О.И., Каспаров Б.С., Филатова Л.В., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. — редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Abdullaeva Sh.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S. — developed the research design;

Abdullaeva Sh.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S. — processed the material;

Abdullaeva Sh.R. — conducted statistical analysis;

Abdullaeva Sh.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S. — wrote the article;

Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S., Zagoruyko V.A., Kudryashova T.I., Ponasenko O.I., Kasparov B.S., Filatova L.V., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. — carried out scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(9): 810-821.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.
- Gao Z.H., Li C.X., Liu M., Jiang J.Y. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020; 20(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S12885-020-07654-Y>.
- Issa-Nummer Y, Darb-Esfahani S., Loibl S., et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer—a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One*. 2013; 8(12).-DOI: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0079775>.
- García-Martínez E., Gil G.L., Benito A.C., et al. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(6).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S13058-014-0488-5>.
- Mao Y., Qu Q., Zhang Y., et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(12).-DOI: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0115103>.
- Semiglazov V.F. Dependence of clinical course in breast cancer on tumour pathology. *Radiobiol Radiother (Berl)*. 1974; 15(3): 361-364.
- Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф., et al. Прогностические возможности CD4+ при раке молочной железы T1–2N0M0. Опухоли женской репродуктивной системы. 2023; 19(2): 89-93.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-89-93>. [Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F., et al. Prognostic value of CD4+ in patients with T1–2N0M0 breast cancer. *Tumors of*

- Female Reproductive System*. 2023; 19(2): 89-93.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-89-93>. (In Rus)].
8. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S., et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7): 747-756.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3).
 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 on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(1): 13.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572>.
 10. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M., et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(4): 497-509.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6).
 11. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M., et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1497-1508.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDY127>.
 12. Salgado R., Denkert C., Demaria S., et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015; 26(2): 259-71.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>.
 13. Bianchini G., Huang C.S., Egle D., et al. LBA13 Tumour infiltrating lymphocytes (TILs), PD-L1 expression and their dynamics in the NeoTRIPaPDL1 trial. *Ann Oncol*. 2020; 31: S1145-S1146.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2241>.
 14. Schmid P., Salgado R., Park Y.H., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Ann Oncol*. 2020; 31(5): 569-581.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.01.072>.
 15. Herrero-Vicent C., Guerrero A., Gavilá J., et al. Predictive and prognostic impact of tumour-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ecancermedicalscience*. 2017; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3332/ECANCER.2017.759>.
 16. Abdullaeva S., Semiglazova T.Y., Artemyeva A., et al. 264P Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) in triple-negative breast cancer (TNBC): Final analysis. *Ann Oncol*. 2023; 34: S288-S289.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.461>.
 17. Бузенкова А.В., Таширева Л.А., Завьялова М.В., et al. Особенности клеточного состава опухолевой ниши инвазивной протоковой карциномы неспецифического типа молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(5): 59-68.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-59-68>. [Buzenkova A.V., Tashireva L.A., Zavyalova M.V., et al. The features of tumor niche cell composition in invasive breast ductal carcinoma of no special type. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(5): 59-68.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-59-68>. (In Rus)].
 18. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Балдуева И.А., et al. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. Медицинский совет. 2021; (4): 248-257.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>. [Semiglazov V.F., Tseluiko A.I., Baldueva I.A., et al. Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2021; (4): 248-257.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>. (In Rus)].
 19. Tovey H., Sipsos O., Parker J.S., et al. Integrated multimodal analyses of DNA damage response and immune markers as predictors of response in metastatic triple-negative breast cancer in the TNT trial (NCT00532727). *Clin Cancer Res*. 2023; 29(18): 3691-3705.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0370>.
 20. Lesterhuis W.J., Punt C.J.A., Hato S.V., et al. Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice. *J Clin Invest*. 2011; 121(8): 3100.-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI43656>.
 21. Denkert C., Von Minckwitz G., Brase J.C., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*. 2015; 33(9): 983-991.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.1967>.
 22. Hsu J.Y., Chang C.J., Cheng J.S. Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 2022; 12(1).-DOI: <https://doi.org/10.1038/S41598-021-04316-2>.
 23. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938): 164-172.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
 24. Loi S., Drubay D., Adams S., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2019; 37(7): 559-569.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01010>.

Поступила в редакцию / Received / 01.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 24.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Шейда Раджабалиевна Абдуллаева / Sheyda R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528> / SPIN-код: 8852-4848.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691> / SPIN-код: 9773-3759.

Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X> / SPIN-код: 5760-5463.

Валентина Андреевна Загоруйко / Valentina A. Zagoruiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7508-8383>.

Татьяна Ивановна Кудряшова / Tatiana I. Kudriashova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X> / SPIN-код: 3538-9987.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823> / SPIN-код: 1789-1260.

Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582> / SPIN-код: 2564-9233.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221> / SPIN-код: 6786-9577.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159> / SPIN-код: 2448-7506.

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619> / SPIN-код: 3874-9539.





© М.Ф. Балюзек^{1, 2}, С.О. Кузин¹, Д.Г. Хайманова¹, Г.В. Шолохов¹

Характеристика сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Результат работы междисциплинарной команды

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Marina F. Ballyuzek^{1,2}, Sergey O. Kuzin¹, Dzerasa G. Khaimanova¹, Georgy V. Sholokhov¹

The Characteristics of Cardiovascular Adverse Events in Therapy with Immune Checkpoint Inhibitors: The Result of Work of the Multi-Disciplinary Team

¹Saint Petersburg clinical hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg clinical hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. С целью оценки характера и частоты встречаемости сердечно-сосудистых нежелательных явлений (НЯ), возникших на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ), в сравнении с таковыми при лечении онкологических больных известными кардиотоксическими химиопрепаратами (КТ-ХТ), проведено открытое обсервационное ретроспективное и проспективное исследование на базе онкологического отделения в многопрофильном лечебном учреждении.

Материалы и методы. В исследование включены 2 группы — 88 пациентов, получающих терапию ИИКТ и 102 пациента, получающих КТ-ХТ. Оценивались сердечные маркеры, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. В случае развития острых кардиотоксических НЯ с целью дифференциальной диагностики сердечно-сосудистых иммунных нежелательных явлений выполнялись магнитно-резонансную томографию сердца, коронароангиографию, вентрикулографию, ангиографию периферических артерий. Для проведения стандартного статистического анализа использовали критерий хи-квадрат и тест Манна-Уитни.

Результаты. Во время противоопухолевой терапии сердечно-сосудистые НЯ — острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, нарушения ритма; осложнения, способствующие опосредованной кардиотоксичности — ухудшение функции почек, тиреопатии и смерть от несердечно-сосудистых причин в группах иммунотерапии и КТ-ХТ встретились с примерно одинаковой частотой. Всего выявлено 109 осложнений (в среднем — 1,9 НЯ) у 58 пациентов из 88 (65,9 %) группы иммунотерапии и 110 НЯ — у 60 пациентов (58,8 %, в среднем — 1,8 НЯ) группы КТ-ХТ. Миокардит диагностирован в 5,6 %, смерть от сердечно-сосудистых причин — 5,6 %, перикардит — 3,4 % случаев. Эти осложнения встретились только в группе ИИКТ-терапии.

Заключение. Терапию препаратами из группы ИИКТ можно отнести к кардиотоксической противоопухолевой терапии, т. к. частота возникающих сердечно-сосудистых осложнений при иммунотерапии сопоставима с КТ-ХТ. Причины развития кардиотоксических НЯ не обязательно являются иммуноопосредованными, но могут быть прояв-

Introduction. In order to assess the nature and frequency of cardiovascular adverse events (CVAE) occurring against the background of therapy with immune checkpoint inhibitor (ICI) in comparison with that which occurs during treatment of cancer patients with known cardiotoxic chemotherapy drugs, an open observational retrospective and prospective study was conducted on the basis of an oncological department in a multidisciplinary medical institution.

Materials and Methods. The study included two groups: 88 patients receiving ICI therapy and 102 patients receiving chemotherapy with cardiotoxic chemotherapy drugs. Diagnostic tests were carried out, including cardiac markers, ECG, 24-hour ECG monitoring and echocardiography. In the event of acute cardiotoxic AEs, cardiac magnetic resonance imaging, coronary angiography, ventriculography and angiography of peripheral arteries were performed for differential diagnosis of cardiovascular immune AEs. The standard statistical analysis was conducted using the Chi-square test and Mann-Whitney test.

Results. During antitumor treatment, various cardiovascular AEs such as acute coronary syndrome, heart failure, arrhythmias, complications contributing to indirect cardiotoxicity - deterioration of renal function, thyroid gland disorders and death from non-cardiovascular causes in groups of immunotherapy and cardiotoxic chemotherapy occurred with approximately equal frequency. A total of 109 complications (mean 1.9 AEs) were identified in 58 patients (65.9 %) in the immunotherapy group and 110 AEs in 60 patients (58.8 %, mean 1.8 AEs) in the chemotherapy group. Myocarditis was diagnosed in 5.6 % of cases, death from cardiovascular causes in 5.6 %, and pericarditis in 3.4 %. These complications were observed only in the ICI treatment group.

Conclusion. Therapy with drugs from the ICI group can be classified as cardiotoxic antitumor therapy, since the incidence of cardiovascular complications during immunotherapy is comparable to that of cardiotoxic chemotherapy. The causes of cardiovascular AEs are not always immune-mediated. They may occur due to worsening of cardiovascular diseases, indirect

лениями ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний, не прямой кардиотоксичности или течения собственно онкологического процесса, поэтому требуется проведение своевременной дифференциальной диагностики, разработки стратегий профилактики, обоснованного лечения возникших сердечно-сосудистых нарушений и дальнейшего ведения больных. Для достижения этих целей необходимо является организация междисциплинарных команд с участием кардиологов/кардиоонкологов и других специалистов, участвующих в работе междисциплинарных консилиумов.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек; сердечно-сосудистая токсичность; кардиотоксические препараты; кардио-онкология; междисциплинарные консилиумы

Для цитирования: Баллюзек М.Ф., Кузин С.О., Хайманова Д.Г., Шолохов Г.В. Характеристика сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Результат работы междисциплинарной команды. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 541-549. -DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-541-549

✉ Контакты: Баллюзек Марина Феликсовна, marina.ballyzek@mail.ru

Введение

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ) значительно улучшила лечение различных злокачественных новообразований (ЗНО), в т. ч. на поздних стадиях заболевания, но широкое применение этого нового вида терапии в клинической практике продолжает выявлять разнообразные побочные эффекты, связанные с воздействием на иммунную систему организма.

Иммунные контрольные точки CTLA-4, PD-1, PD-L1 являются блокирующими регуляторами активации Т-клеток и опосредуют эффекторные функции Т-лимфоцитов, защищая организм от аутоиммунных реакций, но при этом их ингибирование повышает иммунную противоопухолевую активность клеточного иммунитета. Иммуноterapia ИИКТ, которые представляют собой моноклональные антитела, а именно препараты анти-CTLA-4 (ипилиумаб), анти-PD1/PDL1 (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб) сейчас широко применяются для лечения ранее трудноизлечимых форм ЗНО, таких как мелкоклеточный рак легкого, меланома, рак желудка, пищевода, шейки матки, эндометрия, гепатоцеллюлярная карцинома, почечно-клеточный рак и др. [1]. Однако эта терапия также может стимулировать и развитие аутоиммунных реакций, особенно у пациентов с генетическими или приобретенными предрасполагающими факторами [2, 3].

К наиболее частым иммуноопосредованным осложнениям при применении ИИКТ относятся кожная токсичность (до 50 %), аутоиммунные гепатиты (до 20 %), колиты (до 30 %), эндокринопатии (до 10 %), пневмониты (5–10 %). Риск токсичности возрастает при комбинации

cardiotoxicity, or the course of the oncological process itself. Therefore, timely diagnosis, prevention strategies, treatment of cardiovascular disorders, and further management of patients are required. To achieve these goals, it is necessary to form interdisciplinary teams with cardiologists/cardio-oncologists and specialists from other areas participating in the work of multidisciplinary consultations.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; cardiovascular toxicity; cardiotoxic drugs; cardio-oncology; multidisciplinary team

For Citation: Marina F. Ballyzek, Sergey O. Kuzin, Dzerasa G. Khaimanova, Georgy V. Sholokhov. The characteristics of cardiovascular adverse events in therapy with immune checkpoint inhibitors: the result of work of the multi-disciplinary team. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 541-549. (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-541-549

анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратов, а также в сочетании с таргетной терапией [2, 3].

Сердечно-сосудистые иНЯ (острый фульминантный миокардит), считался относительно редким, но имеющим самые высокие показатели летальности — до 50 % [1]. Отмечено, что кардиоваскулярные события от бессимптомных лабораторных и инструментальных отклонений до развития жизнеугрожающего молниеносно протекающего миокардита с тяжелой сердечной недостаточностью (СН) обычно возникают на ранней стадии лечения ИИКТ (≤ 90 дней терапии), но могут наблюдаться и после 1 года терапии [2].

По мере накопления клинического опыта онкологами и кардиологами становится очевидным, что первичное представление о кардиоваскулярных осложнениях ИИКТ-терапии могло недооценивать частоту развития и спектр возникающих событий. Не исключено, что на первом этапе практического применения онкологи диагностировали преимущественно фульминантные формы миокардитов, которые проявляются яркой, тяжелой клинической картиной, тогда как существуют и малосимптомные варианты течения этой патологии, которые по мере прогрессирования воспалительной кардиомиопатии могут далее привести к развитию СН, жизнеопасных аритмий, внезапной смерти [1, 3]. Однако в связи с их иногда латентным течением, и/или маскировкой неблагоприятного кардиоваскулярного события признаками онкологического заболевания (одышка, тахикардия, боли в грудной клетке и прочее) могут не насторожить онкологов. В настоящее время спектр ранних и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений иммунотерапии пополнился такими иНЯ как СН, острый коронарный синдром (ОКС), артериаль-

ный тромбоз, перикардит, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, синдром удлиненного QT, синдром Такоцубо [1, 2].

Накопление данных о кардиоваскулярных НЯ в процессе иммунотерапии ИИКТ-препаратами, их связь с исходным сердечно-сосудистым риском у конкретного пациента, коморбидными заболеваниями, ранними и отдаленными проявлениями кардиотоксичности представляют актуальную научно-практическую задачу современной онкологии и кардиологии. Цель исследования — оценить характер и частоту встречаемости сердечно-сосудистых нежелательных явлений, возникших на фоне терапии ИИКТ, в сравнении с таковыми при лечении онкологических больных известными кардиотоксическими химиопрепаратами для разработки стратегий профилактики, диагностики, своевременного и адекватного лечения возникших кардиологических событий.

Материалы и методы

Открытое обсервационное ретроспективное и проспективное исследование проводили в 2020–2023 гг. на базе отделений онкологии, онкологической реабилитации и паллиативного лечения (ОРПЛ), кардиологии и терапии СПб больницы РАН с применением принципов мультидисциплинарного, кардиоонкологического подхода [4].

Критериями включения были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет и старше, наличие выявленного онкологического заболевания I–IV стадий с документально подтвержденными данными гистологического, иммуногистохимического исследований; проведение курсов химиотерапии и иммунотерапии по поводу ЗНО на базе отделения ОРПЛ. Критериями исключения являлись: наличие противопоказаний к проведению химиотерапии и/или иммунотерапии, в т. ч. в виде острых форм ССЗ — острый инфаркт миокарда (ОИМ), стенокардия 3–4 функционального класса по NYHA, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 4 функционального класса по NYHA.

Из общего числа пролеченных на отделении ОРПЛ онкологических больных (1 013 человек) методом сплошной выборки выделили группы 88 пациентов, получающих ИИКТ-терапию (основная группа) и 102 пациента (контрольная группа), получающих химиопрепараты с известными кардиотоксическими свойствами (КТ-ХТ) — антрациклины (доксорубин), алкилирующие (циклофосфамид), гемцитабин,

фторурацил, таргетную терапию моноклональными антителами (трастазумаб).

В рамках скрининга сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выполняли лабораторную диагностику дислипидемии и сахарного диабета. Определяли сердечные маркеры (тропонин I), проводили электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографию (ЭХОКГ) с методом глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain — GLS) на аппаратах General Electric Vivid E95 и General Electric Vivid 7pro. Определяли риск развития сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака (ССТ-СТР) по критериям HFA-ICOS [4].

В дальнейшем проводили наблюдение для профилактики и ранней диагностики кардиотоксических НЯ и иНЯ, что включало определение сердечных маркеров, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ с методом GLS. В случае подозрения на развитие острых кардиотоксических иНЯ с целью дифференциальной диагностики выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, по показаниям — коронароангиографию, вентрикулографию, ангиографию периферических артерий. При появлении любых жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы в основной группе применяли алгоритм диагностики миокардита, ассоциированного с терапией ИИКТ [2, 3].

Статистический анализ. Для проведения стандартного статистического анализа использовали пакет SPSS Statistics 22.0. Использовались Chi-Square Test (критерий хи-квадрат), тест Манна – Уитни.

Результаты

Характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, данные по распределению между группами пациентов по возрасту сопоставимы. Большинство онкологических больных при оценке их общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) было в состоянии нормальной и легко сниженной физической активности, однако в группе терапии ИИКТ, по сравнению с группой, получавших КТ-ХТ преобладали, но статистически незначимо, пациенты с показателями ECOG 0–1.

Преобладание пациентов более молодого возраста и женщин в контрольной группе связано с формированием группы сравнения из пациентов, получающих ХТ известными кардиотоксическими препаратами, включающих, в первую очередь, антрациклины при раке молочной железы.

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп пациентов
Table 1. Characteristics of patients in the main and control groups

		Основная группа	Контрольная группа	P
Количество пациентов и характеристики групп	Всего	88	102	
	Мужчины	43	24	< 0.001
	Возраст (медиана, макс. и мин.)	55,6 (28–92)	43,5 (38–85)	0.304
	Женщины	45	78	< 0.001
	Возраст (медиана, макс. и мин.)	57 (31–93)	48,5 (35–82)	0.005
Оценка общего состояния пациентов по шкале ECOG	0-1	36 (40,9 %)	30 (29,4 %)	0.097
	2	27 (30,7 %)	35 (34,3 %)	0.595
	3	21 (23,9 %)	32 (31,4 %)	0.233
	4	4 (4,5 %)	5 (4,9 %)	0.909
Диагноз ЗНО по локализации опухолевого процесса	Рак молочной железы	5 (5,6 %)	34 (33,3 %)	< 0.001
	Рак мочеполовой системы	12 (13,6 %)	21 (20,5 %)	0.208
	Рак ЖКТ	25 (28,4 %)	31 (30,5 %)	0.765
	Рак легких	19 (21,6 %)	5 (4,9 %)	< 0.001
	Меланома	12 (13,6 %)	-	< 0.001
	Рак шеи и головы	5 (5,6 %)	3 (2,9 %)	0.349
	Прочее	7 (7,9 %)	8 (7,8 %)	0.978
Факторы и категории риска ССЗ	АГ	42 (67,8 %)	41 (51,2 %)	0.297
	Дислипидемия	26 (42,0 %)	31 (42,4 %)	0.899
	Курение	9 (14,5 %)	10 (14 %)	0.923
	ИМТ	7 (11,3 %)	9 (12,3 %)	0.830
	СД	7 (11,3 %)	9 (12,3 %)	0.830
	Наследственность	52 (84 %)	45 (62 %)	0.032
	ХБП	1 (1,6 %)	3 (4,1 %)	0.388
	Низкий риск	15 (17 %)	20 (19,6 %)	0.650
	Умеренный (промежуточный) риск	30 (34 %)	34 (33,3 %)	0.913
	Высокий риск	26 (29,5 %)	28 (27,4 %)	0.750
	Очень высокий риск	17 (19,0 %)	20 (19,6 %)	0.960

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; АГ — артериальная гипертензия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ — избыточная масса тела; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Нежелательные явления у пациентов, получающих ИИКТ-терапию и терапию КТ ХТ
Table 2. Adverse events in patients receiving ICI therapy and cardiotoxic therapy

Нежелательные явления	Группы		p
	Основная (n = 88)	Контрольная (n = 102)	
АГ	19 (21,5)	34 (33,3)	0,072
ОКС	1 (1,1)	1 (0,9)	0,917
СН	9 (10,2)	5 (4,9)	0,162
Миокардит	5 (5,6)	0	0,015
Перикардит	3 (3,4)	0	0,061
ЖЭ (4-5Ryan), ЖТ	27 (30,6)	26 (25,4)	0,427
ФП	6 (6,8)	6 (5,8)	0,792
ВТЭ	7 (7,9)	5 (4,9)	0,389
АТ	1 (1,1)	0	0,281
НУО	2 (2,2)	3 (2,9)	0,775
Тиреоидит	3 (3,4)	0	0,061
Ухудшение функции почек	9 (10,2)	11 (10,8)	0,901
Сердечно-сосудистая смерть	5 (5,6)	0	0,015
Смерть от несердечных причин	12 (13,6)	19 (18,6)	0,354

Примечания: АГ — артериальная гипертензия, ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФП — фибрилляция предсердий; ВТЭ — венозный тромбоземболизм; АТ — артериальный тромбоз; НУО — нарушения углеводного обмена.

Анализ данных показывает, что во время противоопухолевой терапии в обеих группах различные сердечно-сосудистые НЯ и состояния, способствующие опосредованному развитию кардиотоксичности, такие как ухудшение функции почек, нарушение функции щитовидной железы, а также смерть от не сердечно-сосудистых причин отмечены в 62,1 % случаев. Всего выявлено 109 осложнений (в среднем — 1,9 НЯ) у 58 пациентов из 88 (65,9 %) основной группы, и 110 НЯ — у 60 пациентов (58,8 %, в среднем — 1,8 НЯ) контрольной группы. Эти данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, такие сердечно-сосудистые НЯ как миокардит, перикардит, периферический артериальный тромбоз и сердечно-сосудистая смерть, а также тиреоидит встретились только у пациентов, получавших ИИКТ, при этом в случаях миокардита и смерти от сердечно-сосудистых причин разница была статистически значимой.

В обеих группах ОКС, СН, нарушения ритма, ухудшение функции почек, появление нарушений углеводного обмена отмечены с примерно одинаковой частотой. При этом у пациентов, находящихся на терапии КТ-ХТ, чаще встречалось лишь развитие или ухудшение течения АГ.

У пациентов, получавших терапию различными препаратами из группы ИИКТ, или их комбинацией, отмечено, что наиболее частым НЯ в группе пембролизумаба были нарушения ритма — ЖЭ высоких градаций и ФП. Миокардит и перикардит встретились в процентном отношении с одинаковой частотой в группе пембролизумаба и ниволумаба (табл. 3).

Ухудшение функции почек отмечены в 21,4 % случаев при лечении атезолизумабом, тогда как в других группах данное НЯ встречалось редко. Тоже можно сказать и о летальности в группе атезолизумаба. Однако с учетом небольшой выборки и преобладанием пациентов, получавших пембролизумаб, делать вывод о связи этого осложнения с конкретным ИИКТ препаратом не представляется возможным.

Пациенты основной и контрольной групп, у которых в процессе лечения выявлено снижение ФВЛЖ, были расценены как пациенты с развившейся сердечной дисфункцией, связанной с терапией рака (СД-СТР). Степень тяжести СД-СТР определяли по клиническим симптомам и по определению ФВЛЖ с дополнением метода GLS на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и международного общества кардиоонкологов (ICOS), 2022 [4].

Таблица 3. Нежелательные явления у пациентов, получающих терапию различными препаратами из группы ИИКТ

Table 3. Adverse events in patients receiving therapy with various drugs from the ICI group

Нежелательные явления	Препараты группы ИИКТ			
	Атезолизумаб (n = 14)	Пембролизу-маб (n= 52)	Ниволумаб (n= 19)	Ипилимумаб + Ниволумаб (n=3)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
АГ	0	14 (26,9)	5 (26,3)	0
ОКС	0	0	1 (5,2)	0
СН	1 (7,1)	8 (15,3)	0	0
Миокардит	0	4 (7,7)	1 (5,2)	0
Перикардит	0	2 (3,8)	1 (5,2)	0
ЖЭ (4-5 Ryan), ЖТ	2 (14,2)	19 (36,5)	5 (26,3)	1 (33)
ФП	1 (7,1)	5 (9,6)	0	0
ВТЭ	2 (14,2)	4 (7,6)	1 (5,2)	0
АТ	0	(1,9) ¹	0	0
НУО	0	2 (3,8)	0	0
Тиреоидит	1 (7,1)	2 (3,8)	0	0
Ухудшение функции почек	3 (21,4)	3 (5,7)	3 (15,7)	0
Сердечно-сосудистая смерть	2 (14,2)	2 (3,8)	1 (5,2)	0
Смерть от несердечных причин	4 (28,5)	6 (11,5)	2 (10,5)	0
Всего	16	72	20	1

Примечания: АГ — артериальная гипертензия, ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФП — фибрилляция предсердий; ВТЭ — венозный тромбоз/эмболизм; АТ — артериальный тромбоз, НУО — нарушения углеводного обмена.

Всего симптомные либо бессимптомные проявления СД-СТР были отмечены у 14 пациентов в обеих группах. Тяжелая симптомная СД-СТР проявилась у 2-х пациентов основной и 2-х пациентов контрольной группы, что потребовало госпитализации больных в отделение кардиологии. Все пациенты, получающие ИИКТ-терапию с симптомной сердечной дисфункцией, были обследованы по алгоритму выявления острого миокардита, и, если диагноз миокардита был подтвержден, больным немедленно отменяли ИИКТ, начинали проведение терапии глюкокортикостероидами (ГКС), а также лечение по рекомендуемым схемам терапии СН [2, 3]. Следует отметить, что летальности в этой группе не было.

СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка лечили симптоматически. Бессимптомная СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка была выявлена в четырех случаях иммунотерапии и отнесена к СД-СТР легкой степени. На рекомендуемой терапии этого осложнения у пациентов оказалось возможным продолжать противораковую терапию без существенного нарастания или даже с улучшением показателей сердечной функции. В одном случае также у бессимптомного пациента в основной группе отмечено резкое снижение ФВЛЖ, по данным ЭХО КГ/GLS с 56/23 до 36/16, т. е. до уровня < 40 %, что оценено как тяжелая СД-СТР с признаками СН и низкой фракцией выброса. Исключив развитие в данном случае миокардита, проведена КАГ, выявлен стенозирующий гемодинамически значимый атеросклероз в бассейне передней нисходящей и огибающих артерий, проведено последовательное стентирование коронарных артерий, скорректирована кардиотропная терапия и пациент продолжил получать иммунотерапию.

Согласно последним рекомендациям российских и международных онкологических, кардиологических и кардио-онкологических сообществ 2021–2022 гг. (РКО, RUSSCO, ESC, ICOS, ASCO) [4, 5] ведение пациентов с высоким риском возникновения и развивающимися сердечно-сосудистыми осложнениями, связанными с лечением онкологического заболевания необходимо проводить с участием междисциплинарных консилиумов (кардио-онкологических команд). В связи с этим приводим пример такого консилиума.

Клинический случай. Пациентка А.Ж., 49 лет, в 2019 г. диагностирована меланома левого глазного яблока с инвазией в склеру. В апреле 2019 г. произведена энуклеация глазного яблока слева. В июле 2020 г. выявлены метастатические образования в печени, в октябре 2020 г. инициирована иммунотерапия ингибитором PD1 — пембролизумабом.

В январе 2021 г., спустя 2 недели после 5-го введения пембролизумаба, госпитализирована с диагнозом ОКС без элевации сегмента ST. Однако, по данным обследования, отсутствовали повышение уровня тропонина, закономерная ЭКГ-динамика, нарушения локальной сократимости миокарда. По данным ЭХО КГ, отмечено некоторое снижение ФВЛЖ (69 % → 61 %) и наличие умеренного количества жидкости в полости перикарда. Несмотря на отсутствие достоверных подтверждений, выписана из стационара с диагнозом: «острый Q-инфаркт миокарда ниже-диафрагмальной стенки». С учетом предполагаемого серьезного кардиотоксического осложнения принято решение об отмене иммунотерапии. Другого противоопухолевого лечения не получала.

Из сопутствующей патологии у пациентки имеется аутоиммунный тиреозит, гипотиреоз, в связи с чем регулярно принимает левотироксин натрия.

На контрольной ЭХО КГ (апрель 2021 г.) — ФВЛЖ 67 %, но сохранялся выпот в полости перикарда в прежнем объеме. По данным УЗИ органов брюшной полости, обнаружены признаки прогрессирования метастазов в печени. Консультирована онкологом для принятия решения о возможности продолжения курса иммунотерапии. С целью выработки междисциплинарного кардиоонкологического решения направлена для обследования в кардиологическое отделение СПб больницы РАН.

С учетом возможного кардиоваскулярного осложнения — ИИКТ-миокардита, проведено обследование, соответственно алгоритму диагностики серьезных сердечно-сосудистых иНЯ: уровень тропонина в норме, ЭХО КГ — ФВ 63 % (Simpson), GLS в режиме Speckle 22 %; СМЭКГ: значимых аритмий, ишемических изменений не выявлено; коронароангиография: коронарные артерии без значимого стенозирования, кровотоков TIMI III (замедленное наполнение дистального русла). МРТ сердца: размеры камер сердца и показатели гемодинамики в пределах нормы. Выпот в полости перикарда (10 мм). Признаков миокардита и ишемического повреждения миокарда нет. Выявлено снижение уровня ТТГ.

