

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

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1928 ГОДА



3 – 2025

TOM 71 VOL. 71

# PROBLEMS IN ONCOLOGY

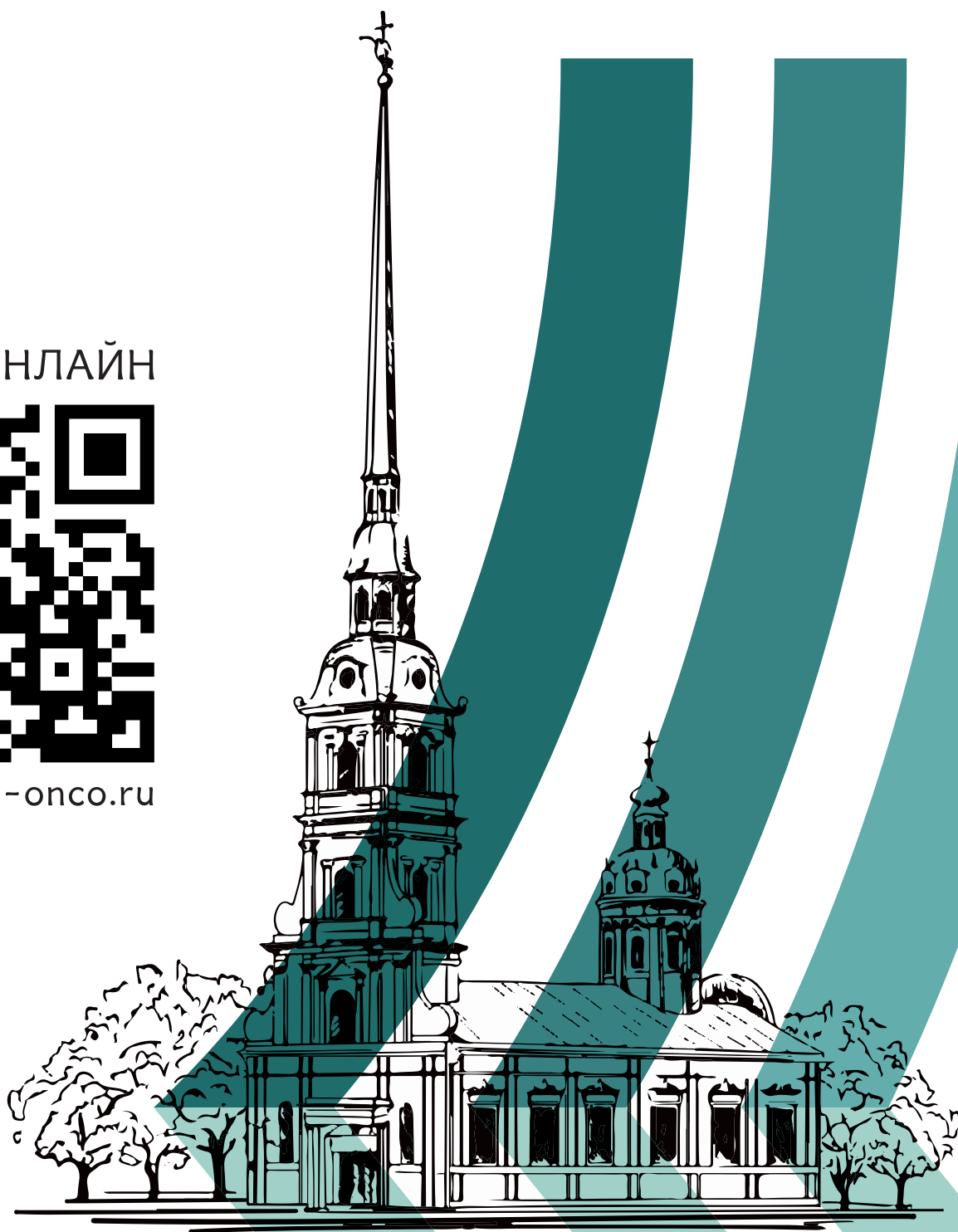
# VOPROSY ONKOLOGII

# 2-5 ИЮЛЯ 2025 ГОДА ХІ ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2025»

ОЧНО И ОНЛАЙН



[www.forum-onco.ru](http://www.forum-onco.ru)



# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

3  
ТОМ 71  
2025

---

## ОСНОВАН В 1928 ГОДУ

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 K1), 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.-корр. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-5580-4821](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-2948-397X)

**Багненко С.С.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-4131-6293](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-7185-1967)

**Филатова Л.В.** (контроль текстового заимствования), д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-0728-4582](https://orcid.org/0000-0002-0728-4582)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

**Бабаев В.А.**, к.ф.-м.н., Университет Любека, (Любек, Германия), [orcid.org/0009-0000-3040-3888](https://orcid.org/0009-0000-3040-3888)

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

**Кабулов М.К.**, д.м.н., проф., Каракалпакстанский медицинский институт Минздрава РУз, (Нукус, Республика Узбекистан), [orcid.org/0009-0007-3611-4586](https://orcid.org/0009-0007-3611-4586)

**Кайдарова Д.Р.**, акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОиР, (Алматы, Казахстан), [orcid.org/0000-0002-0969-5983](https://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](https://orcid.org/0000-0002-1753-7926)

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

**Куннуммал М.**, д.м.н., проф., Керальский университет медицинских наук, (Триссур, Индия), [orcid.org/000-0008-4322-7269](https://orcid.org/000-0008-4322-7269)

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

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

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

**Мерабишвили В.М.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-1521-455X](https://orcid.org/0000-0002-1521-455X)

**Полатова Д.Ш.**, д.м.н., проф., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика Узбекистан), [orcid.org/0000-0001-8128-2553](https://orcid.org/0000-0001-8128-2553)

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

**Порханов В.А.**, академик РАН, д.м.н., проф., НИИ - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия), [orcid.org/0000-0003-0572-1395](https://orcid.org/0000-0003-0572-1395)

**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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-4107-8608)

**Хусейнов З.Х.**, д.м.н., проф., РОНЦ, (Душанбе, Республика Таджикистан), [orcid.org/0000-0001-8956-7895](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-7472-4613)

**Барчук А.А.**, к.м.н., МАИР, (Лион, Франция), [orcid.org/0000-0002-4629-3326](https://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](https://orcid.org/0000-0001-6937-2740)

**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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-2948-397X)

**Bagnenko S.S.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-4131-6293](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-7185-1967)

**Filatova L.V.** (Editor of Originality & plagiarism), DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-0728-4582](https://orcid.org/0000-0002-0728-4582)

**EDITORIAL COUNCIL**

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

**Babaev V.A.**, Ph.D., Universität zu Lübeck, (Lübeck, Germany), [orcid.org/0009-0000-3040-3888](https://orcid.org/0009-0000-3040-3888)

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

**Kabulov M.K.**, DSc Med., Prof., Karakalpakstan Medical Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, (Nukus, Uzbekistan), [orcid.org/0009-0007-3611-4586](https://orcid.org/0009-0007-3611-4586)

**Kaidarova D.R.**, Acad. of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology, (Almaty, Kazakhstan), [orcid.org/0000-0002-0969-5983](https://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](https://orcid.org/0000-0002-1753-7926)

**Kudaibergenova I.O.**, DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KSMA, (Bishkek, Kyrgyzstan), [orcid.org/0000-0003-3007-8127](https://orcid.org/0000-0003-3007-8127)

**Kunnummal M.**, DSc Med., Prof., Kerala University of Health Sciences, (Thrissur, Indian), [orcid.org/000-0008-4322-7269](https://orcid.org/000-0008-4322-7269)

**Lazarev A.F.**, DSc Med., Prof., ASMU, (Barnaul, Russia), [orcid.org/0000-0003-1080-5294](https://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. Fanarjyan, (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](https://orcid.org/0000-0002-1521-455X)

**Polatova D.Sh.**, DSc Med., Prof., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology, (Tashkent, Uzbekistan), [orcid.org/0000-0001-8128-2553](https://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](https://orcid.org/0000-0003-1591-6313)

**Porkhanov V.A.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Research Institute - Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), [orcid.org/0000-0003-0572-1395](https://orcid.org/0000-0003-0572-1395)

**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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-4871-2341)

**Uрманчиева А.Ф.**, DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-2835-2983](https://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](https://orcid.org/0000-0003-4107-8608)

**Huseinzoda Z.H.**, DSc Med., NCRC, (Dushanbe, Tajikistan), [orcid.org/0000-0001-8956-7895](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-7472-4613)

**Barchuk A.A.**, PhD Med., International Agency For Research On Cancer, (Lyon, France), [orcid.org/0000-0002-4629-3326](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-0940-6491)

**Вальков М.Ю.**, д.м.н., проф., Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), [orcid.org/0000-0003-3230-9638](https://orcid.org/0000-0003-3230-9638)

**Владимирова Л.Ю.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), [orcid.org/0000-0002-4822-5044](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0001-8784-8415)

**Карачун А.М.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-6641-7229](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-3837-2515)

**Литвяков Н.В.**, д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ, (Томск, Россия), [orcid.org/0000-0002-0714-8927](https://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](https://orcid.org/0000-0001-5334-7292)

**Моисеенко В.М.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-9431-5617](https://orcid.org/0000-0001-9431-5617)

**Омельяновский В.В.**, д.м.н., проф., ЦЭКМП, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0003-1581-0703](https://orcid.org/0000-0003-1581-0703)

**Орлова Р.В.**, д.м.н., проф., СПбГУ, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-4447-9458](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0001-8378-4338)

**Семиглазов В.В.**, д.м.н. проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-8825-5221](https://orcid.org/0000-0002-8825-5221)

**Солодкий В.А.**, акад. РАН, проф., РНЦРП, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0002-1641-6452](https://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](https://orcid.org/0000-0002-0493)

**Топузов Э.Э.**, д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-1700-1128](https://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](https://orcid.org/0000-0002-2701-8812)

**Хатьков И.Е.**, акад. РАН, д.м.н., проф., МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0003-3107-3731](https://orcid.org/0000-0003-3107-3731)

**Чойнзонов Е.Л.**, акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ, (Томск, Россия), [orcid.org/0000-0002-3651-0665](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-2943-7655)

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

**Valkov M.Yu.**, DSc Med., Prof., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia), [orcid.org/0000-0003-3230-9638](https://orcid.org/0000-0003-3230-9638)