Заключение консилиума: убедительных данных за перенесенный ОИМ не получено. Умеренные нарушения микроциркуляции, по данным КАГ, могут быть следствием тиреопатии. Сохраняющийся выпот в полости перикарда не исключает перенесенный в январе 2021 г. острый очаговый миоперикардит, без исхода в воспалительную КМП. Тяжесть ИИКТ-миокардита соответствует 2 градации (легкое течение). В связи с прогрессированием основного забо-

лечения за период отмены иммунотерапии возможно возобновить лечение препаратами ИИКТ при строгом кардиомониторировании каждые 3 мес. (ЭКГ, СМЭКГ, ЭХО КГ, при возможности Speckle-tracking ЭХО КГ), или в любое время по показаниям. Также рекомендуется наблюдение эндокринолога. При возникновении клинической картины повторного кардиоваскулярного осложнения (миоперикардит) во время возобновления ИИКТ-терапии, рекомендовано немедленно и окончательно отменить иммунотерапию и начать терапию глюкокортикостероидами — преднизолон 1–2 мг/кг per os, или в случае резко выраженных симптомов начать пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг/день первые 3 дня с переходом на прием per os в дозе 1 мг/кг/д 4–6 нед. и постепенной отменой терапии в соответствии с тяжестью клинических проявлений.

Рекомендации о возобновлении терапии ИИКТ при возникновении кардиологического иНЯ в настоящее время четко не сформулированы и должны приниматься решением междисциплинарного консилиума. Обсуждается возможность возобновления иммунотерапии при тяжести миокардита, соответствующего 1–2 градации [1, 3, 6].

Обсуждение

С целью своевременного выявления и лечения сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака в современной медицине, сформировано отдельное направление — кардиоонкология, а задачами специалистов-кардиоонкологов является оценка рисков развития кардиотоксичности и последующее наблюдение за больными, сводя к минимуму развитие НЯ [4, 5]. В первую очередь это касается групп пациентов, получающих терапию препаратами с уже известными кардиотоксическими свойствами [4]. Однако до настоящего времени нет четких данных о том, считать ли иммунотерапию ИИКТ кардиотоксичным видом противоопухолевого лечения.

Проведенное исследование показывает, что при наблюдении врачами кардиологами за группами пациентов, получающими как известные кардиотоксические препараты, так и терапию ИИКТ, практически все сердечно-сосудистые НЯ встречаются с сопоставимой частотой, и при проведении ИИКТ-терапии нужно применять строгий сердечно-сосудистый мониторинг.

Однако к истинным иммуноопосредованным кардиологическим НЯ с большой вероятностью можно отнести миоперикардиты, синдром Токацубо и, возможно, коронарный васкулит с развитием инфаркта миокарда без обструкции

коронарных артерий [4]. Причины таких НЯ как желудочковая экстрасистолия, ФП, СН не обязательно являются иммуноопосредованными, но могут быть проявлениями ухудшения течения сопутствующего ССЗ, непрямо́й кардиотоксичности (например, проявлением тиреопатии), или собственно онкологического процесса, а следовательно требовать различных подходов к лечению этих осложнений. Детальный анализ и дифференциальный диагноз, возможный в первую очередь при наличии доступного МРТ-сердца, должен явиться предметом дальнейшего изучения проблемы сердечно-сосудистой токсичности, связанной с ИИКТ-терапией ЗНО, т. к. будет определять тактику немедленного и отсроченного ведения больного как онкологами, так и кардиологами.

Полученные данные о том, что различные сердечно-сосудистые НЯ встречались с различной частотой у пациентов, получающих те или иные препараты ИИКТ также требуют дальнейшего изучения. В доступной литературе данные по сравнению сердечно-сосудистых осложнений при применении различных ИИКТ-препаратов единичны и противоречивы [7, 8].

Нами отмечено, что число НЯ у больных на фоне лечения пембролизумабом нумерически выше, чем в группе остальной терапии ИИКТ. Однако статистически значимых различий в частоте развития кардиотоксических НЯ в данных группах продемонстрировано не было. Изучение связи конкретного НЯ с определённым ИИКТ препаратом должно, безусловно, быть продолжено.

Заключение

При проведении терапии ИИКТ встречаются практически все сердечно-сосудистые НЯ с той же частотой, что и при лечении КТ-ХТ и, таким образом, данный вид иммунотерапии можно отнести к кардиотоксической противоопухолевой терапии. Причины развития сердечно-сосудистых НЯ, таких как желудочковые аритмии, ФП, сердечная дисфункция не обязательно являются иммуноопосредованными, но могут быть проявлениями ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний, непрямо́й кардиотоксичности, или течения собственно онкологического процесса, что в каждом случае требует дифференциальной диагностики.

Информативным методом постановки диагноза «ИИКТ-миокардит» является МРТ сердца (кардиомагнитный резонанс), поэтому учреждения и отделения, осуществляющие кардиоонкологическую помощь при иммунотерапии должны иметь доступ к рутинному проведению этого вида исследования.

Мониторирование состояния ССС может своевременно информировать онколога о необходимости направлять пациента кардиологу / кардиоонкологу, для совместного определения дальнейшей тактики ведения, профилактики и коррекции, в т. ч. и бессимптомной СД-СТР. Это должно иметь принципиальное значение для решения вопроса о возможности продолжения или возобновления как иммунотерапии, так и кардиотоксической ХТ, выбора правильной тактики лечения (например, назначения ГКС), снижения риска развития тяжелых форм воспалительной КМП. Для достижения этих целей необходимостью является участие кардиологов, терапевтов и специалистов других направлений в работе МДК с обсуждением преимуществ и рисков соответствующих методов ведения ЗНО, а также принятия решений о продолжении или прекращении применения тех или иных схем лечения в случае появления серьезных побочных сердечно-сосудистых событий.

Приведенный клинический случай продемонстрировал возможности решения задач, связанных с развитием кардиотоксических осложнений иммунотерапии на примере работы кардиоонкологической службы и организации работы междисциплинарных консилиумов в многопрофильном медицинском учреждении.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declared no potential conflicts of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования № 316 от 17.07.2023 г. одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике СПб больницы РАН. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol No 316 dated 17 July 2023 was approved by the biomedical ethics committee of the Saint Petersburg clinical hospital of the Russian Academy of Sciences. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках государственного задания СПб больницы РАН, FUEM-2023-0008, 1022040400299-9-3.2.4.

Financing

The work was performed within the state assignment of the Saint Petersburg clinical hospital of the Russian Academy of Sciences, FUEM-2023-0008, 1022040400299-9-3.2.4.

Участие авторов

Баллюзек М.Ф. — разработка концепции, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написа-

ние текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Кузин С.О. — анализ полученных данных, проведение статистического анализа;

Хайманова Д.Г. — набор клинического материала;

Шолохов Г.В. — набор клинического материала, подготовка к публикации статьи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Ballyuzek M.F. — analysed the data obtained, wrote the article, and reviewed publications on the topic;

Kuzin S.O. — conducted an analysis of the data obtained;

Khaimanova D.G. — prepared a set of clinical materials;

Sholokhov G.V. prepared a set of clinical materials and an article for publication.

All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the paper prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the paper, including the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the paper.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D., et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 4073-4126.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21>.
- Dolladille C., Ederhy S., Allouche S., et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1).-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000261>.
- Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф., et al. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3s2-2).-EDN:WXHMMY.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241>. [Protsenko S.A., Antimonchik N.Y., Ballyuzek M.F., et al. Practical recommendations for the management of immunomediated adverse events. *Malignant Tumors.* 2022; 12(3s2-2).-EDN: WXHMMY.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241>].
- Lyon A.R., López-Fernández T., Lancellotti P., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022; 23(10): E333-E465.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac106>.
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., et al. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(9): 152-233.-EDN: GZXWWW.-DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>. [Vasyuk Y.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of*

- Cardiology*. 2021; 26(9): 152-233.-EDN: GZXWWW.- DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703].
6. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31(2): 171-190.- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>.
 7. Ndjana Lessomo F.Y., Wang Z., Mukuka C. Comparative cardiotoxicity risk of pembrolizumab versus nivolumab in cancer patients undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2023; 13.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1080998>.
 8. Agostinetti E., Eiger D., Lambertini M., et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Cancer*. 2021; 148.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.043>.
- Поступила в редакцию / Received / 11.10.2023
Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марина Феликсовна Баллюзек / Marina F. Ballyuzek / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-0241>, SPIN: 2588-3944.

Сергей Олегович Кузин / Sergey O. Kuzin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0524-6582>, SPIN: 2017-7960.

Дзераса Георгиевна Хайманова / Dzerasa G. Khaimanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-2087>.

Георгий Владимирович Шолохов / Georgy V. Sholokhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8453-6047>, SPIN: 2345-72.





© А.П. Соколенко^{1,2}, Т.В. Городнова¹, Х.Б. Котив¹, И.В. Берлев¹,
Е.Н. Имянитов^{1,2}

Тип мутаций *TP53* и длительность бесплатинового интервала у пациенток с серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Anna P. Sokolenko^{1,2}, Tatiana V. Gorodnova¹, Khristina B. Kotiv¹, Igor V. Berlev¹, Evgeny N. Imyanitov^{1,2}

TP53 Mutation Type and Platinum-Free Interval in Patients with High-Grade Serous Ovarian Cancer

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Нарушение функции p53 — это драйверное событие в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности (HGSO). Существует два основных функциональных типа мутаций *TP53*: инактивирующие повреждения, которые сопровождаются потерей экспрессии гена (LOF-мутации), и замены, приводящие к появлению новых онкогенных функций p53.

Цель. Изучить, влияет ли тип мутации *TP53*, а именно аминокислотные замены в ДНК-связывающем домене (DBD) p53 и инактивирующие повреждения, на скорость репопуляции микрометастазов в отсутствие цитотоксического воздействия и, таким образом, на продолжительность бесплатинового интервала (PFI) у пациенток с HGSO.

Материалы и методы. Продолжительность PFI проанализирована у 60 больных HGSO III–IV стадии FIGO, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2017–2023 гг. В исследование включались пациентки с известным статусом мутаций *BRCA1/2*, которые завершили адъювантный этап платиносодержащей терапии и не имели признаков заболевания на момент окончания лечения. Соматические мутации *TP53* определяли методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. В *BRCA1/2*-ассоциированных карциномах были обнаружены значимые различия в продолжительности PFI у больных с LOF- и DBD-мутациями *TP53* (медианы PFI 55,9 (95 % ДИ 12,5–99,4) и 11,5 (95 % ДИ 3,4–19,6) мес., соответственно ($p = 0,04$)). Продолжительность PFI > 12 мес. в группе *BRCA1/2*-ассоциированных раков чаще наблюдалась в случае LOF-мутаций, чем миссенс-мутаций в DBD (10/11 [91 %] vs. 8/17 [47 %], $p = 0,04$); в спорадических карциномах такое различие обнаружено не было.

Выводы. В *BRCA1/2*-ассоциированных карциномах яичника тип мутаций *TP53* коррелирует с продолжительностью PFI и частотой достижения PFI > 12 мес. Анализ статуса p53 в HGSO может улучшить возможности персонализированного лечения новообразований этой локализации.

Introduction. Alteration of p53 function is a driving event in high-grade serous ovarian cancer (HGSO). There are two main functional types of *TP53* mutations: inactivating mutations associated with loss of gene expression (loss-of-function, LOF) and substitutions that confer novel oncogenic functions to p53 (gain-of-function).

Aim. To investigate whether the type of *TP53* mutations (missense mutations in the DNA-binding domain (DBD)) affects the regrowth of micrometastases in the absence of cytotoxic exposure and thus the duration of the platinum-free interval (PFI) in patients with HGSO.

Materials and Methods. The duration of PFI was analyzed in 60 HGSO patients treated at the N.N. Petrov NMRC of Oncology between 2017 and 2023. The study included patients with known *BRCA1/2* status who had completed adjuvant platinum-based therapy and were disease-free at the end of treatment. Somatic *TP53* mutations were detected by next-generation sequencing.

Results. In *BRCA1/2*-associated cancers, significant differences in PFI duration were observed between patients with LOF and DBD *TP53* mutations (median PFI 55.9 (95 % CI 12.5–99.4) and 11.5 (95 % CI 3.4–19.6) months, respectively ($p = 0.04$)). PFI > 12 months was observed more frequently for LOF mutations than for DBD missense mutations (10/11 [91 %] vs. 8/17 [47 %], $p = 0.04$). No such difference was observed in sporadic cancers.

Conclusion. In *BRCA1/2*-associated ovarian cancer, the type of *TP53* mutations correlates with the duration of PFI and the frequency of achieving PFI > 12 months. Analysis of the p53 status in HGSO may improve the possibilities for personalized treatment of ovarian cancer.

Ключевые слова: бесплатиновый интервал; мутации *BRCA1/2*; мутации *TP53*; серозные карциномы яичника высокой степени злокачественности

Для цитирования: Соколенко А.П., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Тип мутаций *TP53* и длительность бесплатинового интервала у пациенток с серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 550-556. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-550-556

✉ Контакты: Соколенко Анна Петровна, annasokolenko@mail.ru

Keywords: platinum-free interval; *BRCA1/2* mutation; *TP53* mutation; high-grade serous ovarian cancer

For Citation: Anna P. Sokolenko, Tatiana V. Gorodnova, Khristina B. Kotiv, Igor V. Berlev, Evgeny N. Imyanitov. *TP53* mutation type and platinum-free interval in patients with high-grade serous ovarian cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 550-556. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-550-556

Введение

Повреждения гена *TP53* — это одно из самых частых соматических событий в злокачественных новообразованиях и «патогномичный» молекулярный признак серозных карцином яичника высокой степени злокачественности (High-grade serous ovarian cancer — HGSOC): частота мутаций в этом подтипе рака яичника (РЯ) составляет более 95 % [1]. Физиологическая роль p53 заключается в регуляции экспрессии более 100 генов, ответственных за контроль клеточного цикла, апоптоз, репарацию ДНК, аутофагию и метаболизм [2]. p53 включает несколько доменов, основными из которых являются трансактивационный (transactivation domain — TAD), ДНК-связывающий (DNA-binding domain — DBD) и олигодимеризационный (Oligomerization domain — OD). По данным базы IARC (International Agency for Research on Cancer), мутации могут затрагивать любые участки кодирующей или регуляторных последовательностей *TP53*, однако большая часть описанных повреждений приходится на несколько «горячих» кодонов в DBD — 175, 245, 248, 249, 273 и 282 [3].

По функциональному эффекту мутации *TP53* принято классифицировать на неоморфные (с приобретением функции), или GOF (gain-of-function), и инактивирующие, или LOF (loss-of-function). p53 с мутацией по типу GOF не только утрачивает нормальную функцию опухолевого супрессора, но и приобретает новые онкогенные свойства, обеспечивающие инвазию, метастазирование и пролиферацию. Это достигается за счет трансактивации генов, обеспечивающих выживание опухолевых клонов, подавления экспрессии генов с супрессорными функциями, метаболического репрограммирования и изменения иммунной регуляции [4, 5]. Миссенс-мутации в подавляющем большинстве относятся к GOF [6], тогда как нонсенс-замены и инсерции/делеции — к LOF. В клетке p53 функционирует в виде гомотетрамера — комплекса из четырех полипептидных цепей. Для миссенс-мутаций в DBD характерен доминантно-негативный эффект, т. е. способность мутантных полипептидов связываться с нормальными (в случае гетерозиготной мутации) и нарушать активность

всего олигомера. Миссенс-мутанты, как правило, характеризуются большей стабильностью и проявляются более высокой экспрессией мРНК, а также выраженным иммуногистохимическим (ИГХ) окрашиванием [7]. В 2009 г. опубликованы данные [8] о более высокой частоте «транкрирующих» повреждений *TP53* (преждевременных стоп-кодонах и сдвигах рамки считывания) в *BRCA1*-ассоциированных карциномах молочной железы: считается, что в таких опухолях из-за выраженной хромосомной нестабильности мутации без доминантно-негативного эффекта быстро переходят в гемизиготное состояние. Для *BRCA1*-ассоциированных карцином яичника преобладание LOF-мутаций *TP53* не столь характерно, если сравнивать со спорадическими фенокопиями, и на долю миссенс-мутаций приходится значительное число повреждений [9].

Исследования, направленные на анализ предиктивного или прогностического значения мутаций *TP53*, демонстрируют противоречивые результаты. Примечательно, что в многочисленных экспериментах *in vitro* мутации *TP53* как правило были ассоциированы с химиорезистентностью, в т. ч. устойчивостью к цисплатину [10, 11]. В то же время *BRCA1*-ассоциированные РЯ, в подавляющем большинстве содержащие альтерации *TP53*, характеризуются необычно высокой чувствительностью к ДНК-повреждающей терапии [12].

В некоторых клинических исследованиях предпринимались попытки оценить влияние различных типов мутаций *TP53* на исходы лечения и выживаемость у больных с HGSOC. Было показано, что мутации GOF чаще встречаются в платинорезистентных карциномах, а также у пациенток с отдаленными метастазами. Это наблюдение хорошо согласуется с представлениями о новых функциях p53, приобретенных в результате аминокислотных замен и обеспечивающих селективное преимущество опухолевых клеток. При этом статистических различий между мутациями GOF и не-GOF в отношении безрецидивной и общей выживаемости продемонстрировано не было [10]. Более поздние работы свидетельствуют, что прогностическое значение могут иметь отдельные мутации, затрагивающие «горячие» кодоны. Например, замены в кодонах Y163, G266, R282 и

R175 ассоциированы с худшей безрецидивной и общей выживаемостью [9, 13]. Цель работы — проанализировать, влияет ли тип мутации *TP53*, а именно аминокислотные замены, или миссенс-мутации, в ДНК-связывающем домене p53, на скорость репопуляции микрометастазов в отсутствие цитотоксического воздействия и, таким образом, на продолжительность бесплатинового интервала у пациенток с HGSOС.

Материал и методы

В ретроспективный анализ длительности клинической ремиссии (бесплатинового интервала, platinum-free interval — PFI) было включено 60 пациенток, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2017–2023 гг. В исследование включались пациентки с диагнозом серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности и известным статусом *BRCA1/2*, которые завершили адъювантный этап платиносодержащей терапии. В анализируемой серии 49 пациенток получали неoadъювантную химиотерапию (НАПХТ) с последующей интервальной циторедукцией; у 11 больных первым этапом комбинированного лечения был хирургический. Обязательным критерием включения/исключения больных в настоящее исследование являлось отсутствие макроскопической опухоли на момент завершения первичного лечения (пациенты без признаков заболевания). Всем пациентам была выполнена полная циторедуктивная операция (complete cytoreductive — CC-0). У пациенток с начальной стадией IVA и IVB проведена инструментальная оценка экстраперитонеальных очагов, и исключены все случаи с остаточным размером лимфатических узлов более 5 мм. Определение соматических мутаций *TP53* было выполнено методом таргетного высокопроизводительного секвенирования как описано ранее [9]. Описание случаев представлено в табл. 1. Статистические сравнения проводились с использованием программы SPSS Statistics 26. Влияние переменных на риск рецидива оценивалось с использованием регрессии Кокса. Длительности PFI оценивали с использованием метода Каплана – Майера. Все пациентки предоставили информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования. Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 1 от 23.01.2020).

Результаты

Соматические мутации *TP53* были выявлены во всех опухолевых образцах: обнаружено

32 (53 %) миссенс-мутации в DBD, 20 инактивирующих мутаций (нонсенс и сдвиги рамки считывания; далее LOF-мутации) и 8 (13 %) мутаций с неопределенным функциональным значением (сплайсинговые, мутации в регуляторных последовательностях и др.). Различий в распределении мутаций разных типов между *BRCA1/2*-ассоциированными и спорадическими карциномами обнаружено не было (табл. 1). На первом этапе анализа мы оценили прогностическое значение таких переменных, как стадия, первый этап комбинированной терапии (НАПХТ или циторедуктивная операция), наличие герминальной мутации *BRCA1/2*, тип мутации *TP53* с использованием регрессии Кокса (табл. 2). При использовании модели с указанными переменными риск рецидива был ожидаемо ниже у пациенток с наследственными мутациями *BRCA1/2*, чем в спорадических случаях ($p = 0,013$). Последующие сравнения в отношении различных мутаций *TP53* были выполнены отдельно в группах спорадических и наследственных РЯ (рис. 1). Так, в группе спорадических случаев медианы PFI достоверно не отличались у пациенток с миссенс-заменами в DBD и LOF-мутациями и составили 10 мес. и 7,4 мес. соответственно ($p = 0,403$). В случаях с наследственными мутациями *BRCA1/2* различие было статистически достоверным при включении в анализ всех пациенток вне зависимости от первого этапа комбинированного лечения: медианы PFI составили 55,9 (95 % ДИ 12,5–99,4) и 11,5 (95 % ДИ 3,4–19,6) мес. у больных с LOF-мутациями и DBD-мутациями, соответственно ($p = 0,04$). При ограничении только группой НАПХТ продолжительность клинической ремиссии также была больше у пациенток с LOF-мутациями, однако это преимущество не достигло статистической значимости (22,3 vs. 11,5 мес., $p = 0,26$; рис. 2). Продолжительность PFI > 12 мес. в группе *BRCA1/2*-ассоциированных РЯ достоверно чаще наблюдалась в случае LOF-мутаций, чем миссенс-мутаций в DBD (10/11 [91 %] vs. 8/17 [47 %], $p = 0,04$, точный критерий Фишера); в спорадических карциномах такое различие не было обнаружено ($p = 1,0$).

Обсуждение

На сегодня для HGSOС единственным молекулярным маркером с доказанным в клинических исследованиях предиктивным и прогностическим значением является дефицит репарации ДНК по типу гомологичной рекомбинации (Homologous recombination deficiency — HRD) [14]. HR-дефицитными является примерно 50 % карцином этого типа, при этом их большая часть ассоциирована с наследственными или

Таблица 1. Характеристика образцов
Table 1. Sample description

	BRCA1/2-ассоциированные карциномы (n = 35)	Спорадические карциномы (n = 25)
Возраст на момент диагноза, медиана (диапазон)	52 (34–73)	59 (36–68)
Стадия FIGO		
IIIС	24 (68,6 %)	19/25 (76,0 %)
IVA-IVB	11 (31,4 %)	6/25 (24,0 %)
НАПХТ	30 (85,7 %)	19/25 (76,0 %)
Первичная циторедукция	5 (14,3 %)	6/25 (24,0 %)
Рецидив на момент включения в исследование	22 (63,0 %)	22 (88,0 %)
PFI > 12 месяцев	22/33 (66,7 %)	10/24 (41,7 %)
PFI < 12 месяцев	11/33 (33,3 %)	14/24 (58,3 %)
Миссенс-мутации в DBD	18 (51,4 %)	14 (56,0 %)
LOF (нонсенс, сдвиг рамки считывания)	11 (31,4 %)	9 (36,0 %)
Другие мутации ¹ ¹ сплайсинговые, интронные, 5'-UTR, миссенс-мутации не в DBD, нонсенс-мутации и сдвиг рамки считывания в 10-11 экзонах	6 (17,1 %)	2 (8,0 %)

Примечания: DBD, ДНК-связывающий домен, LOF, мутации с потерей функции (инактивирующие), PFI, безплатиновый интервал.

Таблица 2. Анализ риска рецидива в исследуемой когорте методом регрессии Кокса
Table 2. Cox regression analysis of recurrence risk in the study cohort

Фактор	Риск	95 % ДИ	P
Первичная циторедукция vs. НАПХТ	0,55	0,23–1,32	0,18
Спорадический рак vs. BRCA1/2-ассоциированный	2,22	1,19–4,18	0,01
FIGO стадия III vs. IV	0,943	0,46–1,95	0,87
Не-миссенс-мутации TP53 vs. миссенс-мутации	0,823	0,42–1,61	0,57

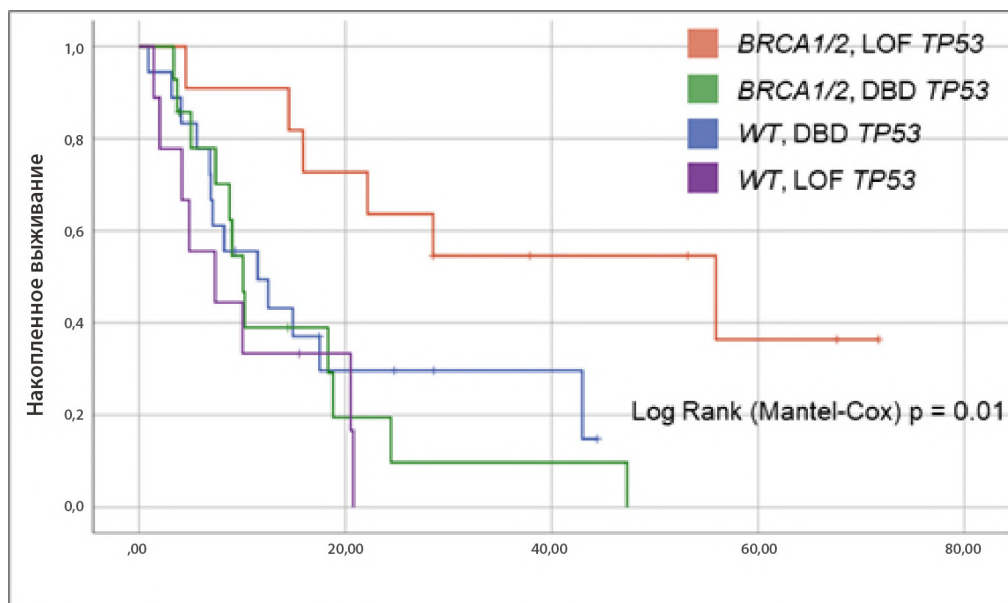


Рис. 1. Длительность PFI (месяцы) в спорадических и BRCA1/2-ассоциированных HGSOС у пациенток с разными типами мутаций TP53. DBD, мутации в DBD домене TP53; LOF, инактивирующие мутации TP53; BRCA1/2, BRCA1/2-ассоциированные карциномы; WT, спорадические карциномы

Fig. 1. PFI (months) in sporadic and BRCA1/2-associated cancers with different TP53 mutations. DBD, DNA binding domain mutations; LOF, loss-of-function mutations; BRCA1/2, BRCA1/2-associated cancers; WT, sporadic cancers

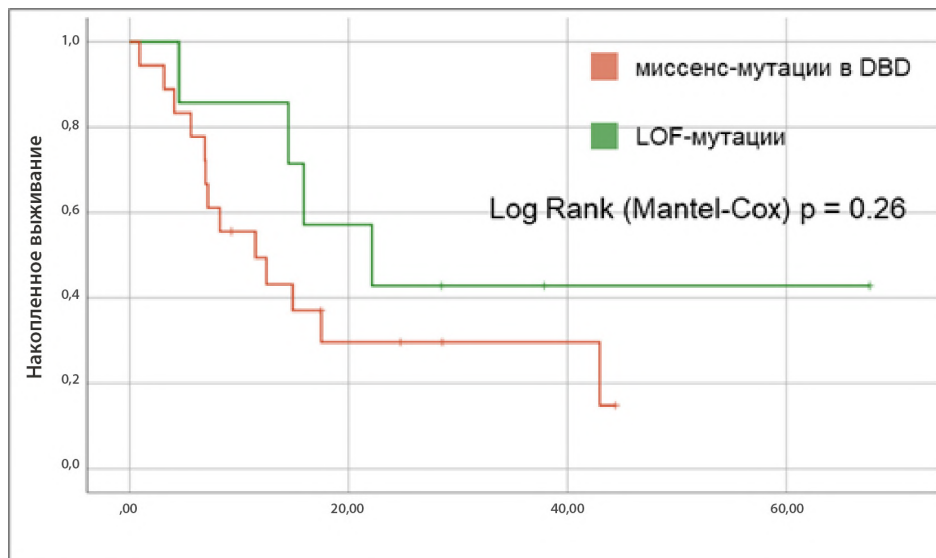


Рис. 2. Длительность PFI (месяцы) в BRCA1/2-ассоциированных HGSOC у пациенток после НАПХТ с разными типами мутаций *TP53*

Fig. 2. PFI (months) after NACT in BRCA1/2-associated cancers with different *TP53* mutations

соматическими мутациями *BRCA1/2* или метилированием промотора *BRCA1* [15]. Все HGSOC развиваются в контексте нарушений функции *TP53*: мутации этого гена являются необходимым условием для предотвращения остановки клеточного цикла в клетках с высоким уровнем хромосомной нестабильности. В данной работе мы предприняли попытку оценить, влияет ли тип мутации *TP53* на скорость репопуляции опухоли *in vivo* у пациенток с HGSOC без признаков заболевания по завершении первичного комбинированного лечения. В экспериментах с модельными организмами было неоднократно показано, что p53 с аминокислотными заменами в ДНК-связывающем домене обладает онкогенными функциями и способствуют более быстрой пролиферации и метастатическому распространению опухолевых клеток [16–18]. Однако клиническое значение миссенс-мутаций *TP53* пока не подтверждено и все еще остается предметом изучения.

В настоящем исследовании мы обнаружили различие в продолжительности PFI и частоте достижения PFI > 12 мес. у пациенток – носительниц наследственных мутаций *BRCA1/2* в зависимости от типа мутации *TP53*. В группе BRCA1/2-ассоциированных карцином с LOF-мутациями медиана PFI достоверно превышала таковую в случаях с миссенс-мутациями в DBD (55 и 11,5 мес. соответственно). Напротив, в спорадических карциномах время до рецидива в опухолях с LOF- и миссенс-мутациями в DBD статистически не отличалось. Более того, в исследуемой серии спорадические и BRCA1/2-ассоциированные случаи с «онкогенными» мутациями *TP53* имели сходную продолжительность PFI (10,1 и 11,5 мес. соответственно). Таким

образом, сочетание наследственного дефекта *BRCA1/2* и инактивирующих мутаций p53 позволяют выделить более благоприятную клиническую группу HGSOC. Продолжительность ремиссии более года зарегистрирована у 90 % пациенток с инактивирующими мутациями и менее чем у 50 % больных с DBD-мутациями *TP53*.

Различие в эффектах p53 между BRCA1/2-ассоциированными и спорадическими карциномами, по-видимому, объясняются специфическими биологическими характеристиками наследственных опухолей. Можно предположить, что карциномы, в которых есть и BRCA1/2-зависимый дефицит системы HR, и повреждение p53, могут быть особенно чувствительными к комбинации химиопрепаратов с различным механизмом действия: ДНК-повреждающего цитостатика (платина, митомицин) и ингибиторов микротрубочек (таксанов). Показано, что p53 и BRCA1 находятся в реципрокном взаимодействии в отношении клеточного ответа на действие различных химиотерапевтических агентов: например, BRCA1 подавляет апоптоз и активирует репарацию после обработки ДНК-повреждающими препаратами и, напротив, запускает апоптоз в ответ на ингибирование веретена деления [19]. В то же время цитотоксическое действие таксанов наиболее эффективно реализуется в p53-дефицитных клетках за счет индукции p53-независимого апоптоза [20, 21].

По сравнению с BRCA1/2-ассоциированными раками яичника, их спорадические фенокопии характеризуются большей молекулярной гетерогенностью. Например, некоторая часть из них может иметь дефицит репарации ДНК вследствие инактивации других генов системы гомологичной репарации и, таким образом,

относиться к категории HRD-положительных. Другая молекулярная подгруппа HGSOC — это опухоли с амплификацией *CCNE1*, на долю которых приходится около 20 % карцином [1]. Опухоли с активацией *CCNE1* резистентны к производным платины. Считается, что мутации *BRCA1* и амплификации *CCNE1* — это взаимоисключающие события в HGSOC [22]. Еще одна разновидность HGSOC — опухоли с высоким уровнем тандемных дупликаций вследствие повреждений *CDK12* — также характеризуется плохим прогнозом [23]. Клиническое значение инактивации и/или гиперэкспрессии *p53* в этих подтипах остается неясным.

Результаты настоящего исследования целесообразно верифицировать, используя данные ИГХ анализа *p53*, который является стандартным этапом морфологического исследования серьезных карцином яичника высокой степени злокачественности. Паттерн иммуногистохимического окрашивания *p53* демонстрирует убедительную корреляцию с типом мутации *TP53*: 95 % повреждений проявляются в виде какой-либо разновидности aberrантного иммунофенотипа [24]. Применение ИГХ-анализа вместо секвенирования *TP53* может значительно упростить и ускорить оценку статуса *p53* в опухоли.

Важно подчеркнуть, что в данном исследовании пациентки с мутациями *BRCA1/2* в период клинической ремиссии не получали поддерживающую терапию ингибиторами *PARP*. Так как использование *PARPi* коррелирует с продолжительностью безрецидивного периода при *BRCA1/2*-ассоциированном РЯ [25], представляется обоснованным проанализировать, влияет ли экспрессия мутантного *p53* на клинический эффект применения этого класса препаратов.

Заключение

Несмотря на успехи в изучении биологических и клинических особенностей наследственных и спорадических карцином яичника высокой степени злокачественности, эффективных предиктивных и прогностических молекулярных маркеров, кроме мутаций *BRCA1/2* и дефицита гомологичной рекомбинации, для опухолей этой локализации на сегодня нет. В группе *BRCA1/2*-ассоциированных карцином потенциальным маркером, коррелирующим с длительностью клинической ремиссии, может быть тип мутаций *TP53*. Уточнение роли различных типов повреждений *p53* как главного драйверного события в HGSOC, может увеличить возможности прецизионной терапии РЯ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования № 1 от 23.01.2020 одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol No. 1 dated 23.01.2020 was approved by the local ethical committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients signed informed consent for participation in the study.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 19-75-10062.

Financing

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant 19-75-10062).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors have made a substantial contribution to the preparation of this publication: conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and editing of the article, revision and approval of the version to be published.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011; 474: 609-615.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10166>.
2. Fischer M. Census and evaluation of p53 target genes. *Oncogene*. 2017; 36(28): 3943-3956.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2016.502>.
3. The TP53 Database. National Cancer Institute (NCI) of the National Institutes of Health. 2023. (17.04.2024) URL: <https://tp53.isb-cgc.org>.
4. Zhang Y., Cao L., Nguyen D., Lu H. TP53 mutations in epithelial ovarian cancer. *Transl Cancer Res*. 2016; 5(6): 650-663.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2016.08.40>.
5. Alvarado-Ortiz E., de la Cruz-López K.G., Becerril-Rico J., et al. Mutant p53 gain-of-function: role in cancer development, progression, and therapeutic approaches. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 8: 607670.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.607670>.
6. Bieganski K.T., Mello S.S., Attardi L.D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(5): 359-370.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3711>.
7. Соколенко А.П., Иванцов А.О., Городнова Т.В., et al. Иммунное микроокружение в серьезных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неоадьювантную терапию. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(1): 74-81.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81>. [Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Gorodnova T.V., et al. Immune microenvironment in high-grade serous ovarian carcinomas: association with molecular profiles and neoadjuvant therapy outcome. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncol*

- ogy. 2023; 69(1): 74-81.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81>. (In Rus)].
8. Holstege H., Joosse S.A., van Oostrom C.T., et al. High incidence of protein-truncating TP53 mutations in BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(8): 3625-3633.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3426>.
 9. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88(3): 439-450.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04301-6>.
 10. Kang H.J., Chun S.M., Kim K.R., et al. Clinical relevance of gain-of-function mutations of p53 in high-grade serous ovarian carcinoma. *PLoS One.* 2013; 8(8): e72609.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072609>.
 11. Sabapathy K., Lane D.P. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(1): 13-30.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.151>.
 12. Iyevleva A.G., Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016; 14(1): 17.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0057-2>.
 13. Tuna M., Ju Z., Yoshihara K., et al. Clinical relevance of TP53 hotspot mutations in high-grade serous ovarian cancers. *Br J Cancer.* 2020; 122: 405-412.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0654-8>.
 14. González-Martín A., Harter P., Leary A., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(10): 833-848.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>.
 15. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discov.* 2015; 5(11): 1137-1154.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0714>.
 16. Liu G., McDonnell T.J., Montes de Oca Luna R., et al. High metastatic potential in mice inheriting a targeted p53 missense mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(8): 4174-4179.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.8.4174>.
 17. Mantovani F., Collavin L., Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell Death Differ.* 2019; 26(2): 199-212.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0246-9>.
 18. Tang Q., Efe G., Chiarella A.M., et al. Mutant p53 regulates Survivin to foster lung metastasis. *Genes Dev.* 2021; 35(7-8): 528-541.-DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.340505.120>.
 19. Kennedy R.D., Quinn J.E., Mullan P.B., et al. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(22): 1659-1668.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djh312>.
 20. Wahl A.F., Donaldson K.L., Fairchild C., et al. Loss of normal p53 function confers sensitization to Taxol by increasing G2/M arrest and apoptosis. *Nat Med.* 1996; 2(1): 72-79.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0196-72>.
 21. Kupryjczyk J., Kraszevska E., Ziolkowska-Seta I., et al. TP53 status and taxane-platinum versus platinum-based therapy in ovarian cancer patients: a non-randomized retrospective study. *BMC Cancer.* 2008; 8: 27.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-27>.
 22. Etemadmoghadam D., Weir B.A., Au-Yeung G., et al. Synthetic lethality between CCNE1 amplification and loss of BRCA1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(48): 19489-19494.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1314302110>.
 23. Macintyre G., Goranova T.E., De Silva D., et al. Copy number signatures and mutational processes in ovarian carcinoma. *Nat Genet.* 2018; 50(9): 1262-1270.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0179-8>.
 24. Köbel M., Ronnett B.M., Singh N., et al. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38: S123-S131.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000488>.
 25. Ledermann J., Harter P., Gourley C., et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(15): 1382-1392.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535>.

Поступила в редакцию / Received / 23.04.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>, SPIN: 1256-9758.

Татьяна Васильевна Городнова / Tatiana V. Gorodnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>, SPIN: 2661-9106.

Христина Богдановна Котив / Khristina B. Kotiv / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>, SPIN: 3049-8250.

Игорь Викторович Берлев / Igor V. Berlev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>, РИНЦ AuthorID: 274121.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.





© Г.А. Паншин, В.А. Титова

Возможно ли и нужно ли не применять брахитерапию при радиотерапевтическом лечении больных местнораспространенным раком шейки матки?Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Georgy A. Panshin, Vera A. Titova

Is it Possible and Necessary to Avoid Using Brachytherapy when Giving Radiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer?

FBSI Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow, the Russian Federation

На сегодняшний день стандартом радикального лечения местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) является дистанционная радиотерапия (ДРТ) с одновременной химиотерапией и с последующей эскалацией очаговой дозы с помощью брахитерапии. При этом внедренные со временем в клиническую практику технологические достижения сделали радиотерапию именно с модулированной интенсивностью (IMRT) стандартным методом лечения при данной онкогинекологической патологии. В последующем, появившееся регулярное наведение по изображениям, позволило повысить уверенность в выравнивании положения пациента перед сеансом облучения, а возможность визуализировать ежедневное положение облучаемого объема и органов, подвергающихся риску облучения, сыграла важную роль в обеспечении, в связи с этим вероятного оптимально-безопасного сокращения тканей, подлежащих радиационному воздействию. При этом дополнительные технологии ДРТ, включая протонную терапию и стереотаксическую радиотерапию тела, позволили еще больше улучшить терапевтический индекс. В то же время в области брахитерапии переход от точечного планирования дозы к брахитерапии под визуальным контролем был связан с улучшением местного контроля над опухолевым процессом и снижением общей токсичности проводимого сочетанного специального лечения. Однако в последние годы появились сообщения о том, что использование брахитерапии, направленной для закрепления эффекта проводимого специального лечения у женщин с карциномой шейки матки сокращается. В основном связано это явление с определенными технологическими достижениями в применении передовых методов дистанционной радиотерапии, таких, например, как радиотерапия с модулированной интенсивностью (IMRT), ротационное объемно-модулированное облучение (VMAT), спиральная томотерапия, стереотаксическая радиотерапия тела (SBRT) и радиотерапия под контролем магнитно-резонансной томографии (MRIg-RT). В данной статье мы попытались кратко осветить современное состояние брахитерапии при противоопухолевом лечении местнораспространенного РШМ и продемонстрировать возможные негативные моменты, сопровождающие замену проведения брахитерапии современными методами высокотехнологичной дистанционной радиотерапии, в какой-то мере, подтверждающие, в конечном итоге, преждевременность данного постулата в клинической практике.

The current standard of radical treatment for locally advanced cervical cancer is remote radiotherapy (RRT) with concurrent chemotherapy followed by focal dose escalation with brachytherapy. At the same time, technological advances introduced into clinical practice over time have made intensity-modulated radiotherapy (IMRT) the standard treatment for this onco-gynaecological pathology. Subsequently, the advent of regular image guidance has increased confidence in the alignment of the patient prior to irradiation. The ability to visualize the daily position of the volume to be irradiated and the organs at risk of exposure played an important role in ensuring the likely optimal and safe reduction of tissue exposed to radiation. Meanwhile, additional RRT technologies, including proton therapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT), have further improved the therapeutic index. At the same time, in the field of brachytherapy, the transition from point dose planning to image-guided brachytherapy has been associated with an improvement in local control of the tumor and a reduction in the overall toxicity of the combined special treatment. However, in recent years there have been reports of a decline in the use of brachytherapy to consolidate the effects of ongoing special treatment in women with cervical cancer. This phenomenon is mainly due to certain technological advances in the application of advanced RRT techniques, such as intensity-modulated radiation therapy (IMRT), rotational radiation techniques with volumetric-modulated arc therapy (VMAT), helical TomoTherapy, stereotactic body radiotherapy (SBRT) and magnetic resonance image-guided radiotherapy (MRIg-RT). In this article, we have attempted to summarize the status of brachytherapy in the antitumor treatment of locally advanced cervical cancer and to highlight possible negative aspects associated with the replacement of brachytherapy by cutting-edge methods of remote radiotherapy, which to some extent confirms the prematurity of this postulate in clinical practice.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки; дистанционная радиотерапия; брахитерапия и перспективы применения

Для цитирования: Паньшин Г.А., Титова В.А. Возможно ли и нужно ли не применять брахитерапию при радиотерапевтическом лечении больных местнораспространенным раком шейки матки? *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 557-563.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-557-563

Keywords: locally advanced cervical cancer; remote radiotherapy; brachytherapy and prospects for use

For Citation: Georgy A. Panshin, Vera A. Titova. Is it possible and necessary to avoid using brachytherapy when giving radiation therapy for locally advanced cervical cancer? *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 557-563. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-557-563

✉ Контакты: Паньшин Георгий Александрович, g.a.panshin@mail.ru

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женщин во всем мире [1]. Как известно, золотой стандарт специального противоопухолевого лечения при РШМ представляет собой хорошо зарекомендовавшая себя комбинация дистанционной радиотерапии (ДРТ) и внутрисполостной брахитерапии (ВБТ). Использование брахитерапии для лечения гинекологических злокачественных новообразований, особенно РШМ, имеет долгую и богатую историю, почти такую же продолжительную, как история самой радиационной онкологии. Так, еще 120 лет назад, в далеком октябре 1903 г., доктор Маргарет Кливс описала первый опубликованный случай, касающийся пациентки с распространенным РШМ с поражением прямой кишки и мочевого пузыря, которую лечили внутрисполостной брахитерапией с использованием герметичной стеклянной трубки, содержащей бромид радия. Пациентке было проведено 2 отдельных аппликации на передний и задний свод влагалища (десять минут в первый день и 5 минут во второй день). Первоначально отмечалась интенсивная реакция слизистых оболочек, однако уже через несколько дней в ходе исследования не было выявлено кровотечений, выделений, изъязвлений на фоне нормального вида слизистых оболочек влагалища и шейки матки [2]. В настоящее время лечение местнораспространенного РШМ предусматривает применение брахитерапии (БТ) как обязательного элемента сочетанной радиотерапии. В основном именно с момента первой публикации о проведении дополнительной брахитерапии с низкой мощностью дозы (LDR) в лечении гинекологических злокачественных новообразований в 1960 г. [3] БТ считается неотъемлемой частью парадигмы РШМ [4].

При этом по сравнению с другими методами дистанционной радиотерапии, превосходство БТ объясняется ее беспрецедентным распределением дозы, характеризующимся низкой интегральной дозой и резким градиентом дозы, что позволяет максимально щадить окружающие нормальные ткани при доставке высоких доз радиации к опухоли. Кроме того, радиоактивные источники

загружаются в аппликаторы, введенные в целевой объем, что устраняет необходимость в учете вероятных ошибок, связанных с возможностью движения мишени и самого органа, т. е. с анатомическими изменениями относительно местоположения аппликатора. Кроме того, практически отсутствует необходимость адаптации к возможным непредусмотренным также анатомическим изменениям в наполнении мочевого пузыря и прямой кишки, представляющих при этом собой вполне реальную проблему при проведении дистанционной радиотерапии. Следует также подчеркнуть, что за последнее десятилетие непревзойденные физические свойства брахитерапии стали свидетелями значительного прогресса, благодаря внедрению методов визуализации, подкрепленных включением мультимодальной магнитно-резонансной (МР) визуализации, оптимизированным объемным планированием и более широким использованием доставки БТ с высокой мощностью дозы (HDR). Все эти инновационные методические приемы были связаны со значительным улучшением результатов лечения гинекологических злокачественных опухолей и особенно местнораспространенного РШМ [5, 6]. Еще одной особенностью современной БТ является ее интеграция с трехмерными (3D) изображениями, которые широко используются при дистанционной радиотерапии. При этом используя трехмерное изображение, можно весьма точно оконтурить опухоль и окружающие ОР, а затем определить дозу в целевом объеме, максимально ограничивая дозу в ОР в рамках приоритета защиты, по сравнению с ранее регистрируемой дозой при двумерном (2D) планировании лечения. С этой целью можно использовать компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также и позитронно-эмиссионную томографию-КТ и УЗИ. В целом ожидается, что БТ с модулированной интенсивностью (IMBT) будет реализована в ближайшем будущем с использованием вышеупомянутых 3D-изображений, с применением алгоритма оптимизации дозы и новых аппликаторов, способствующих, как предполагается, значительному улучшению в будущем результатов лечения целого ряда злокачественных опухолей. Следует также отметить и то, что в новую эру развития радиотерапии в некоторых исследованиях стала

рассматриваться роль современных высокотехнологических методов высококонформной радиотерапии в качестве альтернативы брахитерапии при противоопухолевом лечении РШМ. В основном связано это явление с определенными технологическими достижениями в применении передовых методов дистанционной радиотерапии, таких, например, как радиотерапия с модулированной интенсивностью (IMRT), ротационное объемно-модулированное облучение (VMAT), спиральная томотерапия, стереотаксическая радиотерапия тела (SBRT) и радиотерапия под контролем магнитно-резонансной томографии (MRIg-RT) [7–10].

Основная часть

Следует отметить и тот факт, что иногда необходимо проводить только ДРТ пациенткам, у которых по каким-либо причинам невозможно выполнение брахитерапии. При этом за последние два десятилетия ряд авторов задокументировали результаты применения только дистанционной радиотерапии у тех пациенток, у которых брахитерапия была невозможна по целому ряду причин. Несомненно, что, помимо отсутствия брахитерапии, на результаты лечения, в т. ч. и при местнораспространенном РШМ, могут влиять и другие характеристики опухоли, включающие, например, возраст пациентки и ее общее состояние, а также размер и стадию опухолевого процесса, уровень гемоглобина, состояние регионарных лимфатических узлов и общее время лечения. При этом, например, Сайбишкumar и соавт. обнаружили, что ответ (полный или частичный) на проведенную только дистанционную конформную радиотерапию (без брахитерапии) был значимым фактором, связанным с улучшением общей и безрецидивной выживаемости [7], а, согласно данным Н. Kim и соавт., быстрое достижение полного ответа на противоопухолевое лечение при более коротком общем времени его реализации были в значительной степени связаны с благоприятной выживаемостью без развития выраженных местных осложнений [11]. И хотя в основном известно, что отсутствие брахитерапии приводит к менее благоприятным отдаленным исходам, некоторые авторы обнаружили, что эскалация дозы облучения при только дистанционном ее применении (буст) может привести к достаточно обнадеживающим результатам в определенных подгруппах пациенток [12, 13].

В целом на основании указанных ниже уже проведенных исследований, можно заключить, что по большому счету прогноз, в частности, при местнораспространенном РШМ, при котором невозможно проведение брахитерапии, свя-

зан в основном с распространенностью опухолевого процесса (локальное распространение и поражение регионарных лимфатических узлов) и размером опухоли, а также насыщением опухоли кислородом [7, 11–17]. При этом эти исследования основывались на том, что, например, стереотаксическая радиотерапия тела обеспечивает очень высокую дозу в небольшом облучаемом объеме в течение короткого периода времени и в целом может рассматриваться как довольно интересный в методическом плане вариант применения радиотерапии, поскольку он в какой-то мере имитирует брахитерапию HDR (высокой мощности дозы). Однако принимая во внимание высокое соотношение α/β (около 10) при РШМ, можно предсказать, что большой размер фракции не может быть выгодным с радиобиологической точки зрения. Тем не менее физиопатология высокой дозы за фракцию демонстрирует некоторые преимущества ее применения за счет преодоления устойчивости опухолевых клеток к гипоксии, поскольку гибель клеток происходит преимущественно из-за повреждения микроциркуляторного русла опухоли, а развитие рецидива опухоли замедляется именно из-за нарушения механизмов реваккуляризации. В целом не останавливаясь подробно на приводимые выше ссылки проведенных исследований, можно судить о том, что их авторы показали в какой-то мере довольно многообещающие результаты с использованием этих радиотерапевтических методов и методик, направленных на эскалацию общей дозы облучения при местнораспространенном РШМ в плане замены брахитерапевтического этапа специального лечения. И хотя у большинства пациенток наблюдался при этом довольно ранний рецидив заболевания в течение 5 лет после окончания лечения, полученные данные позволяют предполагать, что эскалация дозы дистанционной радиотерапии при традиционном фракционировании является достаточно ценным методом специального лечения при невозможности проведения брахитерапии у больных РШМ, правда, по их мнению, именно только в двух подгруппах больных, а именно включающих пациенток без метастазирования в регионарные лимфатические узлы и с уровнем гемоглобина выше 11 г/дл. Необходимо подчеркнуть, что до настоящего времени в научных кругах продолжают дискуссии о целесообразности вообще проведения брахитерапии при радиотерапевтическом лечении больных РШМ, в связи с якобы реальной возможностью достижения аналогичных результатов специального противоопухолевого лечения за счет лишь дистанционного облучения, не прибегая к дополнительному применению дорогостоящего и сложного в практическом использовании брахитерапевтического

оборудования. При этом сторонники применения лишь дистанционных методик радиотерапии настаивают на том, что именно возможное повышение дозы вполне достижимо с применением, например, бустированного облучения или за счет использования усиленных динамических клиньев и тому подобных других технических приспособлений или методических приемов, способствующих эскалированию дозы в облучаемом объеме тканей. В то же время хотелось бы сослаться на уже давно проведенные исследования в этом направлении, а именно, например, на работу J. Karlsson и соавт., опубликованную в 2017 г., в которой анализировались результаты лечения 229 пациенток с РШМ I–IV стадий *по FIGO*, проходивших лечение в период с 1993 по 2009 г. При этом у 134 из них проводилась сочетанная радиотерапия с применением брахитерапии, включающей в себя 3–5 фракций по 6,0 Гр в дополнение к дистанционной радиотерапии, тогда как 86 пациенток получали только дистанционную радиотерапию с внешней эскалацией дозы до 64–72 Гр вместо брахитерапии. В целом частота первичной полной ремиссии, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили соответственно 92,5 %, 68,5 % и 31,3 % в группе брахитерапии, против 73,3 %, 35,4 % и 30,2 % соответственно, в группе больных только с применением дистанционной радиотерапии. В целом выживаемость всех видов у пациенток, получавших брахитерапию, была значительно ($p < 0,0001$) выше, чем у пациенток, получавших внешнюю эскалацию общей дозы облучения, правда разница была наиболее выражена при опухолях II стадии по *FIGO* [15]. В другом ретроспективном обзоре D. Delgado и соавт. проведен анализ результатов химиолучевого лечения 92 пациенток с РШМ IB1-IVA стадии *по FIGO*, реализованного уже в период с 2008 по 2013 г. При этом всем пациенткам выполнялась конформная 3D- радиотерапия на область малого таза (диапазон доз — 45–50,4 Гр) в сочетании с еженедельным приемом цисплатина (40 мг/м²), из которых у 37 в последующем осуществлялась брахитерапия (4 фракции по 6 Гр на точку А), а 55 пациенткам — дополнительно конформная радиотерапия (буст) в дозе 16,2 Гр (если проведение брахитерапии было технически невозможным). В результате проведенного анализа было выявлено, что реализация сочетанной радиотерапии была связана с более низкой частотой развития рецидивов и показательной более высокой общей выживаемостью больных, по сравнению с пациентками, которым проводилась радикальная дистанционная буст-радиотерапия. При этом риск развития рецидивов был в три раза выше у больных, получавших дополнительно boost-радиотерапию, с тенденцией к увеличе-

нию риска смерти. В целом показатели 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса были выше и статистически значимыми в группе больных, получавших сочетанную радиотерапию (82 % и 79 % соответственно), по сравнению с группой пациенток с бустированной радиотерапией (58 % и 38 % соответственно) [18].

В то же время в более поздних исследованиях, проведенных, например, в Японии и проанализированных в 2019 г. K. Ito и соавт., было показано, что из всех больных РШМ с клиническими стадиями I, II, III и IVA по *FIGO* при реализации бустированной (эскалированной) очаговой дозы на первичную опухоль с использованием дистанционной радиотерапии, включающей облучение также всего таза, *примерно* у 70 % пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 2-х лет. Эти результаты лишней раз подчеркивают необходимость разработки реальных альтернативных подходов к дополнительному специальному лечению с применением невнутриполостной брахитерапией, особенно для пациентов со стадией IVA по *FIGO* (местнораспространенный опухолевый процесс на мочевой пузырь и/или толстую кишку) [14].

В другом обзоре литературы, проведенном в 2021 г. M Campitelli и соавт., из исследовательской группы по гинекологии Итальянской ассоциации радиационной и клинической онкологии (AIRO) анализируются опыт и тенденции в области дистанционной радиотерапии при местнораспространенном РШМ в Италии, а также определяется, влияют ли методы радиотерапии на клинические результаты проведенного противоопухолевого лечения в качестве альтернативы брахитерапии. При этом исследователи констатировали, что высокотехнологичная дистанционная радиотерапия не улучшает результаты лечения местнораспространенного РШМ, по сравнению с брахитерапией под визуальным контролем [19].

В целом мы считаем, что, с нашей точки зрения, достаточно ярким и надежным подтверждением достоверности приведенных выше данных представляются результаты анализа влияния радиотерапии на выживаемость больных РШМ, полученные исходя из базы данных SEER (surveillance, epidemiology, and End Results — программа наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов), опубликованные в 2014 и 2019 г.

Так, например, в первом популяционном исследовании [20] были проанализированы данные о 7 654 пациентках с РШМ IIB–IVA стадии по *FIGO*, проходившие лечение в США с января 2004 г. по декабрь 2011 г. При этом общую вы-

живаемость больных оценивали по методу Каплана – Майера с проведением одномерного и многофакторного анализов для выявления факторов, связанных с типом используемого метода усиления эффективности радиотерапии и его влиянием на выживаемость. При этом было констатировано, что с 2004 по 2011 гг. использование брахитерапии снизилось с 96,7 % до 86,1 %, тогда как применение радиотерапии с модулированной интенсивностью (IMRT) и стереотаксической радиотерапии тела (SBRT) увеличилось с 3,3 % до 13,9 % за тот же период времени ($p < 0,01$). В целом в результате проведенного исследования были сделаны выводы о том, что консолидирующая брахитерапия является важнейшим компонентом лечения местнораспространенного РШМ; однако вместе с тем ее практическое использование постепенно снижается. В то же время более широкое применение IMRT и SBRT сопровождается повышенным риском смертности, что должно вызвать вполне определенную озабоченность по поводу возможной реализации этих радиотерапевтических методик вместо применения брахитерапии.

Во втором популяционном исследовании из Национальной базы данных по раку SEER, результаты которого были опубликованы в 2019 г. J. Yang и соавт. и касались 44 602 пациенток с РШМ, диагностированным в период с 1998 по 2013 гг. [21]. Из этих больных 11 440 (25,65 %) подвергались воздействию радиотерапии, из которых 9 711 пациенток (21,77 %) получали сочетанную радиотерапию с применением брахитерапии. При этом многомерная модель Кокса с пропорциональными рисками использовалась для оценки прогностического влияния различных методов радиотерапии, первичного хирургического вмешательства, возраста, стадии TNM и размера опухоли. В результате проведенного анализа, авторы пришли к выводу о том, что, касаясь, в частности, местнораспространенного РШМ, дистанционное (внешнее) облучение в большинстве случаев было менее эффективным, по сравнению с сочетанной дистанционной радиотерапией и брахитерапией. Таким образом, эти результаты подчеркнули необходимость реализации именно персонализированного лучевого лечения особенно для пациенток с местнораспространенным РШМ.

Заключение и будущие перспективы

За последнее десятилетие брахитерапия значительно продвинулась вперед во многом, благодаря усовершенствованиям в применяемых аппликаторах, методах визуализации, планировании лечения и проведении клинических испытаний. Кроме того, продолжающиеся текущие

исследования в области технологии брахитерапии продолжают совершенствовать способы проведения этого метода специального лечения злокачественных опухолей.

При этом проведенные в свое время клинические испытания, касающиеся реализации классической брахитерапии при целом ряде злокачественных опухолей, способствовали разработке стереотаксической аблятивной брахитерапии (САБТ), направленной на улучшение абляционного эффекта облучения, который достигался за счет улучшения визуализации и расчета абляционной дозы, а также более короткой продолжительностью лечения и в целом сопровождался лучшей сохранностью окружающих опухоль органов риска. Одновременно с этим недавно собранные клинические данные однозначно характеризуют САБТ как значимый потенциал для лечения различных видов рака на ранних стадиях опухолевого процесса. При этом метод обеспечивает более высокие уровни локального контроля над опухолью, которые ранее были достижимы только путем хирургической резекции. Примечательно и то, что САБТ подходит для клинического применения, в ряде случаев и при неоперабельных злокачественных новообразованиях, хотя патоморфологическая оценка реакции опухолей, облученных с помощью САБТ, при этом несколько ограничена из-за определенных трудностей с получением образцов активной или оставшейся опухолевой ткани после проведенной брахитерапии [22].