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

**Gafton G.I.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-3172-2201](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0001-8784-8415)

**Karachun A.M.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-6641-7229](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-3837-2515)

**Litviakov N.V.**, DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC, (Tomsk, Russia), [orcid.org/0000-0002-0714-8927](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-1581-0703)

**Orlova R.V.**, DSc Med., Prof., SPBU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-4447-9458](https://orcid.org/0000-0003-4447-9458)

**Petrov S.B.**, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-3460-3427](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-0909-6278)

**Rubtsova N.A.**, DSc Med., P.A. Herzen MORC, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0001-8378-4338](https://orcid.org/0000-0001-8378-4338)

**Semiglazov V.V.**, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-8825-5221](https://orcid.org/0000-0002-8825-5221)

**Solodkiy V.A.**, Acad. of RAS, Prof., RSCRR, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0002-1641-6452](https://orcid.org/0000-0002-1641-6452)

**Stilidi I.S.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0002-0493](https://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](https://orcid.org/0000-0002-1700-1128)

**Ulrikh E.A.**, DSc Med., Prof., Almazov NMRC, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-2701-8812](https://orcid.org/0000-0002-2701-8812)

**Khatkov I.E.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., A.S. Loginov MCSC, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0003-3107-3731](https://orcid.org/0000-0003-3107-3731)

**Choyzonov E.L.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC, (Tomsk, Russia), [orcid.org/0000-0002-3651-0665](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-2943-7655)

Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ (категория K1); 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](mailto:journal@voprosyonkologii.ru)

Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47,

e-mail: [annmo@rion.spb.ru](mailto:annmo@rion.spb.ru), [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)

Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова

Редактор Е.Д. Герасимова

Корректор А.С. Комарова

Переводчик А.Ю. Токарева

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: 635. Тираж 130 экз.

Подписано в печать: 29.06.2025

Дата выхода в свет: 30.06.2025

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](mailto:journal@voprosyonkologii.ru)

Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47,

e-mail: [annmo@rion.spb.ru](mailto:annmo@rion.spb.ru) [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)

Publisher office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova

Editor E.D. Gerasimova

Proofreader A.S. Komarova

Translator A.Yu. Tokareva

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: 635. The circulation is 130 copies

Signed to print: 29.06.2025

Published by: 30.06.2025

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

**Приветственное слово члена-корреспондента РАН, профессора Семиглазова В.Ф.**

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
**Экспериментальные исследования**

Ляшенко И.С., Гончарова А.С., Шульга А.А., Ходакова Д.В., Головинов И.В., Галина А.В., Гурова С.В., Шатова Ю.С.

**Создание модели тройного негативного рака молочной железы с использованием фрагментов опухолей, полученных от пациентов, и изучение ее ответа на воздействие химиотерапевтическими препаратами**

Абдо Е.А.А., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю., Галицына А.Б., Белохвостова А.С., Софийчук А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.

**Влияние циркулирующих опухолевых клеток на прогноз у пациенток с ранним раком молочной железы**

Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Бендерский Н.С., Шатова Ю.С., Черникова Е.Н., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Буров О.Н., Кит О.И.

**Новый индольный алкалоид, выделенный из белокопытника, с цитостатическими свойствами в отношении культур клеток рака молочной железы**

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
**Клинические исследования**

Табагуа Т.Т., Криворотко П.В., Амиров Н.С., Левченко В.Е., Вычегжанина Е.П., Емельянов А.С., Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф.

**Биопсия сигнальных лимфатических узлов у пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами после неoadъювантной терапии: сравнение отдаленных результатов при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов и при аксиллярной лимфаденэктомии при ycN0-статусе**

Захарова М.А., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Ефанов В.В., Найдина К.А.

**Изучение особенностей лимфообращения при узловой и отечной форме рака молочной железы с использованием флуоресцентного метода для оценки возможности применения методики определения сторожевого лимфатического узла**

Бусько Е.А., Любимская Э.С., Козубова К.В., Целуйко А.И., Смирнова В.О., Криворотко П.В., Мортада В.В., Аполлонова В.С., Амиров Н.С., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Исаева П.А., Кадырлеев Р.А., Денисова И.Э., Каспаров Б.С., Трофимова Т.Н., Семиглазов В.В., Багненко С.С.

**Обоснование необходимости установки клипсы после выполнения вакуум-аспирационной биопсии образований молочной железы с неопределенным потенциалом злокачественности**

**445** **Introductory Remarks by Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor Vladimir F. Semiglazov**

**ORIGINAL ARTICLES**  
**Experimental research**

**447** Lyashenko IS, Goncharova AS, Shulga AA, Khodakova DV, Golovinov IV, Galina AV, Gurov SV, Shatova YS.

**Development of A triple-negative breast cancer model using patient-derived tumor fragments and study of its response to exposure to chemotherapeutic agents**

**456** Abdo EAA, Falaleeva NA, Grivtsova LYu, Galitsyna AB, Belokhvostova AS, Sofiochuk AA, Ivanov SA, Kaprin AD.

**The impact of circulating tumor cells on the prognosis of patients with early breast cancer**

**467** Timofeeva SV, Filippova SYu, Gnennaya NV, Chembarova TV, Mezhevoval IV, Bendersky NS, Shatova YuS, Chernikova EN, Zlatnik EYu, Novikova IA, Burov ON, Kit OI.

**A new indole alkaloid isolated from butterbur with cytostatic properties Against breast cancer cell cultures**

**ORIGINAL ARTICLES**  
**Clinical research**

**476** Tabagua TT, Krivorotko PV, Amirov NS, Levchenko VE, Vychezhzhana EP, Emelyanov AS, Krzhivitskiy PI, Novikov SN, Semiglazov VF.

**Biopsy of sentinel lymph nodes in patients with clinically positive lymph nodes following neoadjuvant therapy: a comparison of distant results of SLNB And ALND in patients with ycN0-status**

**489** Zaharova MA, Zikiryakhodzhaev AD, Saribekyan EK, Efanov VV, Naidina KA.

**Study of the lymphatic circulation features in nodular and edematous breast cancers using the fluorescence method to evaluate the potential of the sentinel lymph node detection technique**

**499** Busko EA, Lyubimskaya ES, Kozubova KV, Tseluiko AI, Smirnova VO, Krivorotko PV, Mortada VV, Apollonova VS, Amirov NS, Emelyanov AS, Ereshchenko SS, Isaeva PA, Kadyrleev RA, Denisova IE, Kasparov BS, Trofimova TN, Semiglazov VV, Bagненко SS.

**Rationale for clip placement following vacuum-assisted biopsy of breast lesions of uncertain malignant potential**

Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Добров В.С., Карасев В.Е. <b>Оценка эффективности применения оригинального метода профилактики экстррузии импланта при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы</b>	509	Ismagilov AKh, Kamaletdinov IF, Dobrov VS, Karasev VE. <b>Evaluation of the effectiveness of the original method in preventing implant extrusion during two-stage breast reconstruction</b>
Топузов Э.Э., Скворцов В.А., Орлова Р.В., Талышинский А.Э. <b>Прогнозирование удовлетворительности эстетическим результатом после реконструкции при раке молочной железы с помощью машинного обучения: промежуточные результаты</b>	516	Topuzov EE, Skvortsov VA, Orlova RV, Talyshinskii AE. <b>Predicting satisfaction with the aesthetic outcome after breast cancer reconstruction using machine learning: preliminary results</b>
Гуляева А.Э., Ким Е.А., Хайленко Д.В., Денчик Д.А., Петровский А.В. <b>Послеоперационные инфекционные осложнения в реконструктивной хирургии опухолей молочной железы с применением эндопротезов</b>	523	Gulyaeva AE, Kim EA, Khaylenko DV, Denchik DA, Petrovsky AV. <b>Postoperative infectious complications in reconstructive surgery of breast tumors using endoprotheses</b>
Акулова И.А., Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Яганова Т.С., Канаев С.В., Беляев А.М. <b>Использование режимов умеренного и ультрагипофракционирования при проведении лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения</b>	532	Akulova IA, Bryantseva ZhV, Novikov SN, Krivorotko PV, Tabagua TT, Emelyanov AS, Yaganova TS, Kanaev SV, Belyaev AM. <b>Clinical results of moderate and ultrahypofractionated postoperative radiotherapy After breast-conserving surgery in patients with early breast cancer</b>
Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Крживицкий П.И., Хорошавина А.А., Горина А.О., Яганова Т.С., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Канаев С.В., Беляев А.М. <b>Эффективность и безопасность ускоренного частичного облучения молочной железы с помощью внутриканевой брахитерапии высокой мощности дозы у больных ранним раком молочной железы</b>	542	Bryantseva ZhV, Akulova IA, Novikov SN, Krivorotko PV, Krzhivitskii PI, Khoroshavina AA, Gorina AO, Yaganova TS, Tabagua TT, Emelyanov AS, Kanaev SV, Belyaev AM. <b>Efficiency and safety of Accelerated partial breast irradiation with high-dose-dosage brachytherapy in breast cancer patients</b>
Жильцова Е.К., Криворотко П.В., Ульрих Д.Г., Еналдиева Д.А., Емельянов А.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Амиров Н.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Комяхов А.В., Ерещенко С.С., Николаев К.С., Бондарчук Я.И., Левченко В.Е., Семиглазов В.Ф. <b>Необходимость проведения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с люминальным В HER2-негативным раком молочной железы</b>	552	Zhiltsova EK, Krivorotko PV, Ulrich DG, Enaldieva DA, Emelyanov AS, Tabagua TT, Gigolaeva LP, Amirov NS, Pesotsky RS, Mortada VV, Komyakhov AV, Yerechshenko SS, Nikolaev KS, Bondarchuk YaI, Levchenko VE, Semiglazov VF. <b>The need for neoadjuvant chemotherapy in patients with luminal B HER2-negative breast cancer</b>
Коваленко Е.И., Титова Т.А., Жуликов Я.А., Федько В.А., Хорошилов М.В., Петровский А.В., Артамонова Е.В. <b>Эффективность неoadъювантной гормонотерапии в сравнении с химиотерапией при РЭ + HER2-негативном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе: предварительные результаты одноцентрового когортного исследования</b>	558	Kovalenko EI, Titova TA, Zhulikov YaA, Fedko VA, Khoroshilov MV, Petrovskiy AV, Artamonova EV. <b>Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared to chemotherapy in ER + HER2-negative breast cancer in postmenopausal patients: preliminary results of a single-center matched-cohort study</b>

Еналдиева Д.А., Криворотко П.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф.