Нельзя не отметить и тот факт, что достижения в методах, связанных с применением САБТ, включая иммунную активацию, управление навигацией (иглы/аппликаторы) и применение индивидуализированных 3D-печатных шаблонов для высокодозной интерстициальной мультикатетерной брахитерапии, считаются новыми концепциями, которые заслуживают надлежащей клинической оценки. При этом именно сочетание дистанционной радиотерапии с брахитерапией было указано в качестве потенциального партнера для проведения, своего рода, иммунотерапии, нацеленной на рак, и, соответственно, как метода вакцинации опухолей *in situ*, путем повышения иммуногенности, учитывая активацию местного воспаления за счет модуляции супрессивных линий лимфоцитов и повышения чувствительности раковых клеток к их иммуногенной гибели [23, 24]. Однако определенная недостаточность подтверждающих клинических данных и существующие в настоящее время окончательно неясные потенциальные преимущества данного методического пособия, пока еще не убеждают клиницистов активно протестировать это методологическое направление в клинической онкологии. В связи с этим комби-

нация стереотаксических брахитерапии и дистанционной радиотерапии в силу этих причин в целом не рассматривается многими клиницистами в плане их практического применения, хотя их объединение представляет собой инновационную возможность в достижении весьма многообещающих эффективных результатов сочетанного лечения злокачественных опухолей.

Вместе с тем обнадеживающие клинические результаты, полученные при применении именно САБТ при ряде запущенных, нерезектабельных злокачественных новообразованиях, все-таки вдохновили исследователей на начало нескольких клинических разработок, направленных на изучение возможных преимуществ проведения брахитерапии в сочетании с иммунотерапией, по сравнению с другими противоопухолевыми агентами, в частности, и при местнораспространенном РШМ [25, 26].

В заключение хотелось бы отметить, что, возможно, в будущем при получении достаточно перспективных эффективных результатов применения, в частности, современных, высокотехнологичных методик дистанционной и внутритканевой радиотерапии в сочетании с инновационными методами иммунотерапии при специальном лечении больных с местнораспространенным РШМ, может и возникнуть, правда уже на тот период времени, необходимость решения вопроса о целесообразности применения брахитерапии в данной клинической ситуации.

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.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Паньшин Г.А. — концепция и научный дизайн исследования, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных по теме публикации, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», утверждение окончательного варианта статьи.

Титова В.А. — концепция и научный дизайн исследования, сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, редактирование текста, оформление библиографии.

Авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Panshin G.A. — conceived and designed the study, participated in the discussion and interpretation of data relevant to the article, drafted the initial version and edited the final version of the article in accordance with the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», approved the final version of the article.

Titova V.A. — conceived and carried out the scientific design of the study, collected and carried out the scientific processing of literary data on the topic of publication, participated in the discussion and interpretation of the data obtained, edited the text of the article, and designed the reference list.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published, and agree to take responsibility for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Aronowitz J.N., Aronowitz S.V., Robison R.F. Classics in brachytherapy: Margaret Cleaves introduces gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy.* 2007; 6(4): 293-297. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2007.08.009>.
3. Henschke U.K. «Afterloading» applicator for radiation therapy of carcinoma of the uterus. *Radiology.* 1960; 74: 834.-DOI: <https://doi.org/10.1148/74.5.834>.
4. Viswanathan A.N., Thomadsen B.; American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy.* 2012; 11(1): 33-46.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.07.003>.
5. Pötter R., Georg P., Dimopoulos J.C., et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011; 100(1): 116-23.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.07.012>.
6. Lindegaard J.C., Fokdal L.U., Nielsen S.K., et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol.* 2013; 52(7): 1510-9.-DOI: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.818253>.
7. Saibishkumar E.P., Patel F.D., Sharma S.C., et al. Results of external-beam radiotherapy alone in invasive cancer of the uterine cervix: a retrospective analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18(1): 46-51.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.10.004>.
8. Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J., et al. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option-theories and applications. *Ann Transl Med.* 2017; 5(10): 207.-DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.102>.
9. Jorcano S., Molla M., Escude L., et al. Hypofractionated extracranial stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: a promising alternative to high-dose rate brachytherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2010; 9(5): 509-14.-DOI: <https://doi.org/10.1177/153303461000900509>.

10. Cihoric N., Tsikkinis A., Tapia C., et al. Dose escalated intensity modulated radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Radiat Oncol.* 2015; 10: 240.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0551-0>.
11. Kim H., Kim Y.S., Joo J.H., et al. Tumor boost using external beam radiation in cervical cancer patients unable to receive intracavitary brachytherapy: outcome from a multicenter retrospective study (Korean Radiation Oncology Group 1419). *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28(2): 371-378.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001155>.
12. Barraclough L.H., Swindell R., Livsey J.E., et al. External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(3): 772-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.066>.
13. Matsuura K., Okabe T., Fujita K., et al. Clinical results of external beam radiotherapy alone with a concomitant boost program or with conventional fractionation for cervical cancer patients who did not receive intracavitary brachytherapy. *J Radiat Res.* 2012; 53(6): 900-5.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs051>.
14. Ito K., Shimizuguchi T., Karasawa K. Clinical outcomes following conventional external beam radiotherapy boost in Japanese patients with cervical cancer who are ineligible for intracavitary brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49(3): 270-275.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy187>.
15. Karlsson J., Dreifaldt A.C., Mordhorst L.B., Sorbe B. Differences in outcome for cervical cancer patients treated with or without brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017; 16(1): 133-140.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.09.011>.
16. Kadkhodayan S., Homaei Shandiz F., Seilanian Toussi M., et al. Concurrent chemoradiotherapy without brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Iran J Cancer Prev.* 2013; 6(4): 195-200.
17. Haas J.A., Witten M.R., Clancey O., et al. CyberKnife boost for patients with cervical cancer unable to undergo brachytherapy. *Front Oncol.* 2012; 2: 25.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00025>.
18. Delgado D., Figueiredo A., Mendonça V., et al. Results from chemoradiotherapy for squamous cell cervical cancer with or without intracavitary brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2019; 11(5): 417-422.-DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2019.88116>.
19. Campitelli M., Lazzari R., Piccolo F., et al. Brachytherapy or external beam radiotherapy as a boost in locally advanced cervical cancer: a Gynaecology Study Group in the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO) review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(9): 1278-1286.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002310>.
20. Gill B.S., Lin J.F., Krivak T.C., et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90(5): 1083-90.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.017>.
21. Yang J., Cai H., Xiao Z.X., et al. Effect of radiotherapy on the survival of cervical cancer patients: An analysis based on SEER database. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(30): e16421.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016421>.
22. Xue H., Qiu B., Wang H., et al. Stereotactic ablative brachytherapy: recent advances in optimization of radiobiological cancer therapy. *Cancers (Basel).* 2021; 13(14): 3493.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13143493>.
23. Patel R.B., Baniel C.C., Sriramaneni R.N., et al. Combining brachytherapy and immunotherapy to achieve in situ tumor vaccination: A review of cooperative mechanisms and clinical opportunities. *Brachytherapy.* 2018; 17(6): 995-1003.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.004>.
24. Walle T., Martinez Monge R., Cerwenka A., et al. Radiation effects on antitumor immune responses: current perspectives and challenges. *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1758834017742575.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834017742575>.
25. Mayadev J., Nunes A.T., Li M., et al. CALLA: Efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(7): 1065-1070.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001135>.
26. Yang X., Ren H., Fu J. Combinations of radiotherapy with immunotherapy in cervical cancer. *J Cancer.* 2022; 13(5): 1480-1489.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.65074>.

Поступила в редакцию / Received / 14.10.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.01.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Георгий Александрович Паньшин / Georgy A. Panshin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, SPIN-code: 3159-5642, Author ID: 756633.

Вера Алексеевна Титова / Vera A. Titova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-7832>, SPIN-code: 9410-6747, Author ID: 451290.





© Н.А. Мухсинзода¹, Б.У. Баротова², Г.А. Киёбекова³, Р.А. Турсунов²

Первый опыт тестирования на вирус папилломы человека в Республике Таджикистан

¹Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр», Душанбе, Республика Таджикистан

²Национальная референсная лаборатория, Душанбе, Республика Таджикистан

³Частная лаборатория ООО "Диамед", Душанбе, Республика Таджикистан

© Nilufar A. Muhsinzoda¹, Barno U. Barotova², Gulchehra A. Kiyobekova³, Rustam A. Tursunov²

First Experience of Testing for Human Papillomavirus in the Republic of Tajikistan

¹State institution Republican Oncological scientific center, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

²National Reference Laboratory, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

³Private laboratory 'Diamed' LLC, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

Введение. Заболеваемость, распространенность и смертность от рака шейки матки в Таджикистане имеет тенденцию устойчивого роста. Всемирная организация здравоохранения приняла глобальную стратегию по элиминации рака шейки матки на период до 2030 г. Начиная с 2020 г. для раннего выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии система здравоохранения Республики Таджикистан внедрила визуальный скрининг на национальном уровне. Тестирование на вирус папилломы человека в период активного внедрения скрининга в связи с ограниченными ресурсами используется в качестве дополнительного теста с перспективой его более широкого применения для ВИЧ-инфицированных женщин и для городского населения по мере доступности средств.

Цель. Изучение наиболее распространенных канцерогенных типов вируса папилломы человека среди инфицированных женщин Таджикистана, по данным обращений по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 2 лаборатории страны, которые наладили систему забора, транспортировки и направления образцов материала пациенток с доступом во всех регионах республики. Всего за период с 2017 по 2023 гг. (6 лет) в лабораториях выполнено 271 093 тестов на вирус папилломы человека.

Результаты. Самым распространенным канцерогенным вирусом папилломы человека оказался 16 тип (в 23,3 % наблюдений). В пятерку наиболее часто встречаемых также вошли 18, 31, 53 и 66 типы. Также были обнаружены 52 и 58 типы, но встречались реже первых пяти.

Выводы. Первый опыт внедрения в систему диагностики вируса папилломы человека тестирования для выявления предраковых и раковых заболеваний шейки матки является перспективным направлением. Получены общие данные об инфицированности онкогенными вирусами в стране. Исследование является основой для дальнейшего интегрирования тестирования на вирус папилломы человека в систему скрининга и диагностики рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки; вирус папилломы человека; тестирование; скрининг; цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки

Introduction. The incidence, prevalence and mortality of cervical cancer in Tajikistan are increasing steadily. The World Health Organization has adopted a global strategy to eliminate cervical cancer by 2030. Starting from 2020, for early detection of cervical intraepithelial neoplasia, the health system of the Republic of Tajikistan introduced visual screening at the national level. Human papillomavirus testing during the period of active implementation of visual screening is considered as an additional test due to limited resources, with the prospect of its wider use in HIV-infected women and urban populations as funding becomes available.

Aim. To study the most common types carcinogenic types of human papillomavirus among infected women in Tajikistan who present with cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. The study involved 2 laboratories in the country, which have established a system of collection, transport and referral of patient samples with access in all regions of the country. 271,093 human papillomavirus tests were performed in the laboratories between 2017 and 2023 (6 years).

Results. The most common carcinogenic human papillomavirus was type 16 (in 23.3 % of observations). Types 18, 31, 53 and 66 were also in the top five. Types 52 and 58 were also detected, but less frequently than the first five.

Conclusion. The first experiences with the introduction into the system of human papillomavirus diagnostics tests for the detection of precancerous and cancerous diseases of the cervix are a promising direction. General data on oncogenic virus infection in the country have been obtained. The study is the basis for further integration of human papillomavirus testing into the system of cervical cancer screening and diagnosis.

Keywords: cervical cancer; human papillomavirus; testing; screening; cervical intraepithelial neoplasia of the cervix

Для цитирования: Мухсинзода Н.А., Баротова Б.У., Киёбекова Г.А., Турсунов Р.А. Первый опыт тестирования на вирус папилломы человека в Республике Таджикистан. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 564-568.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-564-568

For Citation: Nilufar A. Muhsinzoda, Barno U. Barotova, Gulchehra A. Kiyobekova, Rustam A. Tursunov. The first experience of testing for human papillomavirus in the Republic of Tajikistan. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 564-568. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-564-568

✉ Контакты: Мухсинзода Нилуфар Абдукаххоровна, Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

Введение

Заболеваемость, распространенность и смертность от рака шейки матки (РШМ) в Таджикистане имеет тенденцию устойчивого роста. Анализ первичной заболеваемости за последние 10 лет показал, что ежегодно в стране регистрируются 4,7–8,7 новых случаев РШМ на 100 тыс. населения [1], распространенность РШМ по состоянию к началу 2024 г. составила 21,75 на 100 тыс. населения [2]. За последние 10 лет ежегодная смертность от него в стране колебалась в пределах 1,49–2,53 на 100 тыс. населения и составила 59–93 % от числа впервые выявленных больных [3].

Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан проводит комплексные меры по предупреждению, диагностике и лечению заболевания и является одной из стран, которые приняли глобальную стратегию ВОЗ по элиминации РШМ на период до 2030 г. [4]. Начиная с 2020 г. для раннего выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии система здравоохранения страны внедрила визуальный скрининг на национальном уровне. Тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ) в период активного внедрения визуального скрининга в связи с ограниченными ресурсами отнесено к дополнительным тестам с перспективой его более широкого применения для ВИЧ-инфицированных женщин и для городского населения по мере доступности средств. Цель исследования — изучение наиболее распространенных канцерогенных типов ВПЧ у инфицированных женщин Таджикистана, по данным обращений по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 2 лаборатории страны (Национальная референсная лаборатория и частная лаборатория ООО «Диамед»), которые наладили систему забора, транспортировки и направления, полученных у пациенток образцов материала, с доступом во всех регионах республики. Всего за период с 2017 по 2023 г. (6 лет) в обеих лабораториях выполнено 271 093 ВПЧ тестов.

Метод выявления онкогенных типов ВПЧ, основанный на исследовании ДНК при полимеразной цепной реакции (ПЦР) является одним

из самых популярных используемых тестов в качестве скрининга, так и ко-теста (дополнительного). Согласно последним данным, чем тяжелее степень дисплазии, тем выше достоверность клинического определения вирусной нагрузки [5]. Кроме этого, ВПЧ тестирование дает дополнительные возможности при дифференциальной диагностике дисплазий легкой степени (CIN I).

ВПЧ тестирование проводится методом: ПЦР Real Time при использовании амплификатора Rotor Gene Q 5 plex. Тестирование проводится с использованием набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL» вариант FRT, для выявления и дифференциации ДНК вирусов высокого канцерогенного риска (ВКР) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в комплекте с набором экстракции ДНК «ДНК-сорб-АМ». Стоимость исследования — 365 сомони (3 065 руб.).

Также использовался набор АмплиСенс® ВПЧ ВКР СКРИН-ТИТР-FL для выявления и количественного определения ДНК ВПЧ двух основных филогенетических групп — А7, А9, которые включают следующие 10 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, а также ДНК ВПЧ 51 (группа А5) и 56 (группа А6) типов в комплекте с набором экстракции ДНК «ДНК-сорб-АМ». Стоимость исследования — 365 сомони (3 065 руб.).

Набор АмплиСенс® ВПЧ 16/18-FL, для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов в комплекте с набором экстракции ДНК «ДНК-сорб-АМ». Стоимость исследования — 110 сомони (924 руб.).

ВПЧ ДНК тестирование включает определение 21 канцерогенного типа ВПЧ (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59 из группы 1 и ВПЧ 66, 68, 73, 82). Известно, что ВПЧ 16 и 18 типов являются самыми канцерогенными.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Данные описаны в виде абсолютных значений и их долей (%). Сравнительный анализ частотных значений между независимыми группами проводился по критерию хи-квадрат (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В связи с разрозненностью системы направлений и выполнения ВПЧ тестов по желанию и за счет больных, данные результатов не

сопоставимы в основной и контрольной группах и могут служить в качестве дополнительной информации о частоте распространенности онкогенных типов ВПЧ у женского населения репродуктивного возраста.

Метод находится на этапе внедрения и пока не интегрирован в систему диагностики ранних форм РШМ. Первые результаты, полученные в двух крупных лабораториях страны вошли в данное исследование как дополнительный материал для изучения онкогенных штаммов ВПЧ, распространенных в Таджикистане. В таблице представлены данные за период с 2017 по 2023 гг. (6 лет), демонстрирующие, что в обеих лабораториях выполнено 271 093 ВПЧ тестов.

Из таблицы следует, что частота 16 типа по данным одной лаборатории составила 23,3 %, а другой — 7,47 %, 18-го типа — соответственно 18,5 % и 1,72 % ($p < 0,001$). В структуре всех положительных результатов доля ВПЧ 16 типа в одной лаборатории составила 20,6 % (14/68), а во второй — 12,2 % (1008/8232). Данные частной лаборатории ООО «Диамед» демонстрируют статистически значимое преобладание ВПЧ

31, 39, 44, 51, 52, 53, 56, 59, 66, 68 типов, частота которых составляет не менее 2 % от общего количества исследований. ВПЧ 26, 33, 35, 45, 58, 73 и 82 типов встречаются реже.

Обсуждение

Представленный анализ в стране проводится впервые и пока ограничен в связи с отсутствием клинической корреляции между результатами ВПЧ тестирования и данными визуального, цитологического и гистологического тестов.

Высокоточный ПЦР скрининг является наиболее приемлемой современной моделью [6], входящей в 7 современных алгоритмов, практикующиеся во многих странах мира, одобренных ВОЗ [7].

Возрастной диапазон для ВПЧ скрининга охватывает возраст 25–65 лет. Как правило, персистенция вируса наиболее выражена к 30-летнему возрасту. Тестирование выполняется в возрасте 35 и 45 лет с интервалом между исследованиями для здоровых женщин в 10 лет, а для ВИЧ инфицированных женщин — 3 года. Для женщин с положительными результатами проводят

Таблица. Частота встречаемости онкогенных штаммов вируса папилломы человека, по данным двух лабораторий

Table. Frequency of occurrence of oncogenic human papillomavirus strains according to data from two laboratories

Онкогенный тип ВПЧ	Порядок по частоте	Национальная референс-лаборатория		Частная лаборатория ООО «Диамед»		P
		Кол-во исслед.	% полож.	Кол-во исслед.	% полож. (абс.ч.)	
ВПЧ 16	1	60	23,3 % (14)	13503	7,47 % (1008)	< 0,001
ВПЧ 18	3	259	18,5 % (48)	14266	1,72 % (245)	< 0,001
ВПЧ 26	19			14470	0,28 % (41)	
ВПЧ 31	2			14028	3,44 % (483)	
ВПЧ 33	17	187	0	14318	1,35 % (193)	> 0,05
ВПЧ 35	16	187	0	14292	1,53 % (219)	> 0,05
ВПЧ 39	7	187	2,1 % (4)	14102	2,9 % (409)	
ВПЧ 44	14			14043	3,33 % (468)	
ВПЧ 45	12	187	0	14247	1,85 % (264)	> 0,05
ВПЧ 51	8	187	0	14110	2,84 % (401)	< 0,05
ВПЧ 52	10	187	1,05 % (2)	14211	2,11 % (300)	> 0,05
ВПЧ 53	5			14078	3,08 % (433)	
ВПЧ 56	9	187	0	14149	2,56 % (362)	< 0,05
ВПЧ 58	15	187	0	14281	1,61 % (230)	> 0,05
ВПЧ 59	11	187	0	14225	2,01 % (286)	> 0,05
ВПЧ 66	4			14073	3,22 % (438)	
ВПЧ 68	6			14101	2,91 % (410)	
ВПЧ 73	13			14264	1,73 % (247)	
ВПЧ 82	18			14330	1,26 % (181)	
Всего (271 093)		2002	3,4 % (68)	269091	2,46 % (6618)	> 0,05

Примечание: p — статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2); ВПЧ — вирус папилломы человека.

второй диагностический тест, как правило, цитологический. Повторный ВПЧ тест проводится через 12 мес. Образцы для теста получают путем введения маленькой щеточки глубоко во влагалище, обследование женщины на гинекологическом кресле не обязательно. Полученный материал помещают в специальный контейнер для транспортировки в лабораторию.

Получение положительного ВПЧ теста не означает наличие предракового заболевания шейки матки, а свидетельствует о персистенции вируса. В связи с этим проведение второго диагностического теста (визуального или цитологического) после получения положительного результата обязательно для выявления предраковой патологии или РШМ.

Метод является достаточно дорогим, и ВОЗ его рекомендует использовать в качестве скринингового теста для стран с ограниченными ресурсами по мере доступности.

В Таджикистане этот метод входит в число платных дополнительных услуг. В будущем планируется расширить ВПЧ скрининг, начиная с городского населения, а также распространить его на ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста.

Исследование на генотипы имеют важное прогностическое значение при оценке риска развития рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после проведенной эксцизии или конизации [8]. Сопоставление с данными литературы показало, что 5 наиболее распространенных типов, а именно 16, 18, 52, 53 и 58, чаще других канцерогенных типов встречаются среди инфицированных, а наиболее распространенным является 16-й тип ВПЧ [9]. В нашей серии наблюдений наиболее частыми канцерогенными типами оказались 16, 18, 31, 53 и 66 типы. ВПЧ 52 и 58 типов оказались на 10 и 15 местах по частоте обнаружения. Полученные данные совпадают с результатами многих исследований, свидетельствующих, что 16 тип ВПЧ относится к наиболее часто встречающимся канцерогенным типам ВПЧ [10, 11]. Эти исследования констатируют, что на долю ВПЧ 16 типа приходится 55–60 % случаев, а на остальные типы — около 40 %. Однако, полученные в нашем исследовании, данные были иными и сопоставимыми с результатами исследования J.H. Bonde и соавт. (2020), в котором 31 и 33 типы ВПЧ встречались чаще, чем 18 [12].

Заключение

Представленное исследование проведено в стране впервые. Установлено, что среди ВПЧ-инфицированных женщин канцерогенный тип ВПЧ 16 типа встречался наиболее часто. В 5

наиболее встречаемых также вошли 16, 18, 31, 53 и 66 типы. В отличие от наших данных, по свидетельству многих авторов, чаще выявлялись 52 и 58 типы, которые входили в число первых 5 лидирующих типов ВПЧ. Обнаруженные расхождения будут предметом следующих исследований, которые должны основываться на клинических корреляциях пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки.

Выполненная работа представляется новым перспективным направлением на пути широкого внедрения ВПЧ тестирования в клиническую практику диагностики дисплазии шейки матки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мухсинзода Н.А., Умарова С.Г. Распространенность предраковых и раковых заболеваний по результатам визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(1): 121-126.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-121-126>. [Muhsinzoda N.A., Umarova S.G. Prevalence of precancerous and cancerous diseases according to the results of visual screening for cervical cancer in the Republic of Tajikistan. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(1): 121-126.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-121-126>. (In Rus)].
2. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2019 г.: Государственное учреждение республиканский центр статистики и медицинской информации

- Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Душанбе. 2020: 368. [Health of the population and the activities of health care institutions in 2019: State institution republican center for statistics and medical information of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan. Dushanbe. 2020: 368. (In Rus)].
3. Мухсинзода Н.А. Скрининг рака шейки матки в Республике Таджикистан. Душанбе. 2023; (1): 60-6.-DOI: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-356-1-60-66>. [Muhsinzoda N.A. Perspectives of the prevention of cervical cancer in the Republic of Tajikistan. Health care of Tajikistan. 2023; (1): 60-6.-DOI: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2023-356-1-60-66>. (In Rus)].
 4. Мирзоев А.С., Назурдинов А.Б., Турсунов Р.А., Азизов З.А. Эпидемиологические аспекты влияния вакцины против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки в глобальном масштабе и рекомендации по её внедрению в Таджикистане. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019; 18(3): 139-147. [Mirzoyev A.S., Nazuridinov A.B., Tursunov R.A., Azizov Z.A. Epidemiological aspects of the impact of the human papillomavirus vaccine in the prevention of cervical cancer on a global scale and recommendations for its implementation in Tajikistan. *Smolensk State Medical Academy Bulletin = Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2019; 18(3): 139-147. (In Rus)].
 5. Байрамова Г.Р., Андреев А.О., Ильясова Н.А., et al. Оценка количественного и качественного определения ДНК вируса папилломы человека у женщин с поражениями шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2024; 1: 102-109.-DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2023.260>. [Bayramova G.R., Andreev A.O., Ilyasova N.A., et al. Assessment of quantitative and qualitative determination of human papillomavirus DNA in women with cervical lesions. *Obstetrics and Gynecology*. 2024; 1: 102-109.-DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2023.260>. (In Rus)].
 6. Bus-Kwofie A., Chan C., Kahn R., Holcomb K. Clinical Controversies in Cervical Cancer Screening. *Clin Obstet Gynecol*. 2019; 62(4): 644-655.-DOI: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000478>.
 7. Руководство ВОЗ по скринингу и лечению предраковых поражений шейки матки для профилактики рака шейки матки. 2-е издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2021. Приложение 4, Семь алгоритмов, приоритетных для фазы 1 обновления руководства. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572308/>. [WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions of the cervix for the prevention of cervical cancer. 2nd edition. Geneva: World Health Organization. 2021. Appendix 4, Seven Algorithms Prioritized for Phase 1 Guideline Update. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572308/> (In Rus)].
 8. Трищенко О.В., Зароченцева Н.В., Будыкина Т.С., et al. Значение определения типа вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и вакцинации после хирургического лечения в развитии рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Российский вестник акушер-гинеколога*. 2023; 23(2): 76-82. [Trishchenkova O.V., Zarochentseva N.V., Budykina T.S. et al. The importance of determining the type of human papillomavirus of high carcinogenic risk and vaccination after surgical treatment in the development of relapses of cervical intraepithelial neoplasia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023; 23(2): 76-82. (In Rus)].
 9. Li K., Li Q., Song L., et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China. *Cancer*. 2019; 1(125): 1030-1037. -DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.32003>.
 10. Wang J., Tang D., Wang J., et al. Genotype distribution and prevalence of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities in Xinjiang, China. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(7-8): 1889-1896.-DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1578598>.
 11. Harari A., Chen Z., Burk R.D. Human papillomavirus genomics: past, present and future. *Curr Probl Dermatol*. 2014; 45: 1-18.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000355952>.
 12. Bonde J.H., Sandri M.T., Gary D.S., et al. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*. 2020; 24(1): 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>.

Поступила в редакцию / Received / 13.04.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 31.05.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Нилуфар Абдукаххоровна Мухсинзода / Nilufar A. Muhsinzoda / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-9091>.

Барно Уктамовна Баротова / Barno U. Barotova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4594-3857>.

Гулчехра Асадбековна Киёбекова / Gulchekhra A. Kiyobekova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5140-3534>.

Рустам Абдусаматович Турсунов / Rustam A. Tursunov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5518-6258>.





© Н.А. Бабаева¹, А.И. Карселадзе¹, В.С. Суркова², О.В. Бурменская¹,
Н.А. Редькина¹, А.В. Асатурова¹, О.И. Алешикова¹, Л.А. Ашрафян¹

Опухоли матки, гистологически схожие с овариальными новообразованиями полового тяжа: обзор литературы и обсуждение тактики ведения пациенток

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Natalia A. Babaeva¹, Apollon I. Karseladze¹, Viktoria S. Surkova²,
Olga V. Burmenskaya¹, Natalia A. Redkina¹, Aleksandra V. Asaturova¹, Olga I. Aleshikova¹,
Levon A. Ashrafyan¹

Uterine Tumors Histologically Resembling Ovarian Sex Cord Neoplasms: Literature Review and Discussion of Patient Management

¹FSBI National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Опухоль матки, гистологически схожая с овариальными опухолями полового тяжа — редкое новообразование, разделяющееся на две группы: эндометриальная стромальная опухоль с очагами опухоли полового тяжа (ESTSCLE, тип I) и опухоль матки, напоминающая овариальные опухоли полового тяжа (UTROSCT, тип II), имеющие различные, клинические особенности, иммуногистохимические характеристики и прогноз. Большинство эндометриальных стромальных опухолей с очагами элементов полового тяжа имеют химерные гены, чаще всего *JAZF1-SUZ12*. Из-за малого числа наблюдений, клинических рекомендаций по их лечению не разработано. Для женщин с UTROSCT, которые хотят сохранить фертильность, возможно рассматривать консервативные лечебные подходы, после тщательного исследования операционного материала. При наличии у пациентки варианта ESTSCLE, при котором имеются сочетание с эндометриальной стромальной саркомой, обязательным является радикальное хирургическое лечение.

Ключевые слова: Опухоль матки, схожая с овариальными опухолями полового тяжа; стромальные опухоли эндометрия; эндометриальная стромальная опухоль с очагами опухоли полового тяжа (ESTSCLE); опухоль матки, напоминающая овариальные опухоли полового тяжа (UTROSCT); ген *JAZF1-JJAZ1* (*JAZF1-SUZ12*)

Для цитирования: Бабаева Н.А., Карселадзе А.И., Суркова В.С., Бурменская О.В., Редькина Н.А., Асатурова А.В., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А. Опухоли матки, гистологически схожие с овариальными новообразованиями полового тяжа: обзор литературы и обсуждение тактики ведения пациенток. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 569-578.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-569-578

Uterine tumors histologically similar to ovarian sex cord tumors represent a rare type of neoplasm classified into two groups: endometrial stromal tumor with sex-cord-like elements (ESTSCLE, type I) and uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT, type II), with different clinical features, immunohistochemical characteristics and prognosis. Most endometrial stromal tumors with foci of sex-cord-like elements have genetic fusions, the most common of which is *JAZF1-SUZ12*. Due to the small number of observations, no clinical guidelines have been developed for their treatment. For women with UTROSCT who wish to preserve their fertility, conservative treatment options may be considered after careful evaluation of the surgical specimen. If the patient has the ESTSCLE variant, which is combined with endometrial stromal sarcoma, radical surgical treatment is required.