**Эффективность комбинации митомидина и препаратов платины в лечении BRCA1-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы**

Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Гаджиева К.Р., Строганова А.М., Хорошилов М.В., Евдокимова Е.В., Новиков А.К., Петровский А.В., Денчик Д.А., Стилиди И.С., Шолохов В.Н., Янгирова Э.В., Артамонова Е.В.

**Эффективность антрациклин- и таксансодержащей неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном BRCAmut раке молочной железы**

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А.

**Иммунологические и клинические аспекты, определяющие риск рецидива у пациентов с люминальным подтипом рака молочной железы I–III стадий**

Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Попов Д.В., Иванюк М.А., Андрешкина И.И., Данилова А.С., Строяковский Д.Л., Антонова Т.Г., Покатаев И.А., Евдокимов В.И., Федянин М.Ю., Соколов Н.Ю.

**Абемациклиб в реальной клинической практике адъювантной терапии HR+/HER2-рака молочной железы высокого риска: опыт якорных центров г. Москвы**

Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Малыгин А.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Орлова Р.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Крюкова Н.В., Павлова Е.М., Долгалева М.И., Зубарева Е.Ю., Галин А.П., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Гвоздарев С.И., Беляев А.М.

**Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумаб-эмантанзином у больных HER-2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты**

Глузман М.И., Чистякова Е.А., Орлова Р.В., Раскин Г.А.

**Гетерогенность рака молочной железы и ее клиническое значение**

#### ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Сарибекян Э.К., Зикиряходжаев А.Д., Найдина К.А.  
**Рак молочной железы на фоне имплантатов после ранее выполненной аугментационной маммопластики. Хирургические аспекты**

567 Enaldieva DA, Krivorotko PV, Imyaninov EN, Sokolenko AP, Zhiltsova EK, Gigolaeva LP, Donskikh RV, Semiglazov VF.

**Efficacy of a combination of mitomycin and platinum in the treatment of BRCA1-associated triple-negative breast cancer**

581 Zhulikov YaA, Kovalenko EI, Gadzhieva KR, Stroganova AM, Khoroshilov MV, Evdokimova EV, Novikov AK, Petrovsky AV, Denchik DA, Stilidi IS, Sholokhov VN, Yangirova EV, Artamonova EV.

**The efficacy of Anthracycline- and taxane-containing neoadjuvant chemotherapy in luminal HER2-negative BRCAmut breast cancer**

593 Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Kolyadina IV, Nasretdinov AF, Musin ShI, Sultanbaeva NI, Menshikov KV, Sultanbaev MV, Kudlay DA.

**Immunological and clinical aspects determining the risk of breast cancer recurrence in patients with early luminal subtype**

604 Zhukova LG, Grechukhina KS, Filonenko DA, Sukhova MV, Popov DV, Ivanuyk MA, Aashkina II, Danilova AS, Stroyakovskiy DL, Antonova TG, Pokataev IA, Evdokimov VI, Fedyanin MYu, Sokolov NYu, Khatkov IE.

**Abemaciclib in the real-world clinical practice of Adjuvant therapy for high-risk HR+/HER2- breast cancer: experience of Anchor centers in Moscow**

614 Sevostyanova TI, Semiglazova TYu, Novikov SN, Bryantseva ZhV, Akulova IA, Abdullaeva ShR, Ponasenko OI, Malygin AYu, Klimenko VV, Filatova LV, Kasparov BS, Orlova RV, Gluzman MI, Protasova AE, Kryukova NV, Pavlova EM, Dolgaleva MI, Zubareva EYu, Galin AP, Semiglazov VV, Krivorotko PV, Semiglazov VF, Gvozdarov SI, Belyaev AM.

**Study of the efficacy and safety of stereotactic radiation therapy in combination with trastuzumab emtansine immunoconjugate in patients with HER-2-positive oligometastatic breast cancer. Interim results**

623 Gluzman MI, Chistyakova EA, Orlova RV, Raskin GA.

**Heterogeneity of breast cancer and its clinical significance**

#### PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

632 Saribekyan EK, Zikiryakhodzhaev AD, Naidina KA.  
**Breast cancer Against the background of implants After previously performed Augmentation mammoplasty. Surgical Aspects**

Багдасарова Д.В., Леухина И.А., Коломейцева А.А., Кривобокова А.В., Корниецкая А.Л., Артёмова Е.В., Болотина Л.В., Герасимов А.Н., Феденко А.А. <b>Опыт применения алпелисиба в лечении больных гормоночувствительным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с PIK3CA-мутацией, в реальной клинической практике ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России</b>	<b>639</b>	Bagdasarova DV, Leukhina IA, Kolomeitseva AA, Krivobokova AV, Kornietskaya AL, Bolotina LV, Artemova EV, Gerasimov AN, Fedenko AA. <b>Experience of using alpelisib in the treatment of patients with hormone-sensitive metastatic breast cancer Associated with PIK3CA mutation in real clinical practice of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation</b>
Ткаченко Г.А., Каргальская И.Г., Обухова О.А., Кондратьева К.О., Шинкарев С.А. <b>Опыт проведения психологических групповых занятий в онлайн-формате с больными раком молочной железы</b>	<b>647</b>	Tkachenko GA, Kargalskaya IG, Obukhova OA, Kondrateva KO, Shinkarev SA. <b>Experienced in running online group psychological sessions for breast cancer patients</b>
<b>ЛЕКЦИЯ</b>		<b>LECTURE</b>
Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Михаськова Н.С., Кобышева М.С., Семиглазов В.В. <b>Особые гистологические типы рака молочной железы. Благоприятный прогноз</b>	<b>653</b>	Kudaibergenova AG, Semiglazova TYu, Ponasenko OI, Mikhaskova NS, Kobysheva MS, Semiglazov VV. <b>Special histological types of breast cancer. Favorable prognosis</b>
Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Михаськова Н.С., Кобышева М.С., Семиглазов В.В. <b>Особые гистологические типы рака молочной железы. Неблагоприятный прогноз</b>	<b>671</b>	Kudaibergenova AG, Semiglazova TYu, Ponasenko OI, Mikhaskova NS, Kobysheva MS, Semiglazov VV. <b>Special Histological Types of Breast Cancer. Unfavorable Prognosis</b>

**Приветственное слово  
члена-корреспондента РАН, профессора  
Семиглазова Владимира Федоровича**



*Уважаемые читатели!*

*Вашему вниманию предлагается третий выпуск журнала «Вопросы онкологии» за 2025 год, в котором представлены статьи, посвященные фундаментальным, экспериментальным и клиническим исследованиям диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ).*

*27 марта 2027 года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» исполнится 100 лет. Мы помним выдающиеся результаты усовершенствования хирургического лечения рака молочной железы, полученные ближайшим помощником Николая Николаевича Петрова — членом-корреспондентом РАМН Семеном Абрамовичем Холдиным. Кроме других локализаций опухолей (желудок, толстая кишка, меланома) он обосновал выполнение расширенной (подмышечно-грудинной) мастэктомии, названной позже «мастэктомия по Урбану–Холдину». В то время реальной альтернативы массивному хирургическому вмешательству еще не было. Однако были начаты многочисленные клинические испытания системного лечения (гормонотерапия, химиотерапия). Уже через несколько десятилетий отмечен заметный прогресс, связанный с неоадъювантной и адъювантной системной биологически направленной таргетной терапией. Планирование и выполнение лечения пациентов с РМЖ стало обосновываться не только стадией заболевания, но и его клинко-биологическими характеристиками. Было аргументировано существование различных биологических (иммуногистохимических) подтипов РМЖ: люминальный А и В, HER2-позитивный и трижды негативный. Проведение лечения на основе патогенетических характеристик заболевания позволило безопасно снизить объем хирургического вмешательства до органосохранной операции с минимальной хирургией подмышечной зоны, а иногда и отказаться от него.*

*В последние годы изучаются новые подходы к планированию современного лечения РМЖ, которые дополняются неоадъювантной иммунотерапией. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые Ночи 2024» стал важным событием по своему масштабу и значимости в отечественной онкологии. В рамках консенсуса ведущими специалистами были обсуждены актуальные и неоднозначные вопросы по лечению раннего и метастатического рака молочной железы.*

*Приглашаю принять участие в Санкт-Петербургском международном консенсусе по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые Ночи 2025», который будет проходить 5 июля 2025 года. Глубоко убежден, что большой опыт практической и научной деятельности наших экспертов будет полезен врачам в принятии решений в их ежедневной клинической практике. Итоги обсуждения и голосования будут традиционно опубликованы в ближайших выпусках рецензируемого научно-практического издания «Вопросы онкологии».*





© И.С. Ляшенко, А.С. Гончарова, А.А. Шульга, Д.В. Ходакова,  
И.В. Головинов, А.В. Галина, С.В. Гурова, Ю.С. Шатова, Л.Ю. Владимирова

**Создание модели тройного негативного рака молочной железы  
с использованием фрагментов опухолей, полученных от пациентов,  
и изучение ее ответа на воздействие химиотерапевтическими препаратами**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Inna S. Lyashenko, Anna S. Goncharova, Anna A. Shulga, Darya V. Khodakova, Igor V. Golovinov,  
Anastasia V. Galina, Sofia V. Gurova, Yuliana S. Shatova, Lyubov Yu. Vladimirova

**Development of a Triple-Negative Breast Cancer Model Using  
Patient-Derived Tumor Fragments and Study of its Response to Exposure  
to Chemotherapeutic Agents**

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don,  
the Russian Federation

**Введение.** Самым агрессивным и сложным для терапии подтипом РМЖ является тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), что подчеркивает необходимость поиска и разработки новых лекарственных препаратов. Для тестирования эффективности препаратов в качестве модельных систем все чаще используют модели ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDX модели), так как они лучше воспроизводят характеристики человеческих опухолей и их ответ на действие терапии, чем другие типы моделей.

**Цель.** Создать PDX модель ТНРМЖ и охарактеризовать ее чувствительность к некоторым химиотерапевтическим препаратам для лечения ТНРМЖ, а именно доцетакселу, паклитакселу и цисплатину.

**Материалы и методы.** Образцы ТНРМЖ были получены от 10 пациентов и имплантированы подкожно иммунодефицитным мышам. Для гистологического исследования выполняли окрашивание гематоксилином и эозином, для иммуногистохимического исследования выполняли окрашивание с использованием антител к рецептору эстрадиола, рецептору прогестерона, рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа. Анализ чувствительности PDX модели ТНРМЖ к препаратам выполняли на 3-ей генерации PDX: группе 1 вводили паклитаксел (5 мг/кг), группе 2 — доцетаксел (1 мг/кг), группе 3 — цисплатин (5 мг/кг), группе 4 (контроль) — физиологический раствор ( $n = 7$  для каждой группы). Замеры опухолевых узлов осуществляли дважды в неделю. Полученные данные анализировали при помощи программы STATISTICA 10.0, данные представлены в виде среднего  $\pm$  ошибка среднего.

**Результаты.** В 3 случаях из 10 (30 %) произошло приживание опухолевого материала у иммунодефицитных мышей, однако только одна модель PDX продемонстрировала устойчивый рост в результате последовательных ксенотрансплантаций. Установлено, что полученная модель PDX воспроизводит гистотип и характер экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и рецептора HER2 донорской опухоли. При воздействии доцетакселом, паклитакселом и цисплатином объемы опухолевых узлов составили  $290,1 \pm 22,3 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ),  $314,3 \pm 20,0 \text{ мм}^3$  и

**Introduction.** find that triple-negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive and difficult-to-treat subtype of breast cancer (BC), highlighting the need for the discovery and development of new drugs. Patient-derived xenograft (PDX) models are increasingly being used as model systems to test drug efficacy, as they mimic the characteristics of human tumors and their response to therapy better than other types of models.

**Aim.** To establish a PDX model of TNBC and characterize its sensitivity to several chemotherapeutic drugs used to treat TNBC, namely docetaxel, paclitaxel and cisplatin.

**Materials and Methods.** TNBC samples were obtained from 10 patients and implanted subcutaneously in immunodeficient mice. Histological examination was performed using hematoxylin and eosin staining and immunohistochemistry using antibodies against estradiol receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor type 2. Analysis of drug sensitivity of the PDX model of TNBC was performed using the 3rd generation PDX: group 1 received paclitaxel (5 mg/kg), group 2 - docetaxel (1 mg/kg), group 3 - cisplatin (5 mg/kg), group 4 (control) - saline ( $n = 7$  for each group). Tumor nodes were measured twice a week. The data obtained were analyzed using the STATISTICA 10.0 program; the data are presented as the mean  $\pm$  error of the mean.

**Results.** In 3 out of 10 (30 %) cases, tumor material engraftment occurred in immunodeficient mice, but only one PDX model showed stable growth as a result of successive xenotransplantations. The resulting PDX model was found to reproduce the histotype and expression pattern of estrogen receptors, progesterone receptor and HER2 receptor of the donor tumor. When exposed to docetaxel, paclitaxel and cisplatin, the tumor node volumes were  $290.1 \pm 22.3 \text{ mm}^3$  ( $p < 0.05$ ),  $314.3 \pm 20.0 \text{ mm}^3$  and  $212.3 \pm 19.2 \text{ mm}^3$ , respectively, which was significantly less than the control which was  $478.1 \pm 50.2 \text{ mm}^3$ .

212,3 ± 19,2 мм<sup>3</sup> соответственно, что было значимо меньше, чем в контроле, который составил 478,1 ± 50,2 мм<sup>3</sup>.

**Выводы.** Полученная PDX модель соответствует подтипу ТНРМЖ и характеризуется чувствительностью к доцетакселу, паклитакселу и цисплатину. Данную PDX модель можно рассматривать в качестве ценного инструмента для исследований эффективности новых терапевтических стратегий против ТНРМЖ.

**Ключевые слова:** РМЖ; PDX модель; доцетаксел; паклитаксел; цисплатин

**Для цитирования:** Ляшенко И.С., Гончарова А.С., Шульга А.А., Ходакова Д.В., Головинов И.В., Галина А.В., Гурова С.В., Шатова Ю.С., Владимиров Л.Ю. Создание модели тройного негативного рака молочной железы с использованием фрагментов опухолей, полученных от пациентов, и изучение ее ответа на воздействие химиотерапевтическими препаратами. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 447-455.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2266

✉ Контакты: Шульга Анна Александровна, slip.anka96@mail.ru

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения во всем мире и является основной причиной смерти от рака [1]. Для лечения подтипов РМЖ, экспрессирующих рецептор эстрогена (ER+), рецептор прогестерона (PR+) и рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2+), применяют гормональную и таргетную терапию. Для тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), характеризующегося значительным снижением или отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и рецептора HER2 (ER-, PR-, HER2-), использование гормональной и таргетной терапии, нацеленной на эти рецепторы, является неэффективным, в связи с чем ТНРМЖ сложнее поддается лечению, по сравнению с другими подтипами РМЖ [1, 2].

ТНРМЖ крайне агрессивен и ассоциирован с высоким риском метастазирования, рецидивов и развитием химиорезистентности, что подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических мишеней и разработки новых лекарственных препаратов [3, 4].

Решающее значение для получения надежных результатов исследований, посвященных разработке противоопухолевых препаратов, и корректной трансляции их в клиническую практику, имеет правильный выбор доклинических моделей. Основным препятствием в области разработки противоопухолевых препаратов является ограничение стандартных доклинических моделей, таких как иммортализованные клеточные линии и полученные из них аллографты или ксенографты, выражающееся в отсутствии способности воссоздавать специфические для пациента особенности опухолей [5]. Длительное культивирование иммортализованных клеточных линий в условиях *in vitro* приводит к потере

**Conclusion.** The resulting PDX model corresponds to the TNBC subtype and is characterized by sensitivity to docetaxel, paclitaxel and cisplatin. This PDX model can be considered a valuable tool for research into the efficacy of new therapeutic strategies against TNBC.

**Keywords:** breast cancer; PDX model; docetaxel; paclitaxel; cisplatin

**For Citation:** Inna S. Lyashenko, Anna S. Goncharova, Anna A. Shulga, Darya V. Khodakova, Igor V. Golovinov, Anastasia V. Galina, Sofia V. Gurova, Yuliana S. Shatova, Lyubov Yu. Vladimirova. Development of a triple-negative breast cancer model using patient-derived tumor fragments and study of its response to exposure to chemotherapeutic agents. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 447-455. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2266

определенных клеточных популяций из-за адаптации к росту на пластике и, соответственно, изменению некоторых биологических характеристик [5, 6].

Модели, полученные с использованием клеточных линий, недостаточно точно воспроизводят гетерогенность опухоли человека, неточно отражают реакцию пациентов на лечение и дают недостаточно надежный прогноз относительно эффективности противоопухолевых препаратов в доклинических исследованиях [6]. Для преодоления этих ограничений были разработаны ксенотрансплантаты, полученные путем прямой имплантации свежих образцов опухолевой ткани от пациентов иммунодефицитным мышам. Было обнаружено, что ксенотрансплантаты, полученные от пациентов, или, как их еще называют PDX-модели (patient-derived xenograft), довольно точно воспроизводят характер ответа опухолей пациентов на терапевтические агенты [7, 8]. Несмотря на то, что в PDX-моделях после нескольких пассажей человеческий стромальный компонент опухоли заменяется на мышиную строму, геномные профили опухолей остаются стабильными [9]. Это позволяет рассматривать PDX как доклинические модельные системы, которые достаточно точно воспроизводят биологию опухолей человека, что облегчает трансляцию результатов доклинических исследований в клиническую практику [9, 10]. В связи с этим важное значение имеет создание PDX моделей для дальнейшего их использования в качестве исследовательской платформы как при тестировании новых противоопухолевых препаратов, так и для изучения фундаментальных аспектов канцерогенеза. Цель данного исследования — создать PDX модель ТНРМЖ и охарактеризовать ее чувствительность к некоторым химиотерапевтическим препаратам для лечения ТНРМЖ, а именно доцетакселу, паклитакселу и цисплатину.

## Материалы и методы

Образцы ТНРМЖ были получены от 10 пациенток, обратившихся в отделение опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. От всех пациенток было получено письменное информированное согласие на передачу биологического материала.

В работе использовали 64 иммунодефицитных мыши линии Balb/c Nude (самки, возраст — 5–6 нед.). Мышей содержали в SPF-блоке вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в ИВК-системе в помещении с контролируемыми параметрами воздуха (влажность — 50–65 %, температура — 21–27 °C), стерилизованные автоклавированием корм и вода предоставлялись *ad libitum*. Все экспериментальные работы и процедуры выполняли с соблюдением этических принципов, установленных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Для создания PDX моделей ТНРМЖ опухолевые образцы, полученные от пациентов, доставляли в SPF-виварий в специальной транспортной среде, состоящей из DMEM и 10 % FBS. Затем образцы разделяли на более мелкие фрагменты размером примерно  $2 \times 2 \times 1$  мм. Предварительно наркотизированным мышам имплантировали гетеротопически (подкожно в правый бок) по одному такому фрагменту для получения 1-ой генерации PDX. Далее выполняли последовательную ксенотрансплантацию для получения ксенотрансплантатов 2-го и 3-го пассажа.

Для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования фрагменты опухолей фиксировали в 10 % формалине в течение 24 ч., затем осуществляли проводку согласно стандартному протоколу и заключали в парафиновый блок, затем делали срезы, которые в дальнейшем подвергали депарафинизации и окрашиванию. Для гистологического исследования проводили окрашивание гематоксилином и эозином. Для ИГХ исследования окрашивание выполняли с использованием следующих антител: ER (клон SP1), Cell Marque разведение 1:100; PR (клон SP2), DBS разведение 1:100; HER2/neu (клон 4B5), Ventana Roche RTU. Экспрессию ER и PR определяли по окрашиванию ядер, при оценке Her2/neu анализировали полное или частичное мембранное окрашивание.