Keywords: Uterine tumor histologically similar to ovarian sex cord tumors; endometrial stromal tumors, endometrial stromal tumor with sex-cord-like elements (ESTSCLE); uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT); gene *JAZF1-JJAZ1* (*JAZF1-SUZ12*)

For citation: Natalia A. Babaeva, Apollon I. Karseladze, Viktoria S. Surkova, Olga V. Burmenskaya, Natalia A. Redkina, Aleksandra V. Asaturova, Olga I. Aleshikova, Levon A. Ashrafyan. Uterine tumors histologically resembling ovarian sex cord neoplasms: literature review and discussion of patient management. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 569-578. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-569-578

✉ Контакты: Бабаева Наталия Александровна, natbabaeva@yandex.ru

Введение

Опухоль матки, гистологически схожая с овариальными опухолями полового тяжа, представляет собой редкое новообразование — менее одного процента от всех мезенхимальных новообразований матки. Впервые описание данного новообразования появляется в медицинской литературе в 1945 г. в публикации Morehead и Bowman как гетерологичная мезенхимальная опухоль, напоминающая гранулезоклеточные опухоли яичника [1]. В 1976 г. Clement и Scully [2], исследовав 14 случаев данной опухоли, на основании локализации и гистологической картины выделили две группы. В первую группу вошли новообразования, в которых сочетались структуры стромальной опухоли матки с очагами, имеющими сходство с опухолями полового тяжа яичника, а вторая группа была представлена целиком структурами полового тяжа. Подобный дуализм сохранен и в последней гистологической классификации опухолей женского полового тракта ВОЗ 2020 г. [3]. Варианты этих новообразований разнесены по разным рубрикам как разные опухоли: эндометриальная стромальная опухоль с очагами опухоли полового тяжа (ESTSCLE, тип I) и опухоль матки, напоминающая овариальные опухоли полового тяжа (UTROSCT, тип II). Первая группа опухолей содержит фокальную эпителиоподобную дифференцировку и своим строением напоминает классические стромальные опухоли эндометрия с участками элементов полового тяжа. К этой группе относятся эндометриальные стромальные узелки с участками элементов полового тяжа, которые являются доброкачественными опухолями, а также эндометриальные стромальные саркомы с участками элементов полового тяжа (вариант опухоли связан с риском метастазирования или рецидива). Вторая группа представляет собой опухолевые образования стенки матки, состоящие более чем на 50 процентов из элементов полового тяжа и обладающие более доброкачественным течением [4]. Несмотря на то, что данные группы кажутся похожими, их клинические и морфологические различия значительны. На настоящий момент ведутся исследования о генетических особенностях данных подтипов. Большинство эндометриальных стромальных опухолей с очагами элементов полового тяжа имеют химерные гены, чаще всего *JAZF1-SUZ12* [5].

Гистогенез. В статье Clement and Scully [2] было выдвинуто предположение о происхождении клеток данных опухолей из очагов аденомиоза, стромального миоза, эндометриоза. Однако данные гистологических и иммуногистохимических исследований, проведенных за прошедшие годы, позволили считать плюрипотентную

стволовую клетку матки клеткой происхождения опухоли. Потенциал плюрипотентной стволовой клетки дает ей возможность дифференцироваться в эпителиальные и соединительнотканые элементы, в т. ч. и в миоциты гладкой мышечной ткани. Hillard и соавт. предполагают, что плюрипотентные стволовые клетки расположены в большей мере в эндометриальной зоне [6].

Клинические особенности и прогноз. На сегодняшний день в мировой литературе описано около 90 наблюдений таких новообразований. Данный вид опухоли чаще всего встречается у женщин со средним возрастом 50 лет [7]. Наиболее типичными жалобами являются аномальные маточные кровотечения, увеличение размеров матки, пальпируемое образование матки. Прогностические данные разнятся в зависимости от вида опухоли. ESTSCLE, тип I клиническим течением напоминает эндометриальную стромальную саркому с ее тенденциями к рецидивированию и метастазированию [8]. Прогноз в данном случае зависит от характеристик стромального компонента (степень дифференцировки, количество митозов, наличие лимфоваскулярной инвазии) [5].

Напротив, UTROSCT, тип II, расценивается как доброкачественное образование, хотя в литературе все чаще фигурируют случаи ее рецидивов [9] и метастазирования [10, 11].

Так, O'Meara в своем исследовании описал множественное метастатическое поражение большого сальника, подкожной жировой клетчатки и лимфатических узлов у пациентки через три года после оперативного лечения [12]. В подобных случаях опухоль расценивается как образование с низким злокачественным потенциалом. Moore и McCluggage в своем исследовании 34 случаев выдвинули предположение о том, что неудовлетворительный прогноз коррелирует с возрастом пациенток: чем старше женщина, тем чаще размер опухолевого образования превышает средние показатели, появляются признаки клеточной и ядерной атипичности, повышается митотическая активность [8].

Из-за немногочисленности наблюдений опухолей матки, гистологически схожих с овариальными опухолями полового тяжа, клинических рекомендаций по их лечению не было разработано. В данных случаях принято проводить лечение в объеме гистерэктомии. В случаях эндометриальных стромальных опухолей с очагами элементов полового тяжа используется адьювантная химиотерапия и лучевая терапия. Органосохраняющие операции становятся методом выбора только для женщин, которые хотят сохранить фертильность [13]. Вариант сохранения фертильности для молодых женщин с UTROSCT был предложен только недавно некоторыми авторами [14-18].

В таблице суммированы основные клинические характеристики опухолей этой группы.

Макроскопические находки. Оба типа опухоли представлены интрамуральными, субсерозными или субмукозными, опухолевыми узлами, обычно расположенными в дне матки. В литературе описаны редкие случаи развития этих опухолей в области шейки матки [20]. Данная опухоль может

быть представлена и полиповидным образованием «на ножке» [21]. В отличие от лейомиомы, данное опухолевое образование менее плотное, с желто-коричневым оттенком и потерей характерной исчерченности в виде завитков [4]. Узел хорошо отграничен, однако встречаются варианты с нечеткими контурами, инфильтрирующими окружающие ткани, часто – подлежащий эндометрий.

Характеристика наблюдений опухолей матки, гистологически схожих с овариальными опухолями полового тяжа [19]

Characteristics of observations of uterine tumors histologically similar to ovarian sex cord tumors [19]

Характерная черта		Число наблюдений (% от общего количества)
Возраст в годах	Всего	90
	≤ 30	12 (13,3)
	30–60	47 (52,2)
	≥ 60	31 (34,4)
Расположение опухоли	Всего	53
	Стенка матки	35 (66,1)
	Полость матки	12 (22,6)
	Стенка матки и полость матки	6 (11,3)
Размер опухоли в мм	Всего	72
	≤ 40	36 (50,0)
	40–80	20 (27,8)
	≥ 80	16 (22,2)
Клинические симптомы	Всего	59
	Постменопаузальное кровотечение	20 (33,9)
	Аномальные менструации	20 (33,9)
	Боль в области таза	11 (18,6)
	Повышенный пролактин	2 (3,4)
	Случайные находки	11 (18,6)
Вид диагностического исследования	Всего	30
	УЗИ	22 (73,3)
	КТ	3 (10,0)
	МРТ	5 (16,7)
Сопутствующие заболевания	Всего	20
	лейомиома	12 (60,0)
	Аденомиоз	4 (20,0)
	Гиперплазия эндометрия	2 (10,0)
	Выпадение матки	2 (10,0)
Хирургический доступ	Всего	75
	Гистерэктомия + билатеральная аднексэктомия	57 (76,0)
	Только гистерэктомия	8 (10,7)
	Только широкое иссечение	3 (4,0)
	Гистероскопическая резекция	7 (9,3)
Рецидивы/метастазы	Всего	52
	Да	10 (19,2)
	Нет	42 (80,8)
Статус в настоящее время	Всего	50
	Живы, без прогрессирования	44 (88,0)
	Живы, выявлено прогрессирование заболевания	5 (10,0)
	Умерли	1 (2,0)

Микроскопическая картина. В оригинальной публикации Clement and Scully [2] указали, что в морфологической картине ESTSCLE, тип I, преобладающим является именно саркоматоидный компонент. Оставшаяся часть опухоли представлена трабекулами, небольшими гнездами эпителиоподобных клеток или тубулярными структурами, выстланными мелкими кубическими клетками. В UTROSCT, тип II преобладает эпителиоподобный компонент. При дальнейших исследованиях было описано большое разнообразие паттернов роста: ретиформный, инсулярный, гломерулоидный, сертолиформный, с наличием пенистых клеток [7, 22, 23]. Элементы полового тяжа формируют розеткоподобные структуры, напоминающие тельца Колл-Экснера в гранулезоклеточных опухолях, однако ядра по типу «кофейных зерен» для них не характерны. Клетки опухоли небольшие, овальные или веретеновидные, со скудной цитоплазмой, иногда они принимают вид крупных, полигональных клеток с обильной, эозинофильной, зернистой цитоплазмой, напоминающих клетки Сертоли [24]. Ядерная атипия варьируется от низкой к умеренной. Митотическая активность выше в случаях ESTSCLE, тип I — до 6 митозов в 10 полях зрения. Для второго подтипа характерен низкий митотический индекс. Некротические изменения встречаются редко, в случаях значительного объема опухолевого образования. Лимфоваскулярная инвазия более свойственна ESTSCLE, тип I [25].

Иммуногистохимическое исследование. Профиль иммуногистохимических маркеров представлен преимущественно тремя группами: маркеры полового тяжа, эпителиальные (Pan-CK) и миогенные (десмин, гладкомышечный актин) маркеры. Наиболее информативной становится первая группа, в которую входят такие маркеры как ингибин, кальретинин, WT-1, Melan-A, CD99, экспрессия которых говорит о наличии элементов полового тяжа, но не является обязательной. Pusiol и соавт. считают, что критерием постановки диагноза опухоли матки, гистологическим строением схожей с овариальными опухолями полового тяжа, является экспрессия как минимум двух маркеров из вышеперечисленных [25, 26]. Наиболее часто экспрессирующимися протеинами являются кальретинин и WT-1 [5, 19, 21]. Несмотря на то, что кальретинин считается менее специфичным, чем ингибин, он используется для диагностики опухолей полового тяжа чаще из-за своей высокой чувствительности [27].

Миогенные маркеры положительны в трети всех случаев, и чаще всего экспрессируются фокально, в гладкомышечных участках. Нельзя однозначно утверждать, что это участки опухо-

ли; пучки клеток, окрашенные положительно, могут являться участками нормального миометрия [28].

Выработать стандартную панель для диагностики данных опухолей не представляется возможным, т. к. экспрессия ими маркеров трех вышеперечисленных групп вариабельна.

Генетические исследования. В течение последних лет активно исследуются молекулярно-генетические особенности двух типов стромальных опухолей эндометрия, схожих с овариальными опухолями полового тяжа. Staats и соавт. проследили возникновение химерного транскрипта генов *JAZF1-JJAZ1* (альтернативное обозначение *JAZF1-SUZ12*), встречающегося в 60 % генотипах опухолей стромы эндометрия — в ESTSCLE, тип I [29]. Напротив, у опухолей второго типа данной транслокации с возникновением химерного гена выявлено не было. Исследователи не смогли однозначно доказать свою гипотезу о том, что вторая группа опухолей — это вариант первой с отсутствием химерного транскрипта *JAZF1-JJAZ1*. Помимо этого, для ESTSCLE описаны менее распространенные транслокации, затрагивающие гены *PHF1*, *EPC1* и *MEAF6*, а в недавних сообщениях продемонстрированы новые слияния *ZC3H7B-BCOR* и *MBTD1-CXorf* [30].

UTROSCT демонстрируют позитивность по маркерам полового тяжа FOXL2 и SF-1. При этом они не содержат мутаций в генах *FOXL2* (миссенс-мутация в кодоне C134W) и *DICER1* (с.5429A>G с.5438A>G, 5452G>A, делеция 25 экзона), наиболее часто описываемых при опухолях полового тяжа яичников [31, 32].

Wang и соавт. выявили 2 сбалансированные хромосомные транслокации: t(X;6) (p22.3;q23.1) и t(4;18)(q21.1;q21.3) в случае UTROSCT [31]. Они предположили, что в патогенезе данной опухоли может быть задействован ряд генов BCL2, MALT1, FVT1, SCCA1, SCCA2 и DCC (локус 18q21); RAP1 (локус 4q21); STL (локус 6q23) и HY (локус Xp22.3), BCL2, расположенных в точках разрыва транслокаций или рядом с ними. По крайней мере, опухолевые клетки элементов, подобных половому тяжу, были сильно и диффузно иммунореактивны к антителу BCL2. Однако позже Sitic S и соавт. установили, что гены BCL2 и MALT1 непосредственно не участвуют в хромосомной транслокации или онкогенезе. Они не обнаружили наиболее распространенных транслокаций IGH-BCL2, IGH-MALT1 и API2-MALT1 [33].

Среди молекулярных изменений в случае UTROSCT преимущественно наблюдается слияние генов ESR1-NCOA3 [33]. Характерные перестройки генов ESR1 или GREB1 в UTROSCT также может быть более полезными для морфо-

логической диагностики [34]. Помимо этого, для данного типа опухолей описаны транслокации, приводящие к слиянию между генами YWHAЕ и FAM22A или FAM22B, эти опухоли сильно и диффузно экспрессируют циклин D1 по результатам иммуногистохимии [35]. Кроме того, в отличие от ESTSCLE, UTROSCT не имеет транслокации JAZF1-JJAZ1, и это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что UTROSCT является отдельной нозологией, по сравнению с ESTSCLE [35].

Материал и методы

В настоящей работе проанализированы два клинических наблюдения больных с опухолью матки, гистологически схожей с овариальными новообразованиями полового тяжа. Одна больная обследовалась и лечилась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, другая — в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Обе больные дали письменное согласие на публикацию их клинического материала в открытой печати. Верификация морфологического диагноза проводилась с использованием традиционных гистологических методов исследования, препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и с применением иммуногистохимических окрасок (ИГХ). Были использованы следующие ИГХ маркеры: панцитокератин (AE1/AE3/PC 26, Ventana), Десмин (DE-R-11, Ventana), глад-

комышечный актин (1A4, Cell Marque), Ингибин (R1, Cell Marque), Кальретинин (SP65, Ventana), рецепторы эстрогенов (SP1, Ventana) рецепторы прогестерона (1E2, Ventana), Кальдесмон (E-89, Cell Marque), WT1 (6F-H2, Cell Marque), Melan-A (A103, Ventana), CD99 (013, Ventana) и Ki67 (30-9, Ventana). Иммуногистохимические реакции проводились с использованием общепринятых стандартных протоколов окраски с соответствующими положительными и отрицательными контролями.

Для молекулярно-генетического исследования срезы FFPE-тканей (фиксированных в формалине и залитых в парафин) толщиной 5 мкм в количестве 2 штук помещали в пробирки объемом 1,5 мл для последующего исследования мРНК на наличие химерного гена методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). В качестве контроля проводили амплификацию референсного гена *B2M*. Выделение РНК осуществляли с использованием комплектов реагентов Проба-ПК для предварительной обработки образцов протеиназой К, далее Проба-НК. РНК элюировали в объеме 50 мкл. Реакцию обратной транскрипции проводили в смеси, содержащей специфичные к исследуемым генам олигонуклеотиды, в объеме 40 мкл при температуре 40 °С в течение 30 мин., с последующей инактивацией обратной транскриптазы при 95 °С в течение 5 мин.

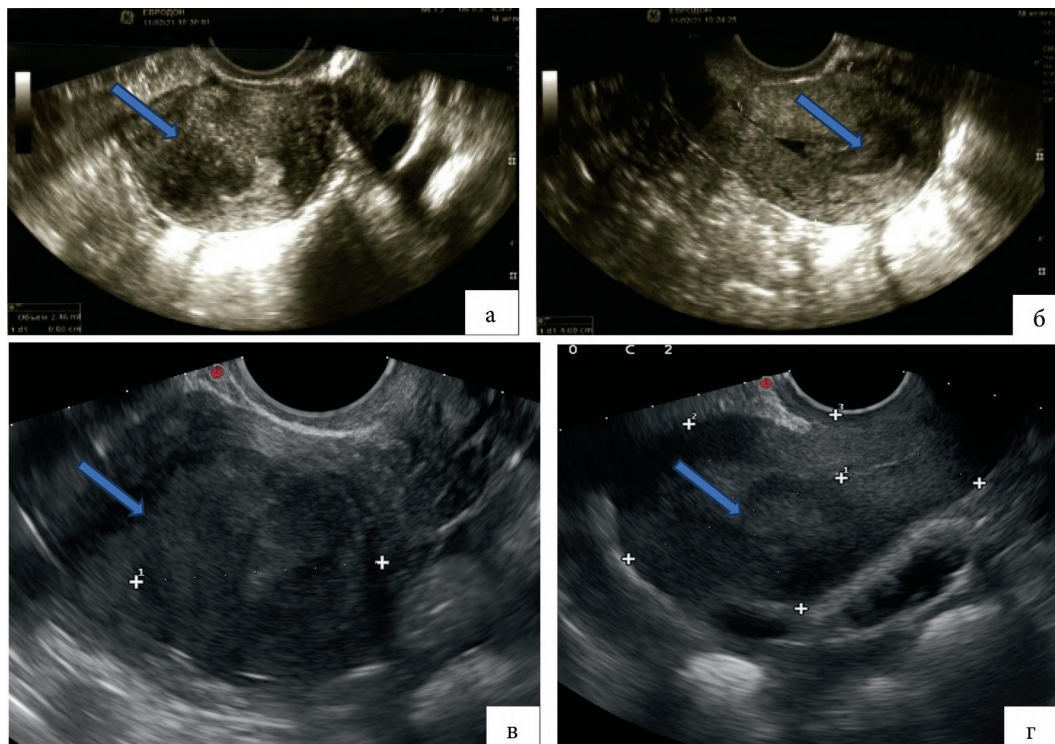


Рис. 1. Результат ультразвукового исследования: а — «чистой» опухоли матки, схожей с опухолью полового тяжа яичника (UTROSCT); б — сочетания эндометриальной стромальной саркомы с опухолью полового тяжа (ESTSCLE)

Fig. 1. Ultrasound results: a — «pure» Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT); б — combinations of endometrial stromal tumors with sex-cord-like elements (ESTSCLE)

Экспрессию мРНК генов *AZF1-SUZ12* и *B2M* определяли методом мультиплексной ОТ-ПЦР «в реальном времени» с использованием специфичных праймеров и флуоресцентно-меченных проб (Fam, Cy5). Амплификацию проводили на приборе «ДТ-964» (прибор и все используемые реактивы производства ООО НПО «ДНК-Технология», Россия) в объеме 35 мкл по следующей программе: 1 цикл — 80 °С 30 сек., 94 °С 5 мин.; 5 циклов — 94 °С 30 сек., 64 °С 15 сек.; 45 циклов — 94 °С 10 сек., 64 °С 20 сек.; 10 °С — хранение. «Горячий старт» обеспечивался использованием Taq-полимеразы, активность которой блокировалась антителами и восстанавливалась при прогреве 94 °С. Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле при температуре 64 °С. Анализ и интерпретация результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к прибору.

Результаты

В статью включены два редких клинических примера диагностики и лечения опухоли эндометрия, схожей с овариальными опухолями полового тяжа первого и второго типов.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка П., 30 лет, гинекологический и семейный анамнез не отягощен, соматические заболевания не отмечены, менструации регулярные, беременностей не было, обратилась к гинекологу по месту жительства с жалобами на нарушение менструального цикла. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, выявлено образование полости матки неоднородной структуры размерами 19 × 11 мм, расцененное как субмукозный миоматозный узел (рис. 1, а, б). Яичники не были изменены. Выполнена гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание (РДВ). На основании гистологического и иммуногистохимического исследований — аденоматозная опухоль тела матки. По данным контрольного УЗИ органов малого таза, через 2 мес. вновь выявлены узловые образования в полости матки размерами 24 × 8 × 13 мм, 5 × 3 мм и 10 × 7 мм. Яичники не изменены. Произведена гистероскопия, гистерорезектоскопия. Гистологическое заключение — эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности или аденосаркома, рекомендовано получение экспертного гистологического заключения в Федеральном центре. Пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. При пересмотре стекол препаратов: фрагменты фиброзно-мышечной стромы с ростом солидно-альвеолярной опухоли из

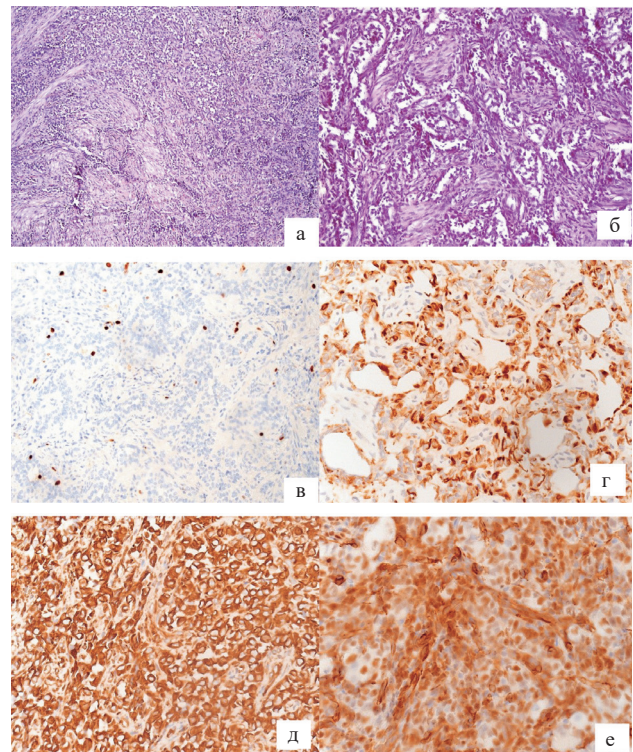


Рис. 2. Микроскопическая структура «чистой» опухоли матки, схожей с опухолью полового тяжа яичника (UTROSCТ); а — тубулярные и железистоподобные структуры в опухоли тела матки, окраска гематоксилином и эозином; б — тот же очаг при большем увеличении, окраска гематоксилином и эозином; в — Ki67 в ядрах опухолевых клеток, ИГХ окраска; г — положительная реакция на виментин, ИГХ окраска; д — положительна реакция на Wt1, ИГХ окраска; е — положительная реакция на панцитокератин, ИГХ окраска

Fig. 2. Microscopic structure of a “pure” uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCТ); а — tubular and glandular structures in the uterine tumor, hematoxylin and eosin staining; б — the same lesion at higher magnification, hematoxylin and eosin staining; в — Ki67 in tumor cell nuclei, IHC staining; г — positive reaction to vimentin, IHC staining; д — positive reaction to Wt1, IHC staining; е — positive reaction to pancytokeratin, IHC staining

однотипных клеток, часть со светлой цитоплазмой; фрагменты эндометрия пролиферативного типа. В материале соскоба из полости матки фрагменты опухоли аналогичного строения. В ткани опухоли прослеживаются тубулярные и железистоподобные, щелевидные структуры (рис. 2, а, б).

Иммуногистохимическое заключение: позитивная реакция отмечена в отношении Vimentin, Keratin Pan (в большом количестве опухолевых клеток), эстрогеновых рецепторов, Calretinin; негативная реакция отмечена в отношении Melanosome и Caldesmon. Индекс пролиферации по Ki-67 — 5 %, (рис. 2, в-е). Заключение: морфология и иммунофенотип более соответствует опухоли матки, схожей с овариальной опухолью полового тяжа. (UTROSCТ).

Молекулярно-генетическое исследование: химерный ген *AZF1-SUZ12* не выявлен, выявлена амплификация контрольного референсного гена *B2M* (рис. 4, а).

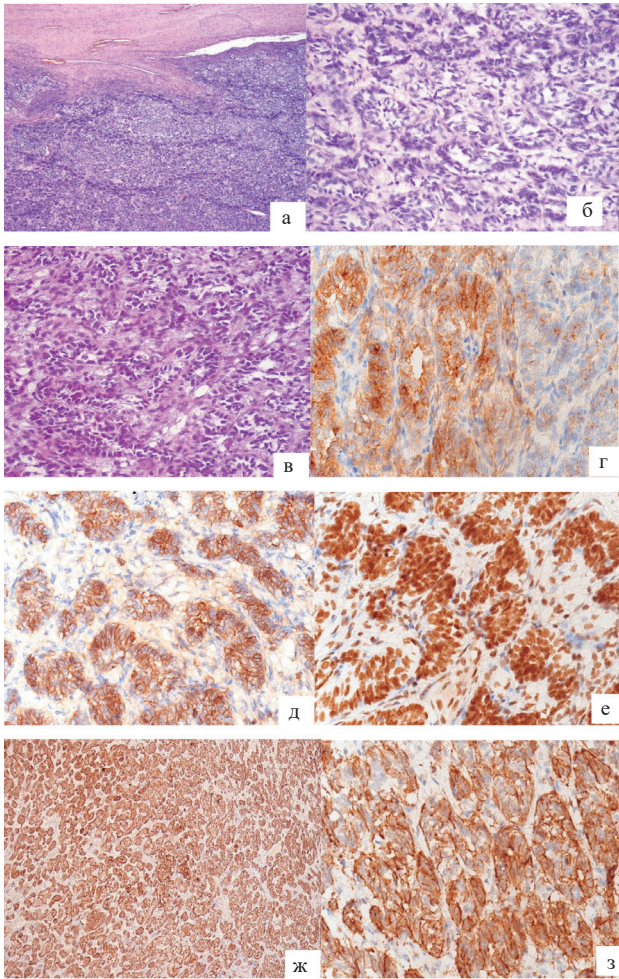


Рис. 3. Микроскопическая структура эндометриальной стромальной саркомы с очагами опухоли полового тяжа (ESTSCL); а — поля структур эндометриальной стромальной саркомы, окраска гематоксилином и эозином; б — очаги опухоли полового тяжа, окраска гематоксилином и эозином; в — тот же очаг при большем увеличении, окраска гематоксилином и эозином; г — положительная реакция на виментин в опухолевых клетках, ИГХ окраска; д — положительная реакция на CD10 в опухолевых клетках, ИГХ окраска; е — положительная реакция на панцитокератин, ИГХ окраска; ж — положительная реакция на кальретинин, ИГХ окраска; з — положительная реакция на Wt1, ИГХ окраска

Fig. 3. Microscopic structure of endometrial stromal tumors with sex-cord-like elements (ESTSCL); а — fields of endometrial stromal sarcoma structures, hematoxylin and eosin staining; б — foci of sex cord tumor, hematoxylin and eosin staining; в — the same lesion at higher magnification, hematoxylin and eosin staining; г — positive reaction to vimentin in tumor cells, IHC staining; д — positive reaction for CD10 in tumor cells, immunohistochemical staining; е — positive reaction to pancytokeratin, IHC staining; ж — positive reaction to calretinin, immunohistochemical staining; з — positive reaction to Wt1, IHC staining

Произведена контрольная гистероскопия, по данным которой изменений эндометрия не выявлено. Произведена множественная биопсия эндометрия, при гистологическом исследовании — эндометрий пролиферативного типа. Признаков опухолевого роста в материале нет. Учитывая репродуктивный возраст пациентки, отсутствие беременностей и родов в анамнезе и заинтересованность в сохранении фертильности, наличие экспрессии эстрогеновых рецепто-

ров, проведен консилиум, назначено проведение терапии антиэстрогенами в течение 2 лет, под тщательным динамическим наблюдением. По данным контрольных исследований (ультразвуковое исследование, гистероскопия), в течение 30 мес. признаков прогрессирования заболевания нет.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К., 52 лет, обратилась с жалобами на тянущие боли внизу живота. По данным обследования, в миометрии определяется узловое образование размерами до 4 см, гипозоженной структуры с ровными контурами (рис. 1, в, г). Эндометрий не вовлечен. Пациентке произведена гистероскопия, гистерорезектоскопия. Макроскопическое исследование: на разрезе определяется опухолевый узел с четкими ровными контурами интенсивно красного цвета с участками кровоизлияний размерами 50 × 60 × 40 мм. Эндометрий не утолщен. По данным микроскопического исследования, подозрение на саркому матки.

Рекомендовано получение экспертного гистологического заключения в федеральном центре. Стекла гистологических препаратов пересмотрены в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. При пересмотре гистологических препаратов выявлена опухоль, имеющая сложное строение. Основу новообразования составляли поля мноморфных мелких клеток, вдающихся в подлежащий миометрий в виде языков. В опухоли много мелких сосудов, напоминающих спиральные артерии эндометрия. Опухолевые клетки овальные или округлые с узким ободком цитоплазмы. Митотическая активность низкая, до 4 митозов в 10 полях зрения при большем (× 10) увеличении. Второй компонент опухоли был представлен скоплениями эпителиоподобных клеток, формирующих тяжи, железистоподобные структуры иногда с антиподным расположением ядер (рис. 2, а, б, в).

Выполненное иммуногистохимическое исследование показало гетерогенность иммунофенотипа в обоих участках. Поля эндометриальной стромальной саркомы состояли из клеток, дающих положительную реакцию на CD10, Vimentin, эпителиоподобные элементы положительно реагировали на кальретинин, WT1, панцитокератин (рис. 2, г–з).

Заключение: эндометриальная стромальная саркома с элементами опухоли полового тяжа.

Молекулярно-генетическое исследование. Выявлен химерный ген *AZF1-SUZ12*, амплификация контрольного референсного гена *B2M* — реакция положительная (рис. 4, в).