Анализ чувствительности PDX модели ТНРМЖ к препаратам выполняли на 3-ей генерации PDX. Для создания 3-й генерации PDX ТНРМЖ мышам подкожно имплантировали опухолевые фрагменты 2-ой генерации PDX

ТНРМЖ. По достижению опухолевыми узлами размеров 70–100 мм<sup>3</sup> мыши были разделены на 4 группы ( $n = 7$  для каждой группы): группе 1 вводили паклитаксел в дозе 5 мг/кг, группе 2 вводили доцетаксел в дозе 1 мг/кг, группе 3 вводили цисплатин в дозе 5 мг/кг, группе 4 (контрольная группа) вводили физиологический раствор в объеме 200 мкл. Все препараты вводили животным интраперитонеально дважды в неделю в течение трех недель. После последнего введения препаратов наблюдения за животными и замеры опухолевых узлов выполняли в течение еще одной недели.

Замеры опухолевых узлов осуществляли дважды в неделю при помощи штангенциркуля. Определение объемов опухолевых узлов определяли по формуле:  $V = LW^2/2$ , где  $L$  и  $W$  — линейные размеры опухолей. Полученные данные анализировали при помощи программы STATISTICA 10.0, данные представлены в виде среднего  $\pm$  ошибка среднего.

## Результаты

Для данного исследования образцы опухолей были получены от пациенток с ТНРМЖ, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в ходе выполнения биопсии и при выполнении хирургического этапа лечения и имплантированы в течение 30 мин. после получения образца. Для каждой ксенотрансплантации опухолевого материала, полученного от одной пациентки, использовали группу из трех иммунодефицитных мышей. Для четвертой процедуры ксенотрансплантации использовали шесть иммунодефицитных мышей ( $n = 3$  для имплантации биопсийных образцов и  $n = 3$  имплантации хирургических образцов). Характеристики пациенток и оценка результатов ксенотрансплантации опухолевого материала приведены в таблице.

Средний возраст пациенток-доноров образцов ТНРМЖ составил 60,2 (от 39 до 80 лет). У 50 % (5 из 10) больных были обнаружены метастазы в лимфатических узлах, при этом больных с отдаленным метастазированием в группе пациенток-доноров опухолевого материала не было. Все образцы для выполнения ксенотрансплантаций были получены из тканей первичных опухолей, ткань из метастазов не использовали в данной работе. У 30 % (3 из 10) больных опухоль была локализована в левой молочной железе, у 70 % (7 из 10) доноров — в правой молочной железе. Гистологически опухоли были определены как инвазивные карциномы неспецифического типа, при этом 30 % (3 из 10) были представлены умереннодифференцированными формами опухоли и 70 % (7 из 10) были низкодифференцированными. При ксенотрансплантации образцов

**Таблица. Клинические характеристики пациенток с ТНРМЖ и оценка результатов ксенотрансплантации опухолевого материала при создании PDX модели ТНРМЖ**

№ пациента	Возраст	Способ получения образца	Локализация опухоли	Стадия TNM	Гистология	Результаты имплантаций (кол-во успешных имплантаций/ общее кол-во имплантаций)
1	61	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N0M0	Инвазивная дольковая карцинома G3	0/3
2	67	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3, с умеренной лимфоидной инфильтрацией	0/3
3	80	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3, с инвазией в лимфатические сосуды	1/3
4	71	Биопсия и хирургический этап лечения	Рак правой молочной железы	T4N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3	1/3 (для биопсийного образца) 2/3 (для хирургического образца)
5	39	биопсия	Рак левой молочной железы	T4N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3, с фиброзом стромы очаговой лимфоидной инфильтрацией	0/3
6	61	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N0M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3, с десмоплазией стромы	0/3
7	51	биопсия	Рак правой молочной железы	T1N0M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G2	0/3
8	73	биопсия	Рак левой молочной железы	T2N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3 с участками гиалиноза стромы	0/3
9	50	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N0M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G2	1/3
10	49	биопсия	Рак левой молочной железы	T2N0M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G2	0/3

**Table. Clinical characteristics of patients with TNBC and evaluation of the results of tumor material xenotransplantation when creating a PDX model of TNBC**

Patient No.	Age	Method of obtaining sample	Tumor localization	TNM stage	Histology	Results of implantations (number of successful implantations/ total number of implantations)
1	61	biopsy	Cancer of the right breast	T2N0M0	Invasive lobular carcinoma G3	0/3
2	67	biopsy	Cancer of the right breast	T2N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3, with moderate lymphoid infiltration	0/3
3	80	biopsy	Cancer of the right breast	T2N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3, with invasion of lymphatic vessels	1/3
4	71	Biopsy and surgical stage of treatment	Cancer of the right breast	T4N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3	1/3 (for biopsy sample) 2/3 (for surgical specimen)
5	39	biopsy	Cancer of the left breast	T4N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3, with stromal fibrosis and focal lymphoid infiltration	0/3
6	61	biopsy	Cancer of the right breast	T2N0M0	Invasive carcinoma of no special type G3, with stromal desmoplasia	0/3
7	51	biopsy	Cancer of the right breast	T1N0M0	Invasive carcinoma of no special type G2	0/3
8	73	biopsy	Cancer of the left breast	T2N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3 with areas of stromal hyalinosis	0/3
9	50	biopsy	Cancer of the right breast	T2N0M0	Invasive carcinoma of no special type G2	1/3
10	49	biopsy	Cancer of the left breast	T2N0M0	Invasive carcinoma of no special type G2	0/3

опухолей, полученных от больных с ТНРМЖ, в 30 % случаев (3 из 10) произошло приживление опухолевого материала и образование опухолевых узлов у иммунодефицитных мышей. Однако далее выполненная последовательная ксенотрансплантация позволила показать, что только один из трех PDX продемонстрировал способность к устойчивому росту при создании последовательных генераций PDX.

Гистологическое и ИГХ исследования показали, что полученный PDX воспроизводит гистотип донорской опухоли (рис. 1). Опухоль пациентки гистологически была определена как карцинома G3 с инвазивным ростом, солидного, местами железистоподобного строения, опухолевый образец, полученный от PDX

модели, воспроизводил гистотип донорской опухоли и также соответствовал карциноме G3. Кроме того, PDX воспроизводит характер экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и рецептора HER2 (ER-, PR-, HER2-), т. е. как и первичная опухоль, представляет собой ТНРМЖ (рис. 1).

Для дальнейшего использования полученной модели в трансляционных исследованиях крайне важно понимание, является ли данная модель чувствительной или резистентной к химиотерапевтическим препаратам. В связи с этим было выполнено исследование динамики роста опухолевых узлов PDX модели ТНРМЖ при воздействии препаратами доцетаксел, паклитаксел и цисплатин (рис. 2).

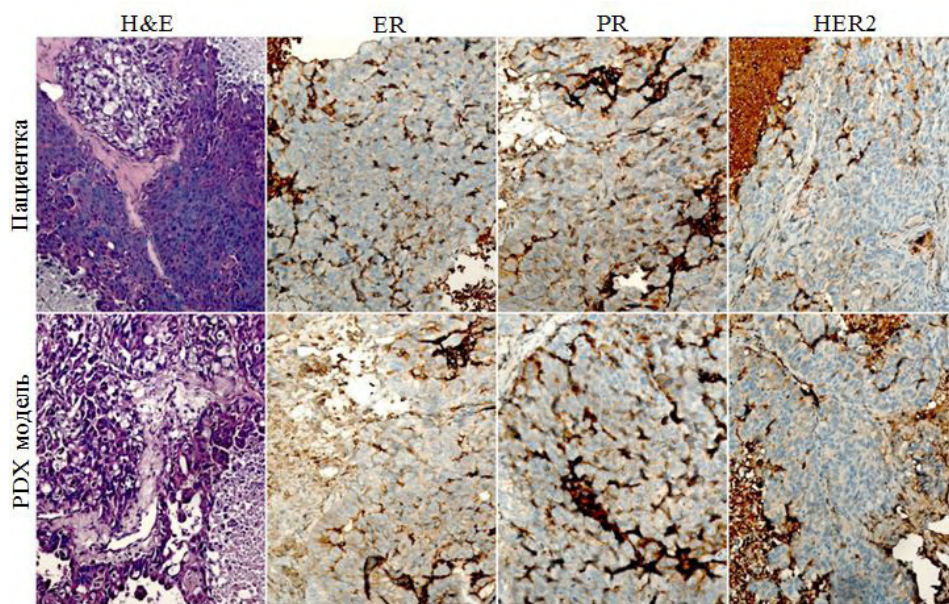


Рис. 1. Гистологические и ИГХ препараты пациентки с ТНРМЖ и соответствующего ей PDX-ТНРМЖ (3-я генерация)

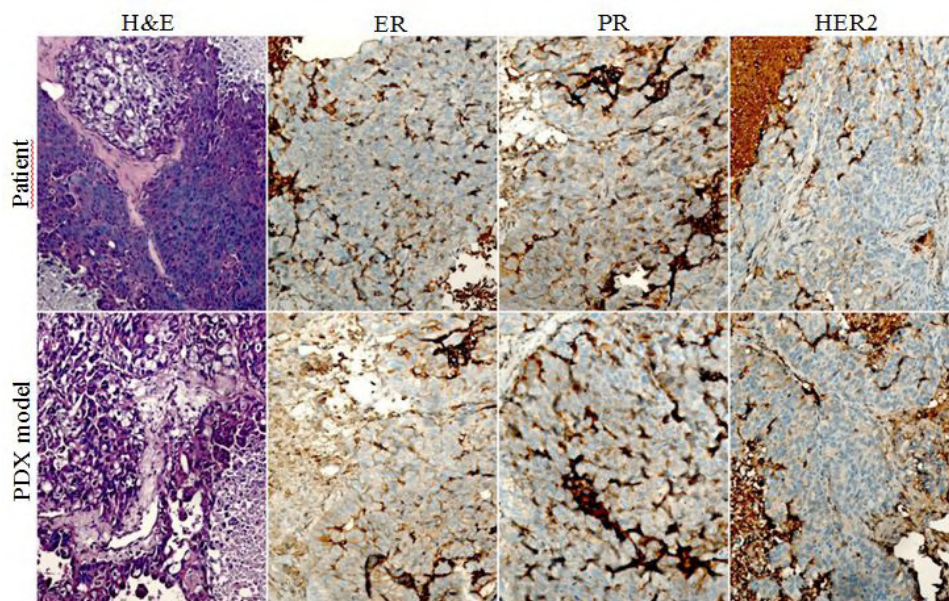


Fig. 1. Histological and IHC preparations of a patient with TNBC and the corresponding PDX-TNBC (3rd generation)

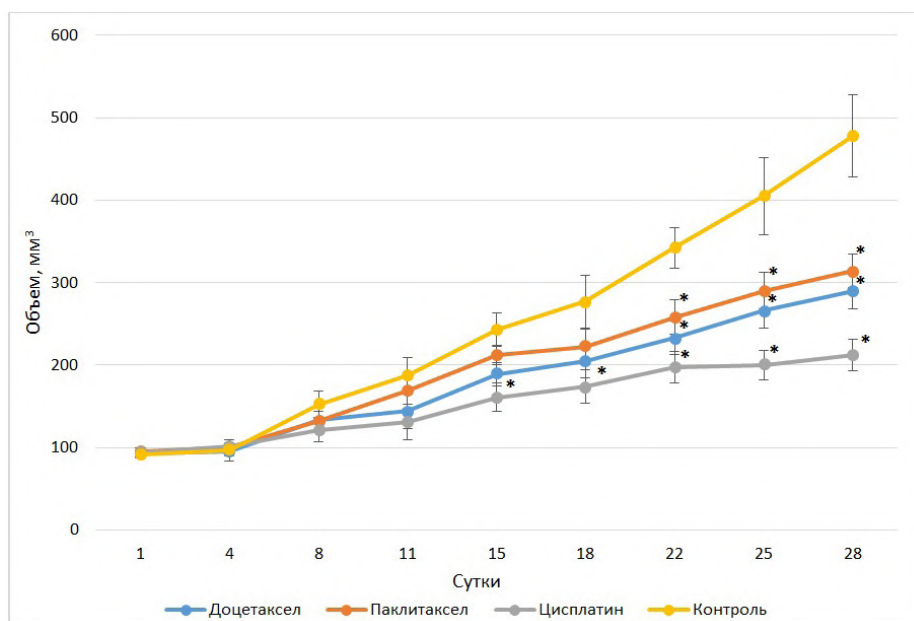


Рис. 2. Динамика роста опухолевых узлов PDX-ТНРМЖ при воздействии препаратами доцетаксел, паклитаксел и цисплатин

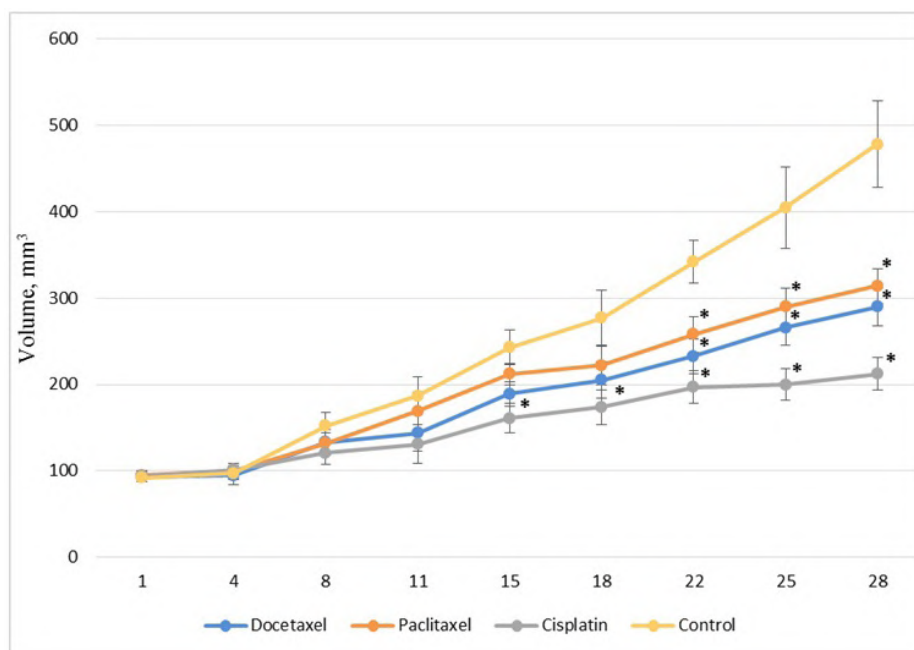


Fig. 2. Dynamics of tumor node growth in PDX-TNBC under the influence of docetaxel, paclitaxel and cisplatin

На момент окончания эксперимента наибольшее среднее значение объемов опухолевых узлов соответствовало контрольной группе —  $478,1 \pm 50,2 \text{ мм}^3$ . В группе с введением доцетаксела среднее значение опухолевых узлов было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, что составило  $290,1 \pm 22,3 \text{ мм}^3$  ( $p < 0,05$ ), в группе с введением паклитаксела средний объем опухолей составил  $314,3 \pm 20,0 \text{ мм}^3$ , что было также значимо меньше значений контрольной группы ( $p < 0,05$ ). В группе с введением цисплатина среднее значение составило  $212,3 \pm 19,2 \text{ мм}^3$ , что было также значимо меньше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимо более низкие значения объемов опухолевых узлов в группах с введением доцетаксела, паклитаксела и цисплатина, в сравнении с объемами опухолевых узлов контрольной группы позволяет охарактеризовать данную PDX модель как чувствительную к этим препаратам.

### Обсуждение

Известно, что PDX модели способны более точно воспроизводить биологические характеристики человеческих опухолей, по сравнению с другими модельными системами [11, 12].

В связи с этим PDX модели принято рассматривать в качестве наиболее предпочтительных экспериментальных объектов для доклинического тестирования лекарственных препаратов. Учитывая эти факты, нами были выполнены работы по созданию PDX моделей для трансляционных исследований. Известно, что для генерации PDX моделей используют фрагменты опухолей пациентов, полученные как в ходе хирургического этапа лечения, так и биопсийные образцы [13]. В данном исследовании для ксенотрансплантации использовали в основном биопсийные образцы. Этот выбор продиктован тем, что при ТНPMЖ в качестве первого этапа лечения рекомендована неоадьювантная химиотерапия, вследствие чего ожидается снижение потенциала к росту опухолевых клеток и биологический материал, полученный для ксенотрансплантации в ходе следующего после химиотерапии хирургического этапа лечения, вероятнее всего, не будет способен к формированию и активному росту опухоли у животных-реципиентов. Однако в одной из 10 процедур была выполнена ксенотрансплантация (№ 4) как биопсийного образца, так и ткани, полученной в ходе операции вследствие отказа пациентки от неоадьювантной химиотерапии. Согласно полученным нами результатам, эффективность ксенотрансплантации составила 30 % (3/10), что в целом сопоставимо с показателями, полученными другими научными коллективами. Данные, полученные в работе А. Katsiampoura и соавт. (2017), показали, что для биопсийных образцов эффективность приживления составила 30 % [14]. М.С. Hernandez и соавт. (2019) продемонстрировали, что эффективность приживления биопсийных и хирургических образцов составила 14 % и 73 % соответственно [15]. В публикации К.Р. Guillen и соавт. (2022), демонстрирующей опыт работы по созданию коллекции PDX PMЖ, было показано, что результативность приживления ТНPMЖ составила 58 % для первичных опухолей и 85 % для метастазов, при этом ткань для ксенотрансплантации была представлена хирургическими образцами, а показатель приживления образцов из биопсии первичных опухолей ТНPMЖ составил 29 % [16].

Учитывая тот факт, что любая модельная система характеризуется широким перечнем биологических аспектов, которые могут демонстрировать как сходство, так и различия с реальными человеческими опухолями, необходимо подтверждение того, что сгенерированная модель воспроизводит основные клинические характеристики опухоли. Для этого нами было выполнено гистологическое и ИГХ исследования, которые подтвердили, что данная модель сохранила клинически значимые характеристики

исходной донорской опухоли, а именно гистотип и отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и рецептора HER2 (ER-, PR-, HER2-), т. е. соответствует подтипу ТНPMЖ.

Для трансляционной медицины приоритетное значение имеет правильный выбор модельного объекта. Проверка опухолевой модели на чувствительность или резистентность к химиопрепаратам является одним из важнейших критериев, характеризующих PDX модель и определяющих варианты ее использования. В связи с этим мышей с PDX ТНPMЖ подвергли воздействию препаратов доцетаксел, паклитаксел и цисплатин, во всех трех группах отмечали статистически значимо более низкие значения объемов опухолевых узлов, по сравнению с контролем, что позволяет охарактеризовать полученную нами модель PDX ТНPMЖ как чувствительную к этим препаратам.

Предварительная оценка чувствительности PDX к известным препаратам позволяет получить обоснование выбора той или иной модели для дальнейших исследований. Кроме того, характер ответа модели на терапию, позволяющий охарактеризовать ее как чувствительную или резистентную, и последующий анализ данных может стать ключом к пониманию, какие именно механизмы делают опухоль толерантной или устойчивой к препаратам, что может иметь крайне важное значение для разработки новых стратегий терапии.

### Заключение

В ходе данной работы нами была получена PDX модель ТНPMЖ, сохраняющая основные клинические характеристики исходной донорской опухоли, а именно гистотип и отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2. Тестирование на восприимчивость к химиопрепаратам показало, что полученную модель PDX ТНPMЖ можно оценить, как чувствительную к доцетакселу, паклитакселу и цисплатину. Способность PDX моделей воспроизводить особенности человеческих опухолей позволяет рассматривать их как важный инструмент для исследований эффективности препаратов, для лучшего понимания биологии опухолей, а также использовать PDX в качестве платформы для реализации персонализированных подходов к лечению пациентов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Funding**

The work was performed without external funding.

**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». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 19/123 от 03.08.2021 г.).

**Compliance with the rules of bioethics**

The ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes. ETS 123. The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health (Protocol No. 19/123 of 03.08.2021).