Учитывая возраст пациентки, соответствующий периоду постменопаузы, а также гистологический вариант опухоли и результаты иммуно-

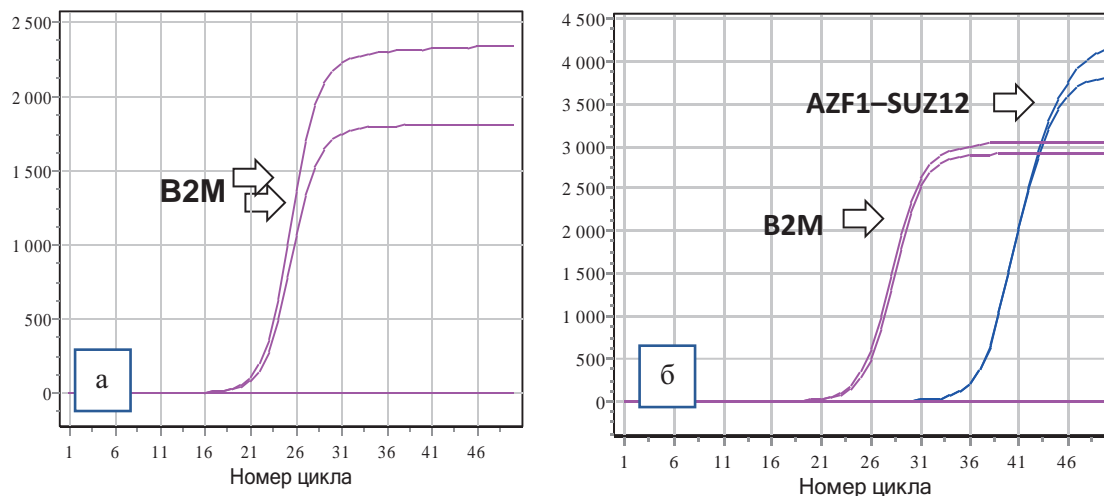


Рис. 4. Результаты молекулярно-генетического исследования; а — кривые амплификации гена B2M в образце UTROSCT, тип II; б — кривые амплификации генов AZF1-SUZ12 и B2M в образце ESTSCLE, тип I

Fig. 4. Molecular genetic testing results

а — B2M gene amplification curves in UTROSCT, type II; б — amplification curves of the AZF1-SUZ12 and B2M genes in the ESTSCLE, type I

гистохимического и молекулярно-генетического исследования, пациентке выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками. При гистологическом исследовании послеоперационного материала опухоли не выявлено. Пациентка находится под динамическим наблюдением, в течение 2 лет после операции данных за прогрессирование опухолевого процесса не получено.

Обсуждение

В матке встречаются два варианта новообразований, представленных как структурами эндометриальной стромальной саркомы с примесью элементов опухоли полового тяжа, схожей с одноименными овариальными новообразованиями, так и изолированные опухоли полового тяжа без саркоматозного фона. Обе опухоли имеют разное клиническое течение и прогноз, поэтому необходимо проведение иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований для правильной постановки диагноза и определения тактики лечения пациентки, как в данных клинических ситуациях, особенно для принятия решения об органосохраняющем варианте лечения.

Опухоли матки, гистологически схожие с овариальными новообразованиями полового тяжа, представляют собой опухоли матки не до конца установленного гистогенеза с различными структурными паттернами, и могут широко экспрессировать маркеры эпителиальных, стромальных опухолей и опухолей полового тяжа. При подозрении на данный вид опухоли следует обязательно проводить дифференциальный диагноз с лейомиомами, в т. ч. с сосудистыми плексиформными лейомиомами, лейомиосаркомами, аденомиозом, сертолиформной эндоме-

триоидной аденокарциномой, мезонефроидной аденокарциномой тела матки.

Выводы

Опухоли данного типа большей частью доброкачественные, но могут рецидивировать при нерадикальном хирургическом лечении. Гистерэктомию следует проводить после завершения планирования семьи. Для женщин с UTROSCT, которые хотят сохранить фертильность, возможно рассматривать лечебные подходы с сохранением фертильности, после тщательного исследования операционного материала. При наличии у пациентки варианта ESTSCLE, при котором имеется сочетание с эндометриальной стромальной саркомой, обязательным является радикальное лечение. Поскольку эти опухоли встречаются редко и исходы мало изучены, рекомендуется тщательное длительное наблюдение за пациентками.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Бабаева Н.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи, работа с графическим материалом, оформление рукописи, интерпретация результатов, анализ и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы;

Карселадзе А.И. — критический пересмотр текста рукописи, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи, анализ данных;

Суркова В.С. — получение данных для анализа, проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, написание текста рукописи, анализ и систематизация данных, сбор данных литературы;

Бурменская О.В. — проведение генетических исследований, редактирование текста рукописи, интерпретация результатов;

Редькина Н.А. — получение данных для анализа, проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, интерпретация результатов, анализ данных;

Асатулова А.В. — проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, интерпретация результатов, анализ и систематизация данных, редактирование текста рукописи;

Алешикова О.И. — оформление рукописи, анализ и систематизация данных, сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, сбор данных литературы;

Ашрафян Л.А. — разработка дизайна исследования, критический пересмотр текста рукописи, формулировка выводов, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria

Babaeva N.A. — developed the research design, collected data for analysis, wrote the manuscript text, worked with graphic materials, designed the manuscript, performed interpretation of the results, analysed and systematised data, analysed and generalised literature data;

Karseladze A.I. — carried out critical revision of the text of the manuscript, performed interpretation of the results, edited the text of the manuscript, analysed data;

Surkova V.S. — obtained data for analysis, performed histological and immunohistochemical studies, wrote the manuscript, analysed and systematised data, collected literature data;

Burmenskaya O.V. — carried out the genetic research, edited the text of the manuscript; interpreted the results;

Redkina N.A. — obtained the data for analysis, performed the histological and immunohistochemical studies, interpreted the results, and analysed the data;

Asaturova A.V. — performed the histological and immunohistochemical studies, interpreted the results, analysed and systematised the data, edited the manuscript;

Aleshikova O.I. — designed the manuscript, analysed and systematised the data, collected, analysed and generalised literature data;

Ashrafyan L.A. — developed the research design, carried out a critical revision of the manuscript, formulated the conclusion, interpreted the results and edited the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects

of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Morehead R.P., Bowman M.C. Heterologous mesodermal tumors of the uterus: report of a neoplasm resembling a granulosa cell tumor. *Am J Pathol.* 1945; 21(1): 53-61.
2. Clement P.B., Scully R.E. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol.* 1976; 66(3): 512-25.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5: Female Genital Tumours. IARC. 2020. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>.
4. Abdullazade S., Kosemehmetoglu K., Adanir I., et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord-stromal tumors: synchronous uterine tumors resembling ovarian sex cord-stromal tumors and ovarian sex cord tumor. *Ann Diagn Pathol.* 2010; 14(6): 432-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.07.001>.
5. Staats P.N., Garcia J.J., Dias-Santagata D.C., et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) lack the JAZF1-JJAZ1 translocation frequently seen in endometrial stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(8): 1206-12.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181a7b9cf>.
6. Hillard J.B., Malpica A., Ramirez P.T. Conservative management of a uterine tumor resembling an ovarian sex cord-stromal tumor. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(1): 347-52.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.09.011>.
7. Czernobilsky B. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol.* 2008; 27(2): 229-35.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181569a21>.
8. Umeda S., Tateno M., Miyagi E., et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) with metastasis: clinicopathological study of two cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(3): 1051-9.
9. Moore M., McCluggage W.G. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour: first report of a large series with follow-up. *Histopathology.* 2017; 71(5): 751-759.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13296>.
10. Kondo Y., Sakaguchi S., Mikubo M., et al. Lung metastases of a uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: Report of a rare case. *Diagn Cytopathol.* 2018; 46(1): 88-91.-DOI: 10.1002/dc.23804.
11. Mačák J., Dundr P., Dvořáčková J., Klát J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT). Report of a case with lymph node metastasis. *Cesk Patol.* 2014; 50(1): 46-9.
12. O'Meara A.C., Giger O.T., Kurrer M., Schaer G. Case report: Recurrence of a uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor. *Gynecol Oncol.* 2009; 114(1): 140-2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.021>.
13. Carbone M.V., Cavaliere A.F., Fedele C., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: Conservative surgery with successful delivery and case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 256: 326-332.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.043>.
14. Jeong K.H., Lee H.N., Kim M.K., et al. Successful delivery after conservative resectoscopic surgery in a patient with a uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor with myometrial invasion. *Obstet Gynecol Sci.* 2015; 58: 418-422.-DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.5.418>.
15. Giordano G., Lombardi M., Brigati F., et al. Clinicopathologic features of 2 new cases of uterine tumors resembling ovarian

- sex cord tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2010; 29: 459-467.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181dfcfdc>.
16. Berretta R., Patrelli T.S., Fadda G.M., et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: a case report of conservative management in young women. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(4): 808-10.-DOI: <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a417b4>.
 17. Anastasakis E., Magos A.L., Mould T., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors treated by hysteroscopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 101: 194-195.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.029>.
 18. Garuti G., Gonfiantini C., Mirra M., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors treated by resectoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009; 16: 236-240.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.006>.
 19. Zhou F., He Y., Li Y., et al. Uterine tumor resembling an ovarian sex cord tumor: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2021; 9(23): 6582-6963.-DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i23.6907>.
 20. Kabbani W., Deavers M.T., Malpica A., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: report of a case mimicking cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2003; 22(3): 297-302.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.PGP.0000070846.25718.97>.
 21. Zhang X., Zou S., Gao B., Qu W. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of two cases and a literature review. *J Int Med Res.* 2019; 47(3): 1339-1347.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060518821824>.
 22. Hurrell D.P., McCluggage W.G. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour is an immunohistochemically polyphenotypic neoplasm which exhibits coexpression of epithelial, myoid and sex cord markers. *J Clin Pathol.* 2007; 60(10): 1148-54.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.044842>.
 23. Pradhan D., Mohanty S.K. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(12): 1832-6.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0634-RS>.
 24. Jia M., Sun P.L., Gao H. Uterine lesions with sex cord-like architectures: a systematic review. *Diagn Pathol.* 2019; 14(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0909-y>.
 25. Irving J.A., Carinelli S., Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Modern Pathology.* 2006; 19(1): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800475>.
 26. Pusiol T., Parolari A.M., Pisciole F. Uterine leiomyoma with tubules. *Int Semin Surg Oncol.* 2008; 5: 15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7800-5-15>.
 27. Deavers M.T., Malpica A., Liu J., et al. Ovarian sex cord-stromal tumors: an immunohistochemical study including a comparison of calretinin and inhibin. *Mod Pathol.* 2003; 16(6): 584-90.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000073133.79591.A1>.
 28. Oliva E., Clement P.B., Young R.H. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol.* 2000; 7(5): 257-81.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00125480-200007050-00001>.
 29. Lee C.H., Kao Y.C., Lee W.R., et al. Clinicopathologic characterization of GREB1-rearranged uterine sarcomas with variable sex-cord differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(7): 928-942.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001265>.
 30. Sitic S., Korac P., Peharec P., et al. Bcl-2 and MALT1 Genes are not involved in the oncogenesis of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Pathol Oncol Res.* 2007; 13(2): 153-6.-DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02893492>.
 31. Hillard J.B., Malpica A., Ramirez P.T. Conservative management of a uterine tumor resembling an ovarian sex cord-stromal tumor. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(1): 347-52.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.09.011>.
 32. Croce S., de Kock L., Boshari T., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) commonly exhibits positivity with sex cord markers FOXL2 and SF-1 but lacks FOXL2 and DICER1 mutations. *Int J Gynecol Pathol.* 2016; 35(4): 301-8.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000240>.
 33. Wang J., Blakey G.L., Zhang L., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor: report of a case with t(X;6)(p22.3;q23.1) and t(4;18)(q21.1;q21.3). *Diagn Mol Pathol.* 2003; 12(3): 174-180.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00019606-200309000-00009>.
 34. Goebel E.A., Hernandez Bonilla S., Dong F., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT): a morphologic and molecular study of 26 cases confirms recurrent NCOA1-3 rearrangement. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(1): 30-42.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001348>.
 35. Stewart C.J., Leung Y.C., Murch A., et al. Evaluation of fluorescence in-situ hybridization in monomorphic endometrial stromal neoplasms and their histological mimics: a review of 49 cases. *Histopathology.* 2014; 65(4): 473-482.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.12406>.

Поступила в редакцию / Received / 28.12.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.02.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Наталья Александровна Бабаева / Natalia A. Babaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4654-9512>, SPIN-code: 4712-0719.

Карселадзе Аполлон Иродионович / Apollon I. Karseladze / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9660-923X>, SPIN-code: 4032-4550.

Виктория Сергеевна Суркова / Viktoria S. Surkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>, SPIN-code: 2191-3876.

Ольга Владимировна Бурменская / Olga V. Burmenskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>, SPIN-code: 7771-6064.

Наталья Анатольевна Редькина / Natalia A. Redkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3056-6067>.

Александра Вячеславовна Асатурова / Aleksandra V. Asaturova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>, SPIN-code: 8585-1446.

Ольга Ивановна Алешикова / Olga I. Aleshikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>, SPIN-code: 1285-4359.

Левон Андреевич Ашрафян / Levon A. Ashrafyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>, SPIN-code: 4870-1626.





© И.И. Анисеня¹, А.Л. Чернышова^{1,2}, А.А. Черняков^{1,2}

Опухоли костей таза и беременность: клинические случаи успешно реализованной беременности и родов после радикального хирургического лечения

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Российская Федерация

© Ilya I. Anisenya¹, Alyona L. Chernyshova^{1,2}, Alexander A. Chernyakov^{1,2}

Pelvic Bone Tumors and Pregnancy: Clinical Cases of Successful Pregnancy and Delivery after Radical Surgical Treatment

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²FSBI Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, the Russian Federation

Введение. В общей структуре онкологических заболеваний в мире первичные злокачественные новообразования костно-хрящевой системы занимают около 1 %. Приоритетным вариантом лечения такой категории больных является хирургическое удаление опухоли. Радикальные оперативные вмешательства, проведенные на костных структурах таза, непременно влекут за собой снижение качества жизни. В связи с чем в последнее время было разработано множество конструкций с широким диапазоном свойств с целью замещения дефектов данной области. В литературе встречается крайне мало описаний успешно реализованной репродуктивной функции после лечения женщин по поводу злокачественных новообразований костей таза.

Описание случаев. В статье представлен собственный опыт успешного лечения больных со злокачественными опухолями костно-хрящевой системы, вовлекающих тазовое кольцо, последующей успешной беременностью и родами. Приведено 2 клинических случая успешной реализации репродуктивной функции у женщин, перенесших хирургическое лечение с опухолями опорно-двигательной системы. В первом случае у пациентки выявили рецидив липосаркомы мягких тканей верхней трети правого бедра. Была произведена межподвздошно-брюшная ампутация нижней конечности справа с последующим экзопротезированием. Во втором случае верифицировали хондросаркому (G2) правой тазовой кости. Патологический перелом вертлужной впадины. Хирургическое лечение включало в себя резекцию тазовой кости с одномоментной реконструкцией костей тазового кольца и эндопротезированием тазобедренного сустава. Для замещения дефекта костных структур использовался индивидуальный имплант с аддитивным способом печати специальным медицинским порошком из никелида титана. Обе женщины были успешно родоразрешены путем кесарева сечения на 29 и 35 неделях беременности соответственно. В настоящий момент данные за рецидив отсутствуют. Дети растут и развиваются соответственно возрасту.

Introduction. Primary malignant neoplasms of the bone and cartilage system account for approximately 1 % of the total number of oncological diseases worldwide. The primary treatment option for this group of patients is surgical removal of the tumor. Radical surgery on the bone structures of the pelvis is certainly associated with a reduction in quality of life. As a result, many designs with a wide range of properties have recently been developed to replace defects in this area. There are very few reports in the literature of successful fertility recovery after treatment of women with pelvic bone malignancies.

Case Description. This article presents our own experience of successful treatment of patients with musculoskeletal tumors involving the pelvic ring and subsequent successful pregnancy and delivery. We present two clinical cases of successful realization of reproductive function in women who have undergone surgical treatment for musculoskeletal tumors. In the first case, the patient was diagnosed with recurrent soft tissue liposarcoma of the upper third right thigh. An interilio-abdominal amputation of the right lower limb followed by exoprosthesis was performed. Chondrosarcoma (G2) of the right pelvic bone was confirmed in the second case. Pathologic acetabular fracture. Surgical treatment included pelvic bone resection with simultaneous pelvic ring reconstruction and hip replacement. A bespoke implant, made using additive manufacturing (AM) with a special medical grade titanium nickelide powder, was used to replace the defect in the bone structures. Both women were successfully delivered by caesarean section at 29 and 35 weeks of gestation, respectively. There is currently no data on relapse. Children grow and develop according to their age.

Заключение. На сегодняшний день для молодых женщин, пострадавших от опухолевых поражений костей таза и прилегающих мягких тканей, существует возможность органосохраняющего лечения, сохранение основных функций и физиологии органов малого таза. При своевременном обращении к специалистам возможно деторождение, формирование и сохранение полноценной семьи.

Ключевые слова: костно-хрящевая система; хондросаркома; липосаркома; беременность; роды; никелид титана; имплант; тазовое кольцо

Для цитирования: Анисеня И.И., Чернышова А.Л., Черняков А.А. Опухоли костей таза и беременность: клинические случаи успешной беременности и родов после радикального хирургического лечения. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(3): 579-584.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-579-584

✉ Контакты: Чернышова Алена Леонидовна, alacher@list.ru

Введение

Женский таз играет важную роль в акушерском отношении, формируя, в первую очередь, родовую канал, по которому плод проходит в момент родов. Данную функцию выполняет малый таз. Помимо этого, таз играет своего рода роль костного вместилища для внутренних органов, в частности женской репродуктивной системы, которые плотно фиксированы связочным аппаратом к его стенкам и надежно защищены от внешних воздействий костными структурами. Поэтому особенно важно рассматривать опухолевые поражения тазового кольца, особенно злокачественные, в аспекте заболеваний, отрицательно влияющих на репродуктивную функцию женщины. Новообразования данной локализации приводят к инвалидизации женщины, затрудняют самостоятельный акт родов, приводят к косвенной потере фертильности, а в ряде случаев и утрате репродуктивной функции [1].

В общей структуре онкологических заболеваний в мире первичные злокачественные новообразования (ЗНО) костно-хрящевой системы занимают около 1 % [2]. Ежегодно регистрируется не более 1 500 случаев данной локализации онкологического процесса. Так, в 2021 г. заболеваемость составила 1 162 случая. Ранжирование этих опухолей по морфологическому типу представляется следующим образом: первое место по распространенности занимает остеосаркома, характерная для пациентов младших возрастных групп, преимущественно 15–29 лет. За ней следует хондросаркома, поражающая, напротив, людей более старших возрастных групп. Третье место делят между собой саркома Юинга (СЮ) и хордома. Оставшиеся морфологические варианты, такие как недифференцированная плеоморфная саркома кости, адамантинома или ангиосаркома, встречаются значительно реже. Необходимо также упомянуть о вторичных поражениях костей таза, обусловленных метастазированием гематогенным путем из первичного очага. В кости метастазируют

Conclusion. Today, young women affected by tumor lesions of the pelvic bones and adjacent soft tissues have the option of organ-sparing treatment, which preserves the basic functions and physiology of the pelvic organs. With timely referral to specialists, it is possible to have a baby, start and maintain a full-fledged family.

Keywords: bone and cartilage system; chondrosarcoma; liposarcoma; pregnancy; childbirth; titanium nickelide; implant; pelvic ring

For Citation: Ilya I. Anisenya, Alyona L. Chernyshova, Alexander A. Chernyakov. Pelvic bone tumors and pregnancy: clinical cases of successful pregnancy and delivery after radical surgical treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(3): 579-584. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-579-584

ют практически все известные злокачественные новообразования, хотя, конечно, основную массу костных метастазов формируют опухоли эпителиальной природы. А особенно часто, по данным наблюдений, это опухоли молочной и щитовидной желез, простаты, почек, легких [3, 4].

К сожалению, в настоящее время количество наблюдений и научных работ по данной тематике и локализации недостаточно велико. Одним из основных векторов в данном направлении принято считать аутотрансплантацию костных фрагментов [5–7].

В настоящее время набирает популярность технология аддитивной печати, позволяющая создать индивидуальные 3D-модели протезов под конкретного пациента. Данная технология появилась сравнительно недавно, и количество публикаций не характеризуется большим объемом. Однако первопроходцами и в последующем лидерами в данной области принято считать коллег из Китая. Ими опубликован целый ряд исследований, в которых описываются различные случаи протезирования тазового кольца имплантатами с различными характеристиками [8–11].

В литературе встречаются единичные случаи успешно реализованной репродуктивной функции после лечения женщин по поводу злокачественных новообразований костей таза [12, 13]. Однако нами был найден лишь один клинический пример осуществленной репродуктивной функции после эндопротезирования костей таза. В 2016 г. V.V. Varsan опубликовал статью, в которой был описан опыт длительного наблюдения за 20-летней девушкой после тотальной сакрэктомии на фоне миофибробластической саркомы. Спустя 5 лет от момента оперативного вмешательства девушка забеременела естественным путем и родила при помощи кесарева сечения на 37 неделе здоровую девочку массой 2,7 кг и ростом 45 см. На момент публикации исследования ребенку было три с половиной года, развитие соответствовало возрасту. Затем менее чем через год была повторная беременность, за-

кончившаяся кесаревым сечением в срок 37 недель. Родилась еще одна девочка массой 3,6 кг и ростом 50 см. Пациентка регулярно наблюдается у онкоортопедов, признаков рецидива на момент публикации не выявлено [13].

Далее мы представляем клинический опыт ведения данной категории больных в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Клинический случай №1. Пациентка К, 19 лет, жительница Республики Тыва обратилась за помощью в нашу клинику. Основной диагноз: липосаркома мягких тканей верхней трети правого бедра, состояние после хирургического лечения. При дообследовании было выявлено объемное образование (рецидивный узел) в глубоких тканях области бедренного треугольника, опухоль доходила до костей таза и области тазобедренного сустава. В клинике Томского НИИ онкологии было выполнено широкое иссечение с интраоперационной лучевой терапией на ложе опухоли в дозе 20 Гр. Далее пациентка наблюдалась врачом-онкологом по месту жительства. Через 5 лет при контрольном обследовании был выявлен рецидив значительных размеров: опухолевый узел прорастал мышцы, окутывал тазобедренный сустав, врастал в ткани таза через запирающее окно. Учитывая распространенность опухолевого процесса, пациентке был предложен радикальный вариант лечения — межподвздошно-брюшная ампутация правой нижней конечности (рис. 1). Молодая женщина перенесла это хирургическое вмешательство удовлетворительно, рана зажила первичным натяжением.



Рис. 1. Рентгенография после межподвздошно-брюшной ампутации правой нижней конечности у больной К.
Fig. 1. X-ray image taken after the interilio-abdominal amputation of the right lower limb of patient K.

Последующая реабилитация и специальное экзопротезирование позволили адаптироваться к обычной жизни и выйти замуж. Огромное желание женщины иметь ребенка, длительный (более трех лет) безрецидивный период, тщательное врачебное сопровождение позволили зачать и успешно выносить беременность.

Однако отсутствие полноценного тазового вместилища для беременной матки, несовершенство каркасности брюшной стенки вынудили врачей провести родоразрешение путем операции кесарева сечения на 7 месяце беременности. Родился мальчик с массой тела 1900 г, по шкале Апгар 6–8 баллов.



Рис. 2. Больная К., внешний вид — состояние после межподвздошно-брюшной ампутации правой нижней конечности
Fig. 2. Patient K., the condition after interilio-abdominal right lower limb amputation

Последующее динамическое наблюдение и контроль за судьбой мамы и ребенка в течение 22 лет показывал нормальное состояние пациентки (рис. 2). В настоящее время данных за рецидив и отдаленные метастазы не выявлено. Ребенок развивается нормально на уровне своих обычных сверстников.

Анализ подобных историй болезни заставлял хирургов обращать больше внимания на

восстановление каркасообразующих структур: крыльев подвздошных костей, мышц брюшной стенки и, особенно, апоневроза. Первоначально использовали пластику местными тканями, но прочность такого варианта часто оказывалась недостаточной. Грыжи и последующие физические ограничения встречаются достаточно часто. Использование различных сеток типа Эсфил (полипропиленовый сетчатый эндопротез апоневроза) давал хорошие результаты, но полное отсутствие растяжимости значительного участка брюшной стенки могло помешать растущим размерам матки уже на втором, тем более на третьем триместре беременности. В связи с этим были разработаны и апробированы альтернативные варианты пластики как костных, так и мягкотканых структур каркасов нижнего этажа брюшной полости и малого таза.

В Томском НИИ онкологии совместно с лабораторией медицинских имплантов с памятью формы Томского Государственного университета была разработана технология использования медицинских имплантов с памятью формы из никелида титана для тех случаев, когда возме-

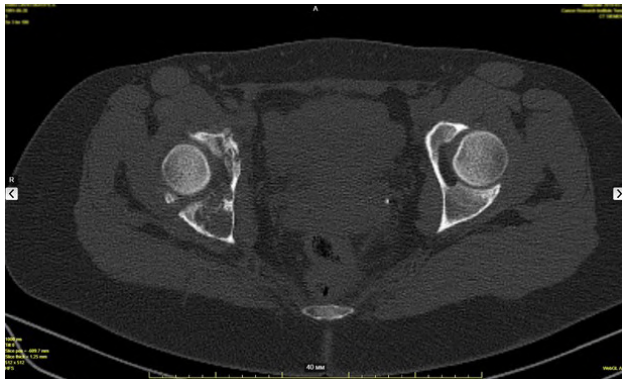


Рис. 3. Исходная СКТ больной Л. Хондросаркома правой тазовой кости

Fig. 3. Initial CBCT of patient L. Chondrosarcoma of the right pelvic bone

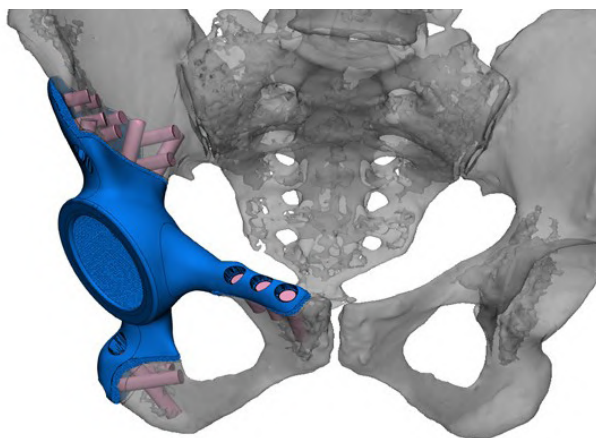


Рис. 4. Компьютерное моделирование хирургического этапа лечения и реконструкции тазового кольца больной Л.

Fig. 4. Computer simulation of the surgical stage of treatment and reconstruction of the pelvic ring of patient L.

щался мышечный дефект брюшной стенки, для этого была предложена специальная вязаная сетка из сверхэластичной никелидтитановой нити (Патент 2 164 385). Подобная структура вместе с апоневрозом позволяла умеренно растягиваться, сохраняя необходимое напряжение, и потом возвращаться в исходное положение после завершения нагрузок (Патент 2 301 642).

Ещё одна из наших пациенток смогла теперь обрести радость материнства на основе современных достижений онкохирургии, имплантологии, цифровых технологий, современных трендов в орган- и функционально-сохранных подходах лечения и реабилитации.

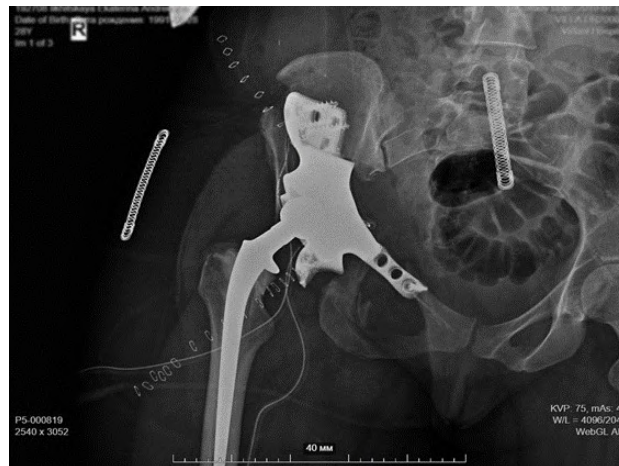


Рис. 5. Рентгенография после хирургического лечения и индивидуального эндопротезирования таза и тазобедренного сустава пациентки Л.

Fig. 5. X-ray image of patient L's pelvis and hip joint after surgical treatment and custom-made endoprosthesis



Рис. 6. УЗИ органов малого таза на 5 месяце беременности пациентки Л.

Fig. 6. Ultrasound of the pelvic organs in the 5th month of pregnancy of patient L.

Клинический пример № 2. Пациентка Л., 26 лет, в 2019 г. обратилась в клинику НИИ онкологии Томского НИМЦ с жалобами на боль в правой половине таза, хромоту, переходящую периодически в резкую боль. После проведения полного комплекса обследования установлен диагноз: Хондросаркома (G2) правой тазовой кости. Патологический перелом вертлужной впадины. Угроза внутритазовой дислокации головки бедренной кости (рис. 3).

Учитывая отсутствие консервативных вариантов помощи, рассматривался хирургический метод резекции тазовой кости с одномоментной реконструкцией костей тазового кольца и эндопротезированием тазобедренного сустава.

На этапах подготовки к лечению женщина интересовалась возможностью после лечения иметь собственного ребенка. Был проведен онкологический консилиум, составлен план лечения и реабилитации. Восстановление костных структур производили путем создания индивидуального импланта с помощью цифровых технологий с аддитивным способом печати специальным медицинским порошком из никелида титана (рис. 4).