**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 equally to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting, editing, checking and approval of the text.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Matossian M.D., Giardina A.A., Wright M.K., et al. Patient-derived xenografts as an innovative surrogate tumor model for the investigation of health disparities in triple negative breast cancer. *Women's Health Reports*. 2020; 1(1): 383-392. URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1089/whr.2020.0037>.
- Derakhshan F., Reis-Filho J.S. Pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2022; 17(1): 181-204.-DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238.
- Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(3): 217-226.-DOI: 10.1056/NEJMoa2202809.
- Powell R.T., Rinkenbaugh A.L., Guo L., et al. Targeting neddylation and sumoylation in chemoresistant triple negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2024; 10(1): 37.-DOI: 10.1038/s41523-024-00644-4.
- Lee M.W., Miljanic M., Triplett T., et al. Current methods in translational cancer research. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2021; 40: 7-30.-DOI: 10.1007/s10555-020-09931-5
- Zeng M., Ruan Z., Tang J., et al. Generation, evolution, interfering factors, applications, and challenges of patient-derived xenograft models in immunodeficient mice. *Cancer Cell International*. 2023; 23(1): 120.-DOI: 10.1186/s12935-023-02953-3.
- Roy S., Whitehead T.D., Li S., et al. Co-clinical FDG-PET radiomic signature in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2022; 49(2): 550-562.-DOI: 10.1007/s00259-021-05489-8.
- Vaklavas C., Matsen C.B., Chu Z., et al. TOWARDS study: Patient-derived xenograft engraftment predicts poor survival in patients with newly diagnosed triple-negative breast cancer. *JCO Precision Oncology*. 2024; 8: e2300724.-DOI: 10.1200/PO.23.00724.
- Matossian M.D., Burks H.E., Bowles A.C., et al. A novel patient-derived xenograft model for claudin-low triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 169(2): 381-390.-DOI: 10.1007/s10549-018-4685-2.
- Ляшенко И.С., Романова М.В., Гончарова А.С., et al. Сравнительная характеристика ортотопической и гетеротопической моделей in vivo рака молочной железы человека. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024; 5(1): 25-33.-DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-3. [Lyashenko I.S., Romanova M.V., Goncharova A.S., et al. Evaluation of engraftment and growth dynamics of orthotopic and heterotopic in vivo models of human breast cancer. *South Russian Journal of Cancer = Yuzhno-Rossiyskij onkologicheskij zhurnal*. 2024; 5(1): 25-33.-DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-3 (in Rus)].
- Na D., Moon H.G. Patient-derived xenograft models in breast cancer research. *Translational Research in Breast Cancer*. 2021; 1187: 283-301. -DOI: 10.1007/978-981-32-9620-6\_14.
- Кит О.И., Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р., et al. Ксеногенные модели рака молочной железы человека в экспериментальных исследованиях. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 6: 184-184. [Kit O.I., Vaschenko L.N., Dashkova I.R., et al. Xenogenic models of human breast cancer in experimental studies. *Modern Problems of Science and Education = Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2019; 6: 184-184. (in Rus)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29229>.
- Idrisova K.F., Simon H.U., Gomzikova M.O. Role of patient-derived models of cancer in translational oncology. *Cancers*. 2022; 15(1): 139.-DOI: 10.3390/cancers15010139.
- Katsiampoura A., Raghav K., Jiang Z.Q., et al. Modeling of patient-derived xenografts in colorectal cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2017; 16(7): 1435-1442.-DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0721.
- Hernandez M.C., Bergquist J.R., Leiting J.L., et al. Patient-derived xenografts can be reliably generated from patient clinical biopsy specimens. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019; 23: 818-824.-DOI: 10.1007/s11605-019-04109-z.
- Guillen K.P., Fujita M., Butterfield A.J., et al. A human breast cancer-derived xenograft and organoid platform for drug discovery and precision oncology. *Nature Cancer*. 2022; 3(2): 232-250.-DOI: 10.1038/s43018-022-00337-6.

Поступила в редакцию / Received / 06.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

**Сведения об авторах / Author Information / ORCID**

Инна Сергеевна Ляшенко / Inna S. Lyashenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-9550>, SPIN: 5074-2896, AuthorID: 1165761.

Анна Сергеевна Гончарова / Anna S. Goncharova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139.

Анна Александровна Шульга / Anna A. Shulga / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451.

Дарья Владиславовна Ходакова / Darya V. Khodakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056.

Игорь Викторович Головинов / Igor V. Golovinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, eLibrary SPIN: 6159-5123.

Анастасия Владимировна Галина / Anastasia V. Galina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, eLibrary SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594.

Софья Валерьевна Гурова / Sofia V. Gurova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, eLibrary SPIN: 5413-6901.

Юлиана Сергеевна Шатова / Yuliana S. Shatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573, AuthorID: 294376.

Любовь Юрьевна Владимирова / Lyubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, eLibrary SPIN: 4857-6202, Scopus Author ID: 7004401163, Researcher ID (WOS): U-8132-2019.





© Е.А.А. Абдо<sup>1</sup>, Н.А. Фалалеева<sup>2,3</sup>, Л.Ю. Гривцова<sup>2</sup>, А.Б. Галицына<sup>2,3</sup>,  
 А.С. Белохвостова<sup>2,3</sup>, А.А. Софийчук<sup>2</sup>, С.А. Иванов<sup>2</sup>, А.Д. Каприн<sup>1,2</sup>

## Влияние циркулирующих опухолевых клеток на прогноз у пациенток с ранним раком молочной железы

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация  
<sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
<sup>3</sup>Обнинский институт атомной энергетики — филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация

© Eman A.A. Abdo<sup>1</sup>, Natalia A. Falaleeva<sup>2,3</sup>, Luydmila Yu. Grivtsova<sup>2</sup>, Anastasia B. Galitsyna<sup>2,3</sup>,  
 Anna S. Belokhvostova<sup>2,3</sup>, Aleksander A. Sofiochuk<sup>2</sup>, Sergey A. Ivanov<sup>2</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>1,2</sup>

## The Impact of Circulating Tumor Cells on the Prognosis of Patients with Early Breast Cancer

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation  
<sup>2</sup>A.Tsyb Medical Radiological Research Center (MRRC) — the branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation  
<sup>3</sup>Obninsk Institute of Atomic Energy — the branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research Nuclear University "MEPhI", Obninsk, the Russian Federation

**Введение.** Выявление циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) коррелирует с плохим прогнозом при метастатическом раке молочной железы (РМЖ), однако данных, доказывающих безусловную прогностическую ценность обнаружения ЦОК, их порогового уровня, фенотипических характеристик у пациенток с установленными ранними стадиями РМЖ недостаточно.

**Цель.** Изучение влияния ЦОК на течение раннего РМЖ с учетом их уровня и качественного состава с использованием метода проточной цитометрии в соответствии с оригинальной методикой МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

**Материалы и методы.** В исследование включено 79 пациенток с ранним РМЖ. Средний возраст пациенток составил 50 лет. Медиана наблюдения — 43,3 мес. У половины пациенток было установлено вовлечение регионарных лимфатических узлов (53,2 %). Наиболее частым биологическим подтипом опухоли был тройной негативный (32,9 %). Всем пациенткам до начала терапии была проведена оценка ЦОК методом многопараметровой проточной цитометрии по оригинальной методике МРНЦ им. А.Ф. Цыба, оценивалось количество ЦОК, их иммунофенотипические особенности на основании анализа экспрессии антигенов CAM5.2, BerEP4, HLA-DR и CD95. Всем пациенткам было проведено лечение согласно стадии и биологическому подтипу опухоли в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ.

**Результаты.** ЦОК в периферической крови выявлены у 43 пациенток (54,4 %), количество их варьировало в диапазоне от 2 до 98 клеток в 7,5 мл крови. Нами установлено, что пороговым значением, достоверно влияющим на прогноз при раннем РМЖ, является 5 ЦОК в 7,5 мл

**Introduction.** The detection of circulating tumor cells (CTCs) is associated with a poor prognosis in patients with metastatic breast cancer (BC). However, there is insufficient data to prove the prognostic value of CTC detection, their threshold level and phenotypic characteristics in patients with early-stage breast cancer (EBC).

**Aim.** To study the effect of CTC on the course of EBC, taking into account their level and qualitative composition using the flow cytometry method in accordance with the original methodology of the A. Tsyb MRRC.

**Materials and Methods.** The study involved 79 patients with EBC. The average age of the patients was 50 years. The median follow-up period was 43.3 months. Involvement of regional lymph nodes was found in half of the patients (53.2 %). The most common biological subtype of the tumor was triple negative (32.9 %). Before starting therapy, all patients underwent a CTC assessment using multiparameter flow cytometry according to the original methodology of the A. Tsyb MRRC. The number of CTCs and their immunophenotypic features were evaluated based on an analysis of the expression of CAM5.2, BerEP4, HLA-DR, and CD95 antigens. All patients were treated according to the stage and biological subtype of the tumor in accordance with the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Results.** CTCs in peripheral blood were detected in 43 patients (54.4 %), their number ranged from 2 to 98 cells in 7.5ml of blood. We have established that the threshold value that significantly affects the prognosis for EBC is 5 CTC in 7.5 ml of blood. The 3-year overall survival (OS) rate was

крови. Так, трехлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 63,2 % в группе с  $\geq 5$  ЦОК ( $n = 19$ ), в группе с  $< 5$  ЦОК — 95 % ( $n = 60$ ), ( $p < 0,001$ ); трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 47,4 % и 90 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Установлены особенности качественного состава ЦОК, ассоциированные с прогнозом. Прогностически неблагоприятной оказалась группа с иммунофенотипом ЦОК CAM5.2+BerEP4+, по сравнению с группой CAM5.2+BEREP4- трехлетняя ОВ — 80 % против 100 % ( $p = 0,008$ ); трехлетняя ВБП — 72,3 % против 100 % соответственно, ( $p = 0,012$ ).

**Выводы.** ЦОК при раннем раке выявляются в 54,4 % случаев и представляют собой иммунофенотипически гетерогенную по экспрессии панэпителиальных маркеров субпопуляцию опухолевых клеток, достоверно связанных с прогнозом раннего РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; циркулирующие опухолевые клетки; ранний рак

**Для цитирования:** Абдо Е.А.А., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю., Галицына А.Б., Белохвостова А.С., Софийчук А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Влияние циркулирующих опухолевых клеток на прогноз у пациенток с ранним раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 456-466.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2290

✉ Контакты: Галицына Анастасия Борисовна, galitsyna.anastaisha@gmail.com

## Введение

В настоящее время считается, что циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) играют важную роль в метастазировании всех злокачественных новообразований эпителиальной природы. ЦОК представляют собой клетки опухоли, которые отделились от первичной опухоли и свободно циркулируют в кровеносной системе, как в виде единичных клеток, так и в виде скоплений (кластер клеток, микрометастаз), закономерно, микрометастазы лучше выживают в кровотоке и обладают более высоким метастатическим потенциалом [1].

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) позволяет ЦОК адаптироваться к новым условиям в результате потери способности к межклеточной адгезии и приобретении свойств, позволяющих осуществить инвазию в органы и ткани [2]. Многочисленные исследования показывают, что присутствие ЦОК и/или их кластеров достоверно связано с худшими клиническими исходами [3].