Операция была проведена в апреле 2019 г. в объеме: широкая центральная резекция правой тазовой кости (I+II+III). Реконструкция. Онкологическое эндопротезирование тазового кольца и тазобедренного сустава (рис. 5).

Срочное цитологическое исследование: с линии опилов клеток опухоли не выявило.

Уже через год больная смогла пройти реабилитацию, находясь в обычных условиях, упражнения в бассейне, могла справляться с женской домашней работой.

На втором году после операции она вышла на работу и вернулась к привычному служебному графику. При контрольном осмотре признаков рецидива и метастазов не выявлено.

Через полгода женщина сообщила, что находится на втором месяце беременности. Необходимости в использовании вспомогательных репродуктивных технологий не потребовалось. По мнению врача акушера-гинеколога, беременность протекала нормально. Эндопротез таза и тазобедренного сустава не мешали развитию плода. Конструкция не создавала помех для контрольных обследований, включая УЗИ (рис. 6). На втором триместре беременности женщина продолжала вести активный образ жизни. В последующем был приобретен специальный стандартный поддерживающий бандаж для более комфортного самочувствия при увеличивающейся массе тела.

Несмотря на удовлетворительное состояние матери и плода, роженица была госпитализирована в отделение патологии беременных в сроке 35 недель под наблюдение квалифицированных врачей, проведена беседа о целесообразности родов посредством операции кесарево сечения.

Операция запланирована на сроке за неделю до срочных родов, чтобы не скомпрометировать ситуацию. После родоразрешения через несколько часов мама с ребенком уже могли общаться. На третий день женщина самостоятельно справлялась с уходом за собой и сыном.

Через полгода после родов пациентка прошла очередное контрольное обследование. Обращено внимание как на онкологические показатели, так и ортопедические. Через год на рентгенограмме отмечены признаки нестабильности фиксации в области симфиза без каких-либо клинических проявлений.

Обсуждение

Природа, образ жизни, социум предусмотрели такую форму человеческого тела, когда таз сформированной женщины к 15–20 годам начинает приобретать те формы и вид, когда структуры потенциального партнера, заведующие функцией распознавания образов, начинают с легкостью определять в ней именно женщину, способную к плодотворному зачатию. Стандартный же внешний вид женщины позволяет привлечь достаточное количество партнеров, из которых она может сделать как достойный выбор своего спутника жизни, так и отца будущего ребенка. Здоровый вид таза, его форма, размеры создают благоприятные условия для разнообразия и выбора полового поведения, общения супругов. Правильное положение элементов тазового кольца создают условия для адекватного кровоснабжения и иннервации внутритазовых органов своевременного и нормального их формирования, включая придатки, тело и шейку матки. Все это облегчает и делает предсказуемым процесс оплодотворения и зачатия.

Никто сегодня не станет спорить с тем, что чем ближе сохранность таза и его органов к природному варианту, тем меньше проблем с зачатием и вынашиванием плода. Однако и после родоразрешения в выделяемый декретный отпуск государство рассчитывает, что именно мама будет вести активные занятия с ребенком. От того и в этот период физическое совершенство женщины имеет существенное значение.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день для молодых женщин, пострадавших от опухолевых поражений костей таза и прилегающих мягких тканей, существует возможность органосохранного лечения, сохранение основных функций и физиологии органов малого таза. При своевременном обращении к специалистам возможно деторождение, формирование и сохранение полноценной семьи.

Конфликт интересов

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

Финансирование

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

Соблюдение прав пациентов

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Исследование одобрено этическим комитетом № 1802-22 от 10 марта 2023 г. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study was approved by the Ethics Committee № 1802-22 dated March 10, 2023. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Участие авторов

Анисеня И.И. — формулировка концепции статьи, курация пациенток, описание клинических случаев, предоставление иллюстративного материала, редактирование; Чернышова А.А. — формулировка концепции статьи, написание статьи, внесение критически ценных замечаний, редактирование; Черняков А.А. — обзор литературы, перевод статей.

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Anisenya I.I. — formulated the concept of the article, supervised patients, described clinical cases, provided illustrative material, and performed editing;

Chernyshova A.L. — formulated the concept of the article, wrote the article, made critical comments and carried out the editing;

Chernyakov A.A. — reviewed the literature and translated articles.

All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the paper prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the paper, including the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the paper.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- DeSilva J.M., Rosenberg K.R. Anatomy, development, and function of the human pelvis. *Anat Rec (Hoboken)*. 2017; 300(4): 628-632.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.23561>.

- Вопросы здравоохранения. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). 2024. URL: <https://www.who.int/ru/health-topics> (10.04.2023). [Health topics. World Health Organization (WHO). 2024. URL: <https://www.who.int/ru/health-topics> (10.04.2023) (in Rus)].
- Hansen J.A., Naghavi-Behzad M., Gerke O., et al. Diagnosis of bone metastases in breast cancer: Lesion-based sensitivity of dual-time-point FDG-PET/CT compared to low-dose CT and bone scintigraphy. *PLoS One*. 2021; 16(11): e0260066.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260066>.
- Esposito M., Guise T., Kang Y. The biology of bone metastasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8(6): a031252.-DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031252>.
- Erol B., Sofulu O., Sirin E., et al. pelvic ring reconstruction after iliac or iliosacral resection of pediatric pelvic ewing sarcoma: use of a double-barreled free vascularized fibular graft and minimal spinal instrumentation. *J Bone Joint Surg Am*. 2021; 103(11): 1000-1008.-DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.01332>.
- Sawyer J., Van Boerum M.S., Groundland J., et al. Free tibia and fibula-fillet-of-leg flap for pelvic ring reconstruction: A case report. *Microsurgery*. 2020; 40(4): 492-496.-DOI: <https://doi.org/10.1002/micr.30559>.
- Zoccali C., Conti S., Zoccali G., et al. Pelvic ring reconstruction with tibial allograft, screws and rods following enneking type I and IV resection of primary bone tumors. *Surg Oncol*. 2023; 48: 101923.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2023.101923>.
- Liu D., Jiang J., Wang L., et al. In vitro experimental and numerical study on biomechanics and stability of a novel adjustable hemipelvic prosthesis. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019; 90: 626-634.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.10.036>.
- Chao A.H., Neimanis S.A., Chang D.W., et al. Reconstruction after internal hemipelvectomy: outcomes and reconstructive algorithm. *Ann Plast Surg*. 2015; 74(3): 342-9.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31829778e1>.
- Zhang Y., Min L., Lu M., et al. Three-dimensional-printed customized prosthesis for pubic defect: prosthesis design and surgical techniques. *J Orthop Surg Res*. 2020; 15(1): 261.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01766-8>.
- Guo Z., Peng Y., Shen Q., et al. Reconstruction with 3D-printed prostheses after type I + II + III internal hemipelvectomy: Finite element analysis and preliminary outcomes. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023; 10: 1036882.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1036882>.
- Khal A., Zucchini R., Sambri A., et al. Reconstruction of the pelvic ring in iliac or iliosacral resections: allograft or autograft? *Musculoskelet Surg*. 2022; 106(1): 21-27.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12306-020-00666-8>.
- Barsan V.V., Briceño V., Gandhi M., Jea A. Long-term follow-up and pregnancy after complete sacrectomy with lumbopelvic reconstruction: case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16: 1.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0735-5>.

Поступила в редакцию / Received / 24.12.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.03.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Илья Иванович Анисеня / Ilya I. Anisenya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-4665>, SPIN-code: 3003-8744.
 Алена Леонидовна Чернышова / Alyona L. Chernyshova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>, SPIN-code: 2522-7513.

Александр Алексеевич Черняков / Alexander A. Chernyakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>, SPIN-code: 6269-5998.





© С.С. Багненко^{1,2}, И.А. Буровик^{1,3}, И.И. Семенов¹,
Е.А. Бусько^{1,3}, А.В. Чёрная¹, Е.В. Костромина^{1,2,4}, А.Н. Зайцев¹,
Р.А. Кадырлеев^{1,3}, Я.П. Зорин³

Развитие лучевой диагностики в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается профессору А.Г. Веснину

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sergey S. Bagnenko^{1,2}, Iliya A. Burovik^{1,3}, Igor I. Semenov¹, Ekaterina A. Busko^{1,3},
Antonina V. Chernaya¹, Ekaterina V. Kostromina^{1,2,4}, Aleksander N. Zaytsev¹,
Roman A. Kadyrleev^{1,3}, Yaroslav P. Zorin³

Development of Radiation Therapy the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology. Dedicated to Professor A.G. Vesnin

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation

⁴A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

В статье описаны этапы развития лучевой диагностики в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России от истоков, берущих начало в зданиях больницы им. И.И. Мечникова, до современного состояния подразделения. Отмечен вклад сотрудников в развитие научной и клинической деятельности учреждения, подготовку профильных специалистов и научных кадров, взаимосвязь этого процесса с другими лечебными и образовательными организациями нашей страны. Статья посвящается профессору Веснину Анатолию Георгиевичу, руководителю лучевой диагностики НИИ с 1982 по 2007 г. Человеку, под началом которого отделению пришлось пройти через смену эпох, включая распад Советского Союза, непростые 90-е и последующее восстановление.

Ключевые слова: лучевая диагностика; история онкологии; А.Г. Веснин

Для цитирования: Багненко С.С., Буровик И.А., Семенов И.И., Бусько Е.А., Чёрная А.В., Костромина Е.В., Зайцев А.В., Кадырлеев Р.А., Зорин Я.П. Развитие лучевой диагностики в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается профессору Веснину А.Г. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 585-598.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-585-598

The article describes the stages of development of the Radiation Therapy Department at the N.N. Petrov NMRC of Oncology from its establishment in the premises of the hospital named after I.I. Mechnikov to the current state of the department. The contribution of the staff to the development of the scientific and clinical activities of the institution, the training of qualified professionals and scientific personnel and the relationship of this process with other medical and educational institutions in our country were highlighted. The article is dedicated to Professor Anatoly G. Vesnin, head of Radiation Therapy Department at the Research Institute from 1982 to 2007. The man under whose leadership the department has been transformed. He saw it through the collapse of the Soviet Union, the difficult 1990s and the subsequent recovery.

Keywords: radiology; history; A.G. Vesnin

For Citation: Sergey S. Bagnenko, Iliya A. Burovik, Igor I. Semenov, Ekaterina A. Busko, Antonina V. Chernaya, Ekaterina V. Kostromina, Aleksander N. Zaytsev, Roman A. Kadyrleev, Yaroslav P. Zorin. Development of radiation therapy at the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology. Dedicated to Professor A.G. Vesnin. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 585-598. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-585-598

✉ Контакты: Кадырлеев Роман Андреевич, romankadyrleev@gmail.com

Приближается 100-летие ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, диктующее целесообразность взглянуть на путь, пройденный учреждением и его яркими представителями за эти годы.

Следует отметить, что с первых дней появления на базе больницы им. И.И. Мечникова (бывшей больницы Петра Великого) специализированного подразделения, применению лучевых методов обследования и лечения уделяли особое внимание. В рамках онкологического отделения существовал рентгеновский кабинет, а после создания в марте 1927 г. самостоятельного научно-практического института онкологии в структуру учреждения вошло рентгенологическое отделение, предназначенное для оказания рентгенодиагностической и, как тогда говорили, рентгено-лечебной помощи стационарным больным (рис. 1).

До 1928 г. работа велась преимущественно на двух аппаратах: «Стабиливольт» (фирмы Сименс и Гальске с двумя трубками) и индукторной установке «Арех». В 1928 г. был получен новый универсальный аппарат «Радио-трансвертер» фирмы Кох и Штерцель для диагностики и терапии тоже с двумя трубками [1].

Врачебный штат рентгенологического отделения первоначально состоял из заведующего — канд. мед. наук С.Г. Коломенского (рис. 2), врача Р.Л. Боннер и консультанта — доц. О.О. Дена, а затем пополнился приглашенными специалистами О.П. Лампсаковой, А.П. Лазаревой, М.Ц. Толчинским и др.

По мере развития института потребность в рентгеновской помощи возрастала. В довоенном 1941 г. отделение уже состояло из двух специализированных рентгенодиагностических и трех рентгено-лечебных кабинетов, размещенных в 12 соответствующих помещениях. Штат к этому времени включал 6 врачей-рентгенологов, 9 рентгенолаборантов, 2 медицинских сестер, архивариуса и 4 санитарок.

Плодотворная практическая и научная деятельность этого хорошо оснащенного подразделения во многом повлияла на становление и развитие института как одного из ведущих медицинских учреждений нашей страны. Наряду со ставшими классическими монографиями ведущих онкологов тех лет З.В. Манкина, А.П. Шанина и др., использовавших и обобщивших опыт в том числе и рентгенологического отделения, были опубликованы работы, посвященные дифференциальному клиникорентгенологическому распознаванию опухолей костей (С.Г. Коломенский, М.Ц. Толчинский), опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта (М.Ц. Толчинский), рентгенотерапии рака нижней губы (А.П. Лазарева), злокачественных опухолей глоточного кольца (Р.Л. Боннер) и др. [2].

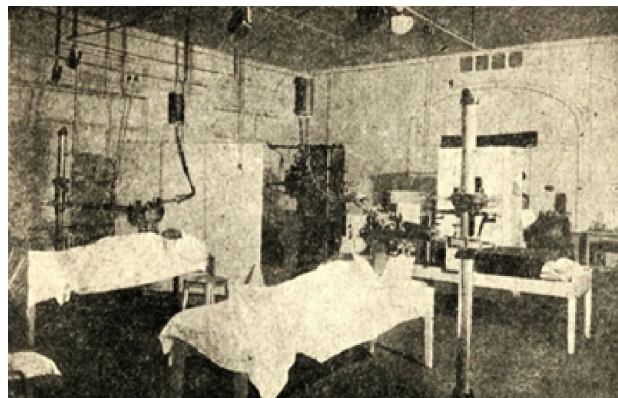


Рис. 1. Рентгеновское отделение онкологического института Ленинградского отдела здравоохранения (в зданиях больницы им. И.И. Мечникова)

Fig. 1 Radiology department of the Oncology Institute Leningrad Healthcare Department (in the buildings of the Mechnikov Hospital)



Рис. 2. Первый заведующий рентгеновским отделением института — канд. мед. наук Сергей Григорьевич Коломенский
Fig. 2 The first head of the Radiology Department of the Institute, PhD (Med.) Sergei G. Kolomensky

Великая Отечественная война 1941–1945 гг. и блокада Ленинграда коренным образом изменили жизнь института. Пропало электричество и отопление, вышли из строя водопровод и канализация. Обстрелы, бомбардировки, голод и холод сковали город. Значительная часть больницы им. И.И. Мечникова (павильоны 14–10 и 15–51) была переоборудована под сортировочно-эвакуационных госпиталь: СЭГ 2222. Онкологический институт по-прежнему занимал павильоны 9 и 11, но на его базе были развернуты оперативные койки, предназначенные для наиболее тяжелых раненых и больных, нуждавшихся в различных

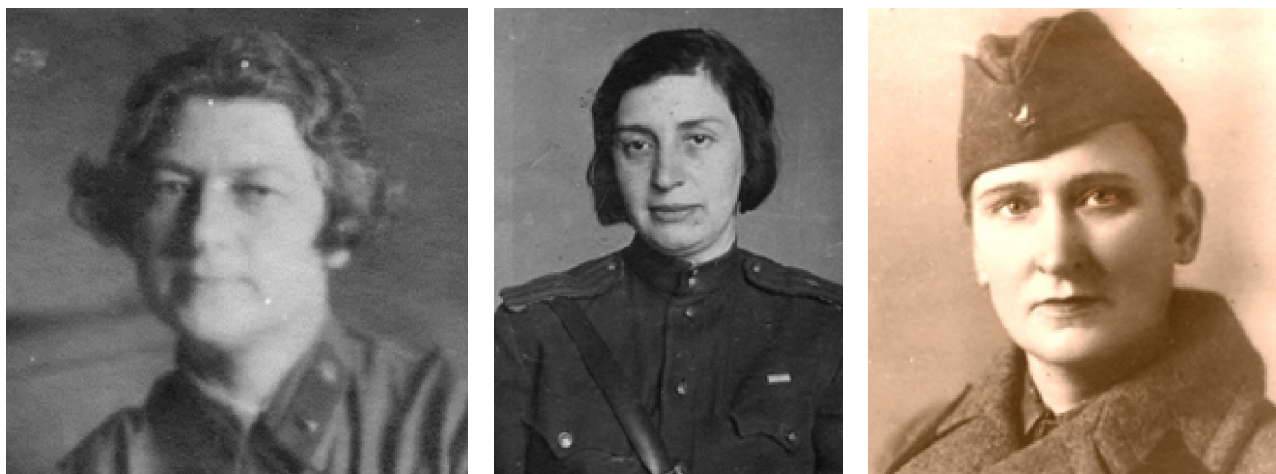


Рис. 3. Мобилизованные сотрудники отделения (слева направо): военврач 3 ранга Лазарева А.П., майор м/с Р.Л. Боннер, военврач 2 ранга А.Г. Баранова
 Fig. 3. Mobilized members of the department (from left to right): third-rank military doctor A.P. Lazareva, Major M/s, R.L. Bonner, second-rank military doctor A.G. Baranova



Рис. 4. Программа конференции, состоявшейся 30 января 1943 г. в блокадном Ленинграде
 Fig. 4. Program of the conference held in besieged Leningrad on 30 January 1943

видах специализированной хирургической помощи, а также для нетранспортабельных пациентов, имевших ранения в грудную клетку, живот, череп, позвоночник.

Общее количество врачей-рентгенологов в Ленинграде снизилось с 254 на начало войны до 53 человек в 1942 г., рентгенолаборантов — с 398 до 78. Количество функционирующих рентгеновских установок в городе уменьшилось с 323 до 28 [3]. Значительная часть врачей и медсестер ушли на фронт (рис. 3), большинство оставшихся сотрудников были переведены на казарменное положение. Операционные и перевязочные работали круглосуточно. Трудились и мужественно переносили все тяготы блокады работники лабо-

раторий. От болезней и голода умер в 1942 г. первый заведующий отделением С.Г. Коломенский.

Однако научная жизнь, несмотря ни на что, продолжалась. В 1942 г. вышла книга о лечении ранений на войне. Она была написана авторским коллективом под руководством и редакцией Н.Н. Петрова и П.А. Куприянова. Проводились ежегодные научные конференции, на которых обсуждались не только результаты лечения раненых, но и избранные вопросы онкологии. Первое подобное мероприятие прошло 30 января 1943 г. Заслушано 13 докладов, 9 из которых затрагивали онкологическую проблематику (рис. 4). В блокадном городе состоялись 4 таких конференции [2].



Рис. 5. Здание «Сельско-хозяйственного института» на Каменном острове (слева), переданное институту онкологии (справа)
 Fig. 5. The building of the Agricultural Institute on Kamenny Island (left) transferred to the Institute of Oncology (right)



Рис. 6. Д-р мед. наук, проф. Лев Михайлович Гольдштейн (1902–1962)
 Fig. 6. Doctor of Medical Sciences, Professor Lev M. Goldstein (1902–1962)

По мере приближения Победы над Германией стала налаживаться нормальная жизнь. В 1944 г. Ленгорсовет принимает решение о перебазировании института онкологии из больницы им. И.И. Мечникова в собственные помещения на Каменном острове, ранее в них находился «Сельско-хозяйственный институт» (был эвакуирован из города). Комбайн, сеялки и прочая подобная техника стояла позади основного здания в роще. Переезд состоялся в конце марта 1945 г. (рис. 5). Все это происходило в условиях еще военного времени при почти полном отсутствии финансирования и рабочей силы [4].

После войны в распоряжении рентгенологического отделения оставались лишь 2 изношенных, постоянно ломавшихся, рентгеновских аппарата, которые размещались в малоприспособленных для этого помещениях казарменного

типа. Опытные врачи-рентгенологи фактически отсутствовали, резко не хватало технического персонала. Рентгенологическую службу нужно было создавать заново. Отделение возглавил Лев Михайлович Гольдштейн, остававшийся его руководителем 17 лет до самого конца своей жизни (рис. 6).

Следует отметить, что во многом решение о переезде института было связано с переводом его в ведение Народного Комиссариата Здравоохранения СССР и включением в состав Академии Медицинских наук СССР. Это накладывало на учреждение не только дополнительные обязательства по организации онкологической помощи населению в рамках всей страны, но и создало благоприятные предпосылки для восстановления и развертывания работы, в т. ч. рентгенологического отделения.

За 1946–1948 гг. была проведена перепланировка и капитальный ремонт помещений, закуплены 8 новых рентгенодиагностических и рентгенотерапевтических аппарата, налажено обслуживание вышедшей из строя техники, часть рентгенологов вернулись на прежние места после увольнения из армии (рис. 7). К концу 1948 г. основной врачебный штат сотрудников был сформирован. Он состоял из 4 высококвалифицированных рентгенологов, имевших научные степени, и аналогичного количества молодых специалистов, тяготевших к научной деятельности.

Успешное решение многих материально-технических и организационно-методических задач позволило уже в первые послевоенные годы широко развернуть научно-исследовательскую, лечебно-диагностическую и педагогическую работу. Основные научными направлениями, разрабатываемыми коллективом отделения в то время, были названы [2]:

1. Изыскание новых и усовершенствование существующих способов лучевого и сочетанного лечения больных с предопухолевыми заболеваниями и злокачественными опухолями.

2. Разработка и усовершенствование способов клинико-рентгенологической диагностики опухолей внутренних органов и предопухолевых заболеваний.

Был предложен способ повышения выносливости кожи к рентгеновским лучам при лечении злокачественных опухолей внутренних органов (Л.М. Гольдштейн, Г.И. Бекерман), разработаны новые методы рентгенотерапии рака пищевода (Л.М. Гольдштейн, Р.А. Козлова, Л.И. Третьякова), комплексный метод лечения больных с генерализованными формами рака молочной железы (Л.М. Гольдштейн), усовершенствовано лечение рака наружных покровов (А.П. Лазарева), подытожен 20-летний опыт лучевого лечения лимфогранулематоза (Р.Л. Боннер), изучены диагностические возможности рентгенологического исследования при раке желудка (Л.М. Гольдштейн, Р.Л. Боннер, М.Ц. Толчинский), симптомология рака бронха (А.Г. Баранова), систематизированы особенности клинико-рентгенологической картины опухолевых и неопухолевых поражений различных отделов толстой кишки (М.Ц. Толчинский), обобщены возможности томографического исследования в диагностике опухолей костей (М.Ф. Черномордикова, Ю.В. Череменинский). Изучались особенности кровоснабжения, а также закономерности развития экспериментальных опухолей на разных этапах их развития (Л.И. Третьякова, Б.Л. Бронштейн, Е.И. Прокофьева).

В период 1946–1962 гг. были написаны 3 докторские диссертации, 2 из которых успешно защищены (А.Г. Баранова и А.П. Лазарева). Тяжелой утратой стала для коллектива преждевременная смерть одного из старейших и наиболее деятельных его сотрудников канд. мед. наук

М.Ц. Толчинского (1954 г.), не позволившая завершить третий докторский труд.

В 1956 г. Приказом Минздрава СССР на институт онкологии было возложено научно-методическое руководство всеми научными исследованиями в области онкологии. В это же время совместно с Министерством Здравоохранения СССР и с Академией Медицинских Наук началась активная работа по созданию онкологических и рентгенорадиологических институтов в союзных республиках. Сотрудники отделения активно участвуют в реализации всех поставленных перед учреждением задач.

В 1959 г. Совет министров СССР принимает решение о срочном строительстве новых зданий для института онкологии АМН СССР. Для строительства был выбран пригород в 25 км от Ленинграда, в пос. Песочный.

В июне 1964 г. состоялся переезд основного клинического корпуса. До конца года в строй вошли здания поликлиники, отделения радиологии, линейного ускорителя, прозекторской, архива, хозяйственного корпуса, очистных сооружений и котельной. После смерти Л.М. Гольдштейна на протяжении двух лет 1962–1964 гг. обязанности заведующего отделения выполняла д-р мед. наук А.П. Лазарева, руководителем многих рентген-диагностических работ была д-р мед. наук А.Г. Баранова.

В 1964–1965 гг. в новом комплексе зданий института в пос. Песочный проводится значительное обновление рентгенологического оборудования, установка электронных усилителей изображений. Выделяется большая площадь под архив, который на тот момент включал десятки тысяч рентгенограмм. Отделение получает возможность существенно расширить базу клинических и научных исследований [5].



Рис. 7. Сотрудники отделения (слева направо): Р.Л. Боннер, М.Ц. Толчинский, А.П. Лазарева
Fig. 7. Department employees (from left to right): R.L. Bonner, M.Ts. Tolchinsky, A.P. Lazareva

В 1966 г. в связи с 40-летием со дня создания института было присвоено имя его основателя и первого руководителя — основоположника отечественной онкологии, Героя Социалистического Труда, Лауреата Ленинской и Сталинской премий, Заслуженного деятеля науки РСФСР, академика АМН СССР, чл.-корр. АН СССР профессора Николая Николаевича Петрова. В тот год отмечался 90-летний юбилей самого Николая Николаевича, до которого он, к сожалению, не дожил 3 года, успев застать лишь начало переезда института на новую площадку.

Следует отметить, что до 1965 г. рентгенологическое отделение охватывало как рентгенодиагностический, так и рентгенотерапевтический разделы работы. В 1965 г. из него были выделены самостоятельные рентгенодиагностическое (возглавил С.Ф. Винтергальтер, рис. 8) и рентгенотерапевтическое (А.П. Лазарева) отделения. Радиовая лаборатория, основанная в 1945 г., трансформировалась в радиологическое отделение (руководитель — А.А. Станкевич) и совместно с рентгенотерапевтическим отделением сформировали радиологический отдел института.

Во время руководства проф. С.Ф. Винтергальтера (1965–1982 гг.) большое место в научной деятельности отделения занимали исследования, посвященные диагностике костных опухолей [6]. Некоторые из этих работ касались экспериментальных опухолей и предопухолевых изменений скелета (А.Г. Баранова, Л.А. Черкасский, Е.И. Прокофьева), но основная часть была



Рис. 8. Д-р мед. наук, проф. Сергей Филиппович Винтергальтер (1921–1990)
Fig. 8. Doctor of Medical Sciences, Professor Sergey F. Wintergalter (1921–1990)

посвящена изучению новообразований костей в клинике. Опубликованы материалы по клинико-рентгенологическим характеристикам сарком ребер, лопатки, грудины, надколенника, нижней челюсти, а также остеогенных сарком конечностей (Е.И. Прокофьева, М.Ф. Черномордикова, М.А. Хохлова, Ю.В. Черменский, А.Г. Веснин и др.). Сопоставлены клинические, морфологические и рентгенологические данные при гигантоклеточных опухолях костей (А.Г. Баранова,



Рис. 9. 21 августа 1969 г. д-р мед. наук А.П. Лазарева прощается с коллективом, в связи с выходом на пенсию (слева направо): Л.Е. Кевеш, И.А. Круглова, А.П. Лазарева, Н.П. Фадеев, М.Ф. Черномордикова, Л.П. Ованесян и др.
Fig. 9. 21 August 1969, Doctor of Medical Sciences A.P. Lazareva bids farewell to the team due to retirement (from left to right): L.E. Kevesh, I.A. Kruglova, A.P. Lazareva, N.P. Fadeev, M.F. Chernomordikova, L.P. Hovhannisyian and others

Л.А. Черкасский). Разрабатывалось направление послонной томографии костных опухолей (М.Ф. Черномордикова). Рассматривались вопросы диагностики опухолевых и опухолеподобных процессов проксимальной трети плечевой кости, в данном контексте впервые в институте применен метод микрорентгенографии (С.Г. Алиев).

В связи с успехами в области радиотерапии и химиотерапии особое значение приобретает разработка методов рентгенологической оценки эффективности лечения и раннего выявления рецидивов новообразований. С середины 60-х гг. была заложена основа рентгенографии молочных желез. Для визуализации мелких внутрипротоковых новообразований разработана методика дукто- (галакто-) графии, позволяющая диагностировать узлы до 2 мм в диаметре. В 1978 г. институт был назначен главным учреждением в рамках Всесоюзной программы по раннему выявлению рака грудной (молочной) железы [4]. Продолжались исследования, начатые при Л.М. Гольдштейне, посвященные ангиографии и лимфографии в экспериментальной и клинической онкологии (Д.Л. Клейнман, М.Ф. Черномордикова, Е.А. Чехарина, Л.В. Михайлова, В.М. Дорфман, А.Г. Веснин и др.). В отделении был установлен новый ангиограф. Активизировались работы по совершенствованию методов ангиографии в диагностике опухолей женских гениталий, костей и мягких тканей (Б.А. Мурзин, Г.П. Лоскутова) [7]. Развивалась рентгенодиагностика торакальной патологии (А.Г. Баранова, Ю.В. Черменский, Ю.М. Келлер, С.А. Тынтарева) и опухолей желудочно-кишечного тракта (Л.Е. Кевеш, А.А. Зябаров, Е.И. Прокофьева, Н.В. Сеницын, А.В. Черник, Л.П. Симбирцева и др.). Начато внедрение в клиническую практику рентгенокинематографии. Велись работы в рамках диагностики новообразований детского возраста.

С июня 1960 г. в институте онкологии АМН СССР сначала по совместительству, а с апреля 1961 г. на основной работе трудится Лазарь Ефимович Кевеш (рис. 9). В 1962 г. он становится членом правления и ученым секретарем Ленинградского научного общества рентгенологов и радиологов. В 1965 г. занимает должность ст. науч. сотр. Научно-исследовательского института и входит в правление Всесоюзного общества рентгенологов. В 1967 г. защищает докторскую диссертацию, материалы которой ложатся в основу монографии «Рентгенокинематографическое исследование пищевода», изданной в 1970 г. В том же 1970 г. переходит на работу в Ленинградский санитарно-гигиенический институт, на 18 лет возглавив там кафедру рентгенологии и медицинской радиологии (1970–1987).

Практически одновременно с возникновением в институте самостоятельного рентгено-



Рис. 10. Д-р мед. наук, проф. Анатолий Георгиевич Веснин (1936–2008)

Fig. 10. Doctor of Medical Sciences, Professor Anatoly G. Vesnin (1936–2008)

диагностического отделения и назначения на должность заведующего С.Ф. Винтергальтера (1965 г.), в аспирантуру Института поступает Анатолий Георгиевич Веснин (рис. 10) — недавний выпускник ординатуры 1-го Ленинградского медицинского института, проработавший три года (1962–1965) врачом-рентгенологом в г. Ангарске. Именно он после выхода на пенсию Сергея Филипповича по конкурсу избирается новым руководителем отделения на последующую четверть века (1982–2007).

Следует отметить, что ординатуру 1-го медицинского института возглавлял в те годы проф., чл.-корр. АМН Дмитрий Герасимович Рохлин — основатель научной школы рентгенодиагностики заболеваний костей и суставов в нашей стране. Вероятно, с тех пор приоритетом в научной деятельности А.Г. Веснина стали вопросы лучевой диагностики опорно-двигательного аппарата.

В 1968 г. Анатолий Георгиевич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рентгенологическое исследование опухолей мягких тканей», в которой четко сформулировал методику рентгенологического исследования, заключающуюся, прежде всего, в: применении мягкого излучения и кассет без усиливающих экранов, съемке без фильтров, максимальном диафрагмировании зоны интереса, коротком фокусном расстоянии и правильной укладке с выведением интересующего участка в краеобразующее положение для съемки тангенциальным лучом. Эти принципы рентгенодиагностики при подозрении на опухолевое поражение мягких тканей остаются неизменными более полувека после защиты диссертации.



Рис. 11. Проф. А.Г. Веснин (второй ряд в центре) с друзьями и коллегами во время одного из походов на байдарках (по левую руку от него проф. И.И. Семенов и проф. В.И. Амосов)
 Fig. 11. Prof. A.G. Vesnin (second row, centre) with friends and colleagues during one of the canoe trips (on his left hand Prof. I.I. Semyonov and Prof. V.I. Amosov)

По существу, А.Г. Веснин стал пионером использования рентгенологического метода в диагностике мягкотканной патологии в нашей стране [8]. Это было время, когда неопытные врачи нередко принимали маммограммы за недопроявленный или мягкий снимок мозгового черепа [9].

С 1968 по 1977 г. А.Г. Веснин — мл. науч. сотр., с 1977 г. — ст. науч. сотр. рентгенологического отделения.

В 1981 г. он защищает докторскую диссертацию на тему «Клинико-рентгенологическая и дифференциальная диагностика сарком мягких тканей» и через год (1982 г.), как уже было отмечено выше, по конкурсу избирается на должность руководителя рентгенологического отделения Ордена Трудового Красного Знамени Научно-исследовательского института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения СССР. Благодаря своей незаурядной целеустремленности, склонности к научному поиску и отличному знанию языков (свободно говорил на английском и немецком языках, читал на французском), Анатолий Георгиевич неоднократно направлялся для повышения квалификации за рубеж. В 1972 г. он по путевке ВОЗ в течение 3 месяцев проходил стажировку в Стокгольме, по завершению которой, на заседании Общества рентгенологов и радиологов сделал яркий доклад о современных возможностях иностранных рентгеновских аппаратов, их высоком техническом оснащении и организации работы кабинетов, в которых кассеты доставляются в фотолабораторию автоматически, а проявочные машины позволяют врачу получить сухие рент-

генограммы уже через 10–15 мин. К сожалению, озвученное влечение к передовым достижениям нашло поддержку не у всех, обвинения в «преклонении перед иностранщиной» пришлось обсуждать на партбюро диагностического отдела института. Но стремление к новейшим техническим решениям и внедрению соответствующих разработок в клиническую практику сохранилось, поэтому следующий курс обучения в 1985 г. по ультразвуковой диагностике в Бельгии становится для А.Г. Веснина фактически этапным. Вернувшись в Ленинград, он организует службу ультразвуковой диагностики в институте, явившись основателем использования метода в онкологической практике нашего города.

Анатолий Георгиевич был незаурядным человеком с широчайшим кругозором и огромным багажом знаний. Он активно занимался лыжным и велосипедным спортом, по которым имел I разряд, возглавлял походы на байдарках по рекам Карелии, Мурманской и Архангельской областей (рис. 11), серьезно увлекался фотографией и в свое время даже числился внештатным фотокорреспондентом одной из газет. Имел абсолютный музыкальный слух, прекрасно пел [9].

Профессор А.Г. Веснин — автор более 200 научных работ, включающих различные направления лучевой диагностики в онкологии. Под его руководством и при непосредственном участии издано свыше 20 учебных пособий, защищено 12 докторских и кандидатских диссертаций по лучевой диагностике опухолей костей, мягких тканей, молочной железы, желудочно-кишечного тракта и лимфом.

С первого дня своего руководства А.Г. Веснин активно продвигал идею сосредоточения всех методов лучевой визуализации в рамках единого подразделения. По его инициативе рентгенологическое отделение уже тогда (1982 г.) было переименовано в отделение лучевой диагностики. Однако реализовать подобный подход в полной мере удалось лишь через 20 лет, когда начался следующий серьезный этап переоснащения центра. В 2002 г. были переоборудованы фотолаборатории, установлен первый компьютерный томограф. В 2005 г. запущен маммотест для стереотаксической диагностики опухолей молочных желез. В 2006 г. приглашен на должность вед. науч. сотр. отдела проф. Ратников Вячеслав Альбертович, основной задачей которого стал скорейший ввод в строй первого в учреждении магнитно-резонансного томографа. Совместно с сотрудниками отделения П.И. Крживицким и О.И. Пономаревой выполнен ряд пилотных исследований в области онкорadiологии, в т. ч. впервые в России оптимизирована методика МР-исследования с гепатоспецифическим контрастным препаратом. Еще через два года начали функционировать цифровые рентгенодиагностические комплексы. Все это время совершенствовался парк ультразвуковой аппаратуры. Проведя отделение через смену эпох, времена распада Советского Союза и тяжелые 90-е гг., добившись сохранения коллектива и обновления парка аппаратуры, после 42 лет непрерывной работы в НИИ онкологии, в конце 2007 г. Анатолий Георгиевич уходит на пенсию.

С 2008 г. руководителем отделения и получившей при нем отдельный статус научной группы становится Игорь Иванович Семенов (рис. 12), друг и соратник Анатолия Георгиевича, который на протяжении многих лет фактически был его заместителем.

Игорь Иванович пришел в институт клиническим ординатором еще в 1965 г., более чем на пол века связав свою жизнь с нашим Центром. В 1977 г. он защитил кандидатскую диссертацию, в 1992 г. — докторскую. В 2007 г. присвоено ученое звание профессор. На протяжении многих лет член Диссертационного совета Института, ответственный секретарь редколлегии журнала «Вопросы онкологии», почетный член Санкт-Петербургского Радиологического общества. Автор более 200 научных работ. Под его руководством были защищены 8 кандидатских и одна докторская диссертация. Изданный совместно с А.Г. Весниным двухтомный атлас, посвященный опухолям костей и мягких тканей, был рекомендован группой ученых во главе с главным специалистом по лучевой диагностике Минздрава России в качестве основного посо-



Рис. 12. Д-р мед. наук, проф. Игорь Иванович Семенов
Fig. 12. Doctor of Medical Sciences, Professor Igor I. Semyonov



Рис. 13. Д-р мед. наук Андрей Владимирович Мищенко
Fig. 13. Doctor of Medical Sciences Andrey V. Mishchenko

бия по диагностике опухолей опорно-двигательного аппарата [10].

В период заведывания отделением за направления, связанные с диагностикой лимфом, а также патологией скелета отвечал сам проф. И.И. Семёнов, он же курировал вопросы ультразвуковых исследований при онкогинекологических заболеваниях, подробно изучавшихся канд. мед. наук И.Е. Мешковой [11]. Различные ультразвуковые методики выявления и дифференциальной диагностики опухолей молочной железы осваивала и оптимизировала являвшаяся тогда соискателем учёной степени канд. мед. наук Е.А. Бусько [12].

В 2011 г. по достижении 70-летнего возраста Игорь Иванович по собственному желанию перешел на должность вед. науч. сотр. отделения, в 2020 г. вышел на пенсию.

Бурное развитие технологий лучевой диагностики в первые декады XXI в. привело на отделение многих новых сотрудников, в т. ч. д-ра мед. наук Андрея Владимировича Мищенко (рис. 13), сменившего в 2011 г. И.И. Семёнова на посту руководителя.

В этот период радикальным образом меняется техническое оснащение и интенсивность работы отделения: в две смены работают 3 кабинета МРТ, 2 кабинета КТ, несколько кабинетов УЗ диагностики, введен в эксплуатацию рентгеновский аппарат, оснащенный функциями SLOT-рентгенографии и томосинтеза. В институте начинает работу электронный сервер хранения данных лучевых исследований, позволяющий выполнять просмотр диагностических изображений не только специалистами лучевой диагностики, но и врачами клиницистами на своих отделениях.

При А.В. Мищенко научная группа лучевой диагностики преобразуется в научное отделение диагностической и интервенционной радиологии. Термин «интервенционной» появился в названии не случайно. Так, помимо диагностической работы КТ кабинета, Ильей Александровичем Буровиком (рис. 14) начато активное внедрение малоинвазивных КТ-контролируемых интервенционных вмешательств, выполняемых непосредственно сотрудниками отделения. Широкое распространение получили различные виды биопсий, дренирований, предоперационной маркировки внутриорганных образований, аблативных вмешательств, в т. ч. с применением роботизированной стереотаксической навигации. Уникальность реализуемых технологий была представлена в серии соответствующих публикаций [13, 14]. Не осталось в стороне и направление применения УЗИ в качестве метода лучевого мониторинга при выполнении интервенционных процедур. Новый технологический виток позволил внедрить fusion-биопсию, предполагающую совмещение данных УЗИ и МРТ при интервенциях по поводу опухолей молочной и предстательной желез (Е.А. Бусько, А.В. Васильев, Е.В. Костромина) [15].

В научном плане к уже существовавшим тематикам добавилось активное изучение новых современных подходов в диагностике опухолей почек, органов малого таза у женщин и мужчин с использованием МРТ, желудка, кишечника с применением КТ, широко уточнялись рентгенодиагностические аспекты выявления очаговых изменений лёгких.

Начиная с 2012 г., одними из важных направлений научной деятельности института явились: обоснование эффективности селективного скрининга в группах риска развития гормонозависимых форм рака молочной железы, контроль за состоянием эндометрия у больных раком молочной железы, длительно получающих тамоксифен, повышение эффективности ранней диагностики рака легкого, вопросы диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата. Ко всем этим направлениям имели непосредственное отношение многие разработки отделения лучевой диагностики. В соответствующих научных трудах отражено плодотворное сотрудничество рентгенологов и врачей ультразвуковой диагностики с работниками научного отдела опухолей органов репродуктивной системы (в т. ч. отделения опухолей молочной железы, отделения онкогинекологии), хирургической онкологии и других подразделений института.

При А.В. Мищенко на отделении стартуют исследования, связанные с использованием эхоконтрастирования при опухолях молочной железы, новообразованиях мягких тканей (Е.А. Бусько), поражении щитовидной железы (Е.В. Костромина), печени (Е.А. Бусько, К.В. Козубова, И.Х. Курганская) [16–17].

Научная работа отделения, руководимого А.В. Мищенко, воплотилась в защите диссертационных исследований таких сотрудников, как А.А. Локшина («Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике неорганных забрюшинных опухолей»), Е.А. Бусько («Значение соноэластографии в комплексной диагностике минимальных и непальпируемых форм рака молочной железы»), П.С. Калинин («Прогнозирование и оценка эффектов изолированной химиоперфузии лёгкого в комбинированном лечении метастатического поражения лёгких на основе данных компьютерной томографии и рентгенографии»), И.А. Буровик («Оптимизация спиральной компьютерной томографии при оценке консервативного лечения онкологических больных»), А.В. Черная («Сравнительный анализ информативности цифровой маммографии и маммосцинтиграфии в диагностике рака молочной железы») [18–22].

В подтверждение значимости научно-практической деятельности института и эффективности руководства подразделением в 2018 г. Андрей Владимирович Мищенко был избран президентом Невского радиологического форума, одного из ведущих научных мероприятий в мире лучевой диагностики нашей страны.

В 2019–2022 гг. заведующим клиническим отделением лучевой диагностики был канд. мед. наук Л.Н. Шевкунов В 2023 г. его сменил канд. мед. наук И.А. Буровик.

В 2020 г. на должность вед. науч. сотр. в НМИЦ приходит д-р. мед. наук Сергей Сергеевич Багненко (рис. 15), который в 2021 г. становится руководителем научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, а в 2022 г. также заместителем директора учреждения.

В этот период происходит существенное увеличение публикационной активности подразделения, основанное на всестороннем анализе материала, собранного в последние годы. Результатом серий научных публикаций по различным направлениям лучевой визуализации явился ряд успешно защищенных диссертационных работ. Так, под руководством Сергея Сергеевича кандидатскую диссертацию защитил Р.А. Кадырлеев на тему «Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике образований почек» [23]. В те же годы Е.А. Бусько защитила докторскую диссертацию, в которой были рассмотрены различные аспекты современной мультимодальной диагностики рака молочной железы (научные консультанты В.В. Семиглазов и Н.И. Рожкова), научные труды на соискание звания кандидата медицинских наук написали: П.Ю. Гришко («Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке и прогнозе эффективности неоадьювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки»), А.Б. Косичкина («Диагностика и стратификация риска инфекционных легочных осложнений после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями»), И.Д. Амелина («Клинико-рентгенологическое обоснование планирования лечения рака желудка»), Р.Х. Ульянова («Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография в диагностике рака молочной железы») [24–28].

Как и другие сотрудники института, специалисты лучевой диагностики в разные годы активно участвовали не только в качестве авторов, но и рецензентов статей для журнала «Вопросы онкологии», некоторые входили в его редакционную коллегию. До недавнего времени профессор И.И. Семёнов исполнял обязанности ответственного секретаря. После реорганизации журнала С.С. Багненко стал одним из его научных редакторов, в состав редколлегии вошла д-р мед. наук Е.А. Бусько.

Приоритетность научных изысканий сотрудников отделения за последние годы подтверждена рядом патентов на изобретения, среди них можно отметить следующие: «Способ двухфазного контрастирования при мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства в про-



Рис. 14. Канд. мед. наук Илья Александрович Буровик
Fig. 14. Candidate of Medical Sciences Ilya A. Burovik



Рис. 15. Д-р мед. наук Сергей Сергеевич Багненко
Fig. 15. Doctor of Medical Sciences Sergey S. Bagnenko

цессе динамического наблюдения онкологических больных» (А.А. Локшина, И.А. Буровик, 2015), «Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких тканей» (Е.А. Бусько, А.В. Мищенко, 2017), «Способ расчёта дозы противоопухолевого препарата при выполнении нормотермической изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией» (П.С. Калинин, А.В. Мищенко, 2018), «Способ определения степени регрессии местнораспространенного рака желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии методом

компьютерной томографии» (И.Д. Амелина, Д.В. Нестеров, Л.Н. Шевкунов, 2021), «Способ дифференциальной диагностики патологических изменений молочной железы» (А.В. Чёрная, Р.Х. Ульянова, А.В. Мищенко, 2020), «Способ определения типа рака желудка по классификации Lauren методом компьютерной томографии» (И.Д. Амелина, Д.В. Нестеров, Л.Н. Шевкунов, 2021), «Способ послеоперационной оценки зоны криоабляции при лечении рака почки» (Р.А. Кадырлеев, С.С. Багненко, Е.А. Бусько, Е.В. Костромина, К.В. Козубова, Л.Н. Шевкунов, 2022), «Способ чрескожной пункционной криоабляции при опухолях костей» (И.А. Буровик, 2023).

Помимо многочисленных публикаций, результаты научных исследований последних лет были представлены сотрудниками отделения на различных зарубежных международных конгрессах, проходивших в Вене (Австрия), Чикаго (США), Гуанчжоу (КНР), Сеуле (Корея), Хайдербаде и Виджаяваде (Индия), Мальмё (Швеция) и др.

В 2019 г. институт получил новое название и статус — национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова). С этого момента в соответствии с новыми возложенными на учреждение функциями сотрудники отделения принимают активное участие в программах организационно-методической помощи онкологическим учреждениям Северо-Западного федерального округа. Ежегодно в составе комиссий врачи-рентгенологи осуществляют выезды в регионы с целью оценки состояния медицинской помощи и формирования предложений по улучшению работы службы лучевой диагностики в онкологических диспансерах.

Статус национального центра предопределяет высокий уровень задач, стоящих перед специалистами лучевой диагностики. Эпоха цифровой трансформации обусловила бурное развитие программного обеспечения, что находит свое отражение прежде всего в проникновении в работу медицинского кластера элементов искусственного интеллекта. Участие в проектировании и разработке этих технологий, всесторонняя оценка диагностических возможностей, формирование рекомендаций по их клиническому использованию и внедрению — несомненно среди приоритетных задач текущей работы. Не менее важным направлением является реализуемая в кооперации с другими ведущими медицинскими учреждениями страны программа по разработке национальных методических руководств по лучевой диагностике в онкологии, а также участие в написании соответствующих клинических рекомендаций. Формирование единых подходов и стандартов при проведении лучевых исследований, очевидно, будет способствовать улучшению

качества диагностики, преемственности на различных этапах оказания медицинской помощи онкологическим больным.

Отделение лучевой диагностики развивается вместе с учреждением. Завершающееся строительство нового хирургического корпуса, планируемое возведение отдельного детского корпуса, связанное с этими событиями значительное расширение парка аппаратуры, открытие новых кабинетов по всем направлениям лучевой визуализации и др. формируют серьезные по своей значимости организационные и научные вызовы, а также требует подготовки достаточного количества высококвалифицированных кадров. Следует, однако, отметить, что сложившаяся за многие десятилетия диагностическая школа нашего центра, основанная на принципах передачи опыта, взаимопомощи и преданности своему делу, позволит, вне всякого сомнения, реализовать все стоящие перед коллективом задачи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Багненко С.С., Семенов И.И., Буровик И.А. — идея публикации, обработка материала, написание текста статьи; Багненко С.С., Буровик И.А., Зайцев А.Н., Бусько Е.А., Костромина Е.В., Чёрная А.В., Зорин Я.П. — сбор материала, написание текста статьи;

Кадырлеев Р.А. — техническое редактирование, оформление библиографии;

Багненко С.С. — научное редактирование.

Authors' contributions

Bagnenko S.S., Semenov I.I., Burovik I.A. — developed the idea for the publication, prepared the material and wrote the article;

Bagnenko S.S., Burovik I.A., Zaytsev A.N., Busko E.A., Kostromina E.V., Chernaya A.V., Zorin Y.P. — collected the study material and wrote the article;

Kadyrleev R.A. — carried out the technical editing and organised the list of references;

Bagnenko S.S. — provided scientific editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Пять лет деятельности онкологического института Ленинградского отдела здравоохранения. 1926-1931: установка по важнейшим отделам онкологии. Л: Леногиз - Ленинградское мед. изд-во. под ред. Н. Н. Петрова. 1932: 93. [Five years of activity of the Oncology Institute of the Leningrad Healthcare Department. 1926-1931: Setting of the most important departments of oncology. - L: Lenogiz - Leningrad Med. Publishing House. 1932: 93 (In Rus)].
2. Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР. 1926-1956: Итоги клини-

- ко-лечебной, науч.-исслед. и организационной работы. Л.: АМН СССР, Ин-т онкологии. Под ред. А.И.Сереброва, С.А. Холдина, А.В. Чаклина. 1956: 248. [Thirty years of activity of the Institute of Oncology of the USSR Academy of Medical Sciences. 1926-1956: Results of clinical treatment, scientific research. and organizational work. L.: Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Ed. by A.I. Serebrova, S.A. Holdina, A.V. Chaklina. 1956: 248 (In Rus)].
3. Черемисин В.М. История Санкт-Петербургского радиологического общества. К 100-летию юбилею. Медицинская визуализация. 2014; (1): 127-136. [Cheremisin V.M. History of the St. Petersburg Radiological Society. To the 100th anniversary. *Medical Visualization*. 2014; (1): 127-136 (In Rus)].
 4. НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения: [сборник]. Под ред. О. Островской. Санкт-Петербург: Ладога. 2012: 348. [N.N. Petrov Research Institute of Oncology: 85 years in the service of health care: [collection]. Ed by O. Ostrovskoy. St. Petersburg: Ladoga. 2012: 348 (In Rus)].
 5. Сорок лет деятельности Ленинградского института онкологии Министерства здравоохранения СССР. 1926-1966: Итоги науч.-исслед., клинико-лечебной и орг. работы. Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние. 1966: 295. [Forty years of activity of the Leningrad Institute of Oncology of the Ministry of Health of the USSR. 1926-1966: Results of scientific research, clinical, medical and organisational work. L.: Medicine. Leningrad Department. 1966: 295. (In Rus)].
 6. Винтергалтер С.Ф., Келерас Э.Ю. Рентгенологическое исследование мягких тканей конечностей. Вильнюс, «Минтис». 1971: 152. [Wintergalter S.F., Keleras E.Yu. X-ray examination of the soft tissues of the extremities. Vilnius, «Mintis». 1971: 152 (In Rus)].
 7. Винтергалтер С.Ф., Веснин А.Г., Мурзин Б.А. Рентгенодиагностика опухолей мягких тканей. М.: Медицина. 1979: 166. [Wintergalter S.F., Vesnin A.G., Murzin B.A. X-ray diagnosis of soft tissue tumors. M.: Medicine. 1979: 166. (In Rus)].
 8. Анатолий Георгиевич Веснин (1936–2008). *Медицинская визуализация*. 2019; (4): 136-137. [Anatoly Georgievich Vesnin (1936–2008). *Medical Visualization*. 2019; (4): 136-137. (In Rus)].
 9. Семенов И.И. Памяти друга и учителя: Анатолий Георгиевич Веснин (1936-2008). *Вестник Санкт-Петербургского радиологического общества*. 2015; (1): 1-2. [Semenov I.I. In memory of a friend and teacher: Anatoly Georgievich Vesnin (1936-2008). *Bulletin of the St. Petersburg Radiological Society*. 2015; (1): 1-2. (In Rus)].
 10. Веснин А.Г., Семёнов И.И. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата: Часть 2: Опухоли мягких тканей. СПб.: Невский диалект. 2003: 128. [Vesnin A.G., Semenov I.I. Atlas of radiological diagnosis of musculoskeletal tumors: Part 2: Soft tissue tumors. St. Petersburg: Nevsky Dialect. 2003: 128. (In Rus)].
 11. Мешкова И. Е., Волкова А.В., Семенов И.И. Особенности ультразвуковой диагностики неэпителиальных опухолей яичников (НОЯ). *Вопросы онкологии*. 2007; 53 (3): 345-351. [Meshkova I.E., Volkova A.V., Semenov I.I. Features of ultrasound diagnosis of non-epithelial ovarian carcinoma. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2007; 53 (3): 345-351. (In Rus)].
 12. Бусько Е.А., Семенов И.И., Семиглазов В.В. Возможности соноэластографии в диагностике опухолей молочных желез размерами до 2 см. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (3): 359-362. [Busko E.A., Semenov I.I., Semiglazov V.V. Possibilities of sonoelastography in the diagnosis of breast tumors up to 2 cm in size. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2012; 58 (3): 359-362. (In Rus)].
 13. Буровик И.А., Прохоров Г.Г. Компьютерная томография как метод контроля проведения чрескожной пункционной криоабляции опухолей. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; 4 (10): 57-65.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-57-65>. [Burovik I.A., Prokhorov G.G. Computed tomography as a method for monitoring percutaneous puncture cryoablation of tumors. *Radiation Diagnostics and Therapy*. 2019; 4 (10): 57-65.-DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-57-65>. (In Rus)].
 14. Буровик И.А., Прохоров Г.Г., Лушина П.А. Робот-ассистированные чрескожные вмешательства под КТ-контролем: первый опыт. *Медицинская визуализация*. 2019; 23 (2): 27-35.-DOI: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-2-27-35>. [Burovik I.A., Prokhorov G.G., Lushina P.A. CT-guided robotic-assisted percutaneous interventions: first experience. *Medical Visualization*. 2019; 23 (2): 27-35.-DOI: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-2-27-35>. (In Rus)].
 15. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Аполлонова В.С., et al. Интервенционные технологии в онкомаммологии. СПб.: ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. 2020: 84. [Busko E.A., Semiglazov V.V., Apollonova V.S., et al. Interventional technologies in oncomammology. SPb.: FSBI N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the MoH of Russia. 2020: 84. (In Rus)].
 16. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семенов И.И. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование новообразований печени. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017; 2(8): 91. [Busko E.A., Mishchenko A.V., Semenov I.I. Contrast-enhanced ultrasound examination of liver tumors. *Radiation diagnostics and therapy*. 2017; 2(8): 91. (In Rus)].
 17. Бусько Е.А. Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы. *Радиология - практика*. 2017; 4(64): 6-17. [Busko E.A. Patterns of contrast ultrasound examination of the breast. *Radiology - practice*. 2017; 4(64): 6-17. (In Rus)].
 18. Бусько Е.А. Значение соноэластографии в комплексной диагностике минимальных и непальпируемых форм рака молочной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2013. [Busko E.A. The importance of sonoelastography in the complex diagnosis of minimal and non-palpable forms of breast cancer. adenocarcinoma. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2013. (In Rus)].
 19. Локшина А.А. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике неорганных забрюшинных опухолей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2013. [Lokshina A.A. Multislice computed tomography in the diagnosis of non-organ retroperitoneal tumors. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2013 (In Rus)].
 20. Калинин П.С. Прогнозирование и оценка эффектов изолированной химиоперфузии лёгкого в комбинированном лечении метастатического поражения лёгких на основе данных компьютерной томографии и рентгенографии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2017. [Kalinin P.S. Prediction and evaluation of the effects of isolated lung chemoperfusion in the combined treatment of metastatic lung lesions based on computed tomography and radiography data. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. Saint Petersburg. 2017 (In Rus)].

21. Буровик И.А. Оптимизация спиральной компьютерной томографии при оценке эффективности консервативного лечения онкологических больных. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2017. [Burovik I.A. Optimization of spiral computed tomography in assessing the effectiveness of conservative treatment of cancer patients. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2017. (In Rus)].
22. Черная А.В. Сравнительный анализ информативности цифровой маммографии и маммосцинтиграфии в диагностике рака молочной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2018. [Chernaya AV. Comparative analysis of the information content of digital mammography and mammoscintigraphy in the diagnosis of breast cancer. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2018. (In Rus)].
23. Кадырлеев Р.А. Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике образований почек. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2023. [Kadyrleev R.A. Possibilities of multiparametric ultrasound in the diagnosis of kidney lesions. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2023. (In Rus)].
24. Бусько Е.А. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург. 2021. [Busko E.A. Multiparametric ultrasound in early diagnosis and monitoring of breast cancer treatment. Abstract of Doct. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2021. (In Rus)].
25. Гришко П.Ю. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке и прогнозе эффективности неoadъювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2021. [Grishko P.Yu. Possibilities of magnetic resonance imaging in assessing and predicting the effectiveness of neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2021. (In Rus)].
26. Косичкина А.Б. Диагностика и стратификация риска инфекционных легочных осложнений после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2021. [Kosichkina A.B. Diagnosis and risk stratification of infectious pulmonary complications after high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative diseases. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2021. (In Rus)].
27. Амелина И.Д. Клинико-рентгенологическое обоснование планирования лечения рака желудка. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2022. [Amelina I.D. Clinical and radiological rationale for planning treatment of gastric cancer. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2022. (In Rus)].
28. Ульянова Р.Х. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография в диагностике рака молочной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2023. [Ulyanova R.Kh. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography in the diagnosis of breast cancer. Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation. St. Petersburg. 2023. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 01.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 10.11.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>.

Илья Александрович Буровик / Iliya A. Burovik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>.

Игорь Иванович Семенов / Igor I. Semenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8650-9796>.

Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>.

Антонина Викторовна Черная / Antonina V. Chernaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>.

Екатерина Викторовна Костромина / Ekaterina V. Kostromina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>.

Александр Николаевич Зайцев / Aleksander N. Zaytsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7428-2106>.

Роман Андреевич Кадырлеев / Roman A. Kadyrleev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-1087>.

Ярослав Петрович Зорин / Yaroslav P. Zorin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9260-5119>.



3 - 7 ИЮЛЯ 2024 ГОДА IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2024»

Убежден, что Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» будет способствовать обмену опытом и технологиями среди специалистов из России и зарубежных стран, станет стимулом для будущего прорыва в лечении злокачественных новообразований*.



*Михаил Альбертович Мурашко,
Министр здравоохранения
Российской Федерации*

**Обращение к участникам
IX Петербургского международного
онкологического форума «Белые ночи 2023»*

FORUM-ONCO.RU | EVENT@FORUM-ONCO.RU
ТЕЛ.: +7 (812) 439-95-82