Известно, что ЦОК характеризует значительная фенотипическая гетерогенность. Исследования показывают, что определенные иммунофенотипические свойства ЦОК, например, утрата экспрессии на мембране ЦОК антигенов CD95 и HLA-DR, могут являться независимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования у больных различными ЗНО [3-4]. Обнаружение ЦОК в крови может служить предиктором общей выживаемости и прогноза, однако сложность их выявления и анализа функциональной характеристики до сих пор являют-

ся сдерживающим фактором широкого клинического применения оценки ЦОК [5].

Результаты недавно опубликованных научных работ подчеркивают важность ЦОК для прогноза и, в ряде случаев, для принятия решения о выборе тактики лечения при раке молочной железы (РМЖ) [6-7]. Авторы показывают, что по количеству ЦОК возможно стратифицировать пациентов на группы риска раннего прогрессирования, а более низкий их уровень коррелирует с лучшими показателями общей выживаемости [8-9].

Так, исследования STI-CTC и CirCe 01 демонстрируют, что выбор тактики лечения в зависимости от уровня ЦОК может улучшить показатели выживаемости без прогрессирования, по сравнению со стандартными клиническими оценками у больных РМЖ [9, 10]. Ряд исследований, в т. ч. исследования DETECT, проводят оценку влияния различных фенотипов ЦОК на прогноз и, в последующем, на выбор терапии [10].

**Conclusion.** CTCs in EBC are detected in 54.4 % of cases and represent an immunophenotypically heterogeneous subpopulation of tumor cells with respect to the expression of pan-epithelial markers, which are significantly associated with the prognosis of EBC.

**Keywords:** breast cancer; circulating tumor cells; early cancer

**For Citation:** Eman A.A. Abdo, Natalia A. Falaleeva, Luydmila Yu. Grivtsova, Anastasia B. Galitsyna, Anna S. Belokhvostova, Aleksander A. Sofiochuk, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. The impact of circulating tumor cells on the prognosis of patients with early breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 456-466.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2290

ся сдерживающим фактором широкого клинического применения оценки ЦОК [5].

Обнаружение и количественное определение ЦОК в периферической крови приобретает все большее значение, однако чрезвычайно низкая концентрация ЦОК в крови (приблизительно 100-1000 клеток на литр) создает значительные технические трудности для их обнаружения, точного подсчета и качественной характеристики [5]. В настоящее время наиболее распространенными подходами к обнаружению ЦОК являются визуальная проточная цитометрия (Imaging flow cytometry, IFC) или обогащение клеток с последующим количественным анализом ПЦР. IFC сочетает преимущества традиционной про-

точной цитометрии и цифровой микроскопии, позволяя одновременно анализировать как морфологические характеристики клеток, так и экспрессию поверхностных маркеров [11]. Это значительно повышает точность идентификации ЦОК, снижая риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Одним из наиболее известных вариаций FCS, получивших одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), является Cell Search System. Эта система опирается на комбинацию морфологических критериев (размер, форма клетки) и специфических маркеров, таких как эпителиальные клеточные адгезионные молекулы (EpCAM), позволяя идентифицировать клетки, потенциально происходящие из эпителиальных тканей. Однако Cell Search System не является единственной доступной технологией FCS [12]. Существуют и другие системы, такие как CellTracks, TDI и CellTracksAnalyzer II, которые также демонстрируют высокую эффективность в обнаружении ЦОК, хотя и могут отличаться по своим техническим характеристикам и алгоритмам анализа [13-14]. Выбор оптимальной системы зависит от конкретных задач исследования и доступных ресурсов. В дополнение к FCS, значительные успехи достигнуты в области высокочувствительной проточной цитометрии (FCM). Разработка микрофлюидных систем FCM, например, системы Fishman-R, позволила существенно повысить эффективность обнаружения редких клеток, таких как ЦОК, за счет минимизации фонового шума и оптимизации обработки образцов. Кроме того, непрерывное совершенствование методов обогащения клеток, включая использование магнитной сепарации и флуоресцентно-активированной сортировки клеток (FACS), значительно увеличивает концентрацию ЦОК в анализируемом образце, что повышает чувствительность последующего анализа ПЦР [14]. Помимо совершенствования технологий, важный вклад в улучшение обнаружения ЦОК вносят исследования новых биомаркеров. К сожалению, специфических поверхностных маркеров, характерных только для ЦОК, не существует, поэтому используются, как правило, комбинации нескольких маркеров, потенциально положительных для ЦОК, и хотя бы одного отрицательного антигена (например, общелейкоцитарного антигена CD45), что позволяет повысить специфичность анализа и уменьшить количество ложноположительных результатов. Среди перспективных маркеров — рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и его фосфорилированная форма (pEGFR). Изменения в экспрессии этих маркеров могут отражать состояние онкологи-

ческого процесса и служить дополнительным критерием для идентификации ЦОК. Например, Ватанабе и соавт. в своих исследованиях использовали метод FCM Fishman-R в сочетании с анализом экспрессии EGFR для обнаружения ЦОК у пациентов с различными типами рака [15].

Перечисленные выше системы достаточно трудоемки, поэтому постоянно идет поиск оптимальных, менее дорогостоящих и не столь трудоемких методов оценки ЦОК. Одним из возможных решений может быть использование метода проточной цитометрии, как это продемонстрировано в работах зарубежных исследователей [16-17].

В данной работе проведено исследование прогностической значимости ЦОК, выявленных и охарактеризованных иммунофенотипически методом многопараметровой проточной цитометрии, по оригинальной методике, предложенной в МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Методикой предусмотрено выявление ЦОК среди лейкоцитов, выделенных из 7,5 мл крови. ЦОК выявляются по оценке экспрессии пан-цитокератинов (CAM5.2), панэпителиального антигена BEREPI4 (CD326) и отсутствию экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45 среди всех ядросодержащих, жизнеспособных клеток (syto 16+) образца [18].

## Материалы и методы

В исследование включено 79 пациенток с морфологически/иммуногистохимически верифицированным диагнозом РМЖ. У всех пациенток была установлена ранняя форма заболевания (I-III стадии). Средний возраст составил 50 лет. Медиана наблюдения — 43,3 мес. У половины пациенток было установлено вовлечение в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов (53,2 %). Самым распространенным биологическим подтипом опухоли был тройной негативный подтип (32,9 %) (табл. 1).

Всем пациентам перед началом лечения проводилось определение циркулирующих опухолевых клеток методом многопараметровой проточной цитометрии с последующей оценкой их иммунологического фенотипа. Затем пациентки проходили лечение в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ в зависимости от распространенности процесса и биологического типа опухоли.

Оценка количества и характеристик циркулирующих опухолевых клеток проводилась методом проточной цитометрии с применением оригинальной методики Центра [18].

Таблица 1. Характеристика пациенток

Критерий	n пациенток	%
Возраст, лет	33-77	
Среднее, лет	50	
Медиана наблюдения, мес.	8,8-1454,5	
Медиана	43	
Стадия		
1A	17	21,5
1B	5	6,3
2A	27	34,2
2B	11	13,9
3A	9	11,4
3B	4	5,1
3C	6	7,6
Стадия первичной опухоли (по TNM)		
T1	29	36,7
T2	39	49,3
T3	6	7,6
T4	5	6,4
Поражение лимфатических узлов		
N0	42	53,2
N1	22	27,8
N2	9	11,4
N3	6	7,6
Биологический тип		
Люминальный A	19	24,1
Люминальный B HER2-отрицательный	14	17,7
Люминальный B HER2-положительный	13	16,5
HER2-сверхэкспрессирующий тип	7	8,8
Трижды негативный	26	32,9

Table 1. Characteristics of the patients

Criteria	n of patients	%
Age. years	33-77	
Average. years	50	
Median follow-up, months	8.8-1454.5	
Median follow-up	43	
Stage		
1A	17	21.5
1B	5	6.3
2A	27	34.2
2B	11	13.9
3A	9	11.4
3B	4	5.1
3C	6	7.6
Tumor stage (TNM)		
T1	29	36.7
T2	39	49.3
T3	6	7.6
T4	5	6.4
Lymph nodules involvement		
N0	42	53.2
N1	22	27.8
N2	9	11.4
N3	6	7.6
Biological type		
Luminal A	19	24.1
Luminal B HER2-negative	14	17.7
Luminal B HER2-positive	13	16.5
Her2-Enriched	7	8.8
Triple negative	26	32.9

Для проведения исследования у пациентки из периферической вены забиралось 8 мл крови, из этой пробирки отбиралась аликвота 0,5 мл для подсчета лейкоцитарной формулы. 7,5 мл периферической крови брали для иммунологического исследования. На первом эта-

пе проводили выделение лейкоцитов из всего объема путем осаждения клеточного осадка центрифугированием при 300 g и дальнейшим лизированием эритроцитов (стандартная манипуляция лизиса эритроцитов с применением готового лизирующего раствора,

BDFACSLysingSolution.). Весь полученный клеточный объем делили на 2 пробы. Первая проба — опытный образец, который инкубировали с моноклональными антителами к исследуемым антигенам, панэпителиальным маркерам (CAM5.2 — цитокератины CD326 (EPCAM или BerEP4) — мембранный эпителиальный антиген) и общелейкоцитарному антигену CD45 и нуклеотропному красителю — syto16, а также антитела для выявления экспрессии на клетках антигена CD133 (маркер, ассоциированный с фенотипом стволовых опухолевых клеток), молекулы HLA-DR (молекула главного комплекса гистосовместимости II класса) и антигена CD95 — Fas-рецептор (англ. — *Fasreceptor*, сокр. — FasR), также известный как апоптозный антиген 1 (APO-1 или APT) [19]. В исследовании использовалась комбинация антител к панцитокератинам с CD326 или BerEP4 в зависимости от наличия антител в лаборатории. Вторая проба — контрольный образец, который инкубировался с изотипическими контролями, для оценки неспецифического связывания. Панель антител представлена в табл. 2.

Далее проводилась стандартная реакция иммунофлуоресцентной (РИФ) окраски. Клетки инкубировались с антителами в течение 20 мин. в темноте и далее отмывались от не связавшихся антител центрифугированием в течение 5 мин. при 300 g дважды (стандартная реакция иммунофлуоресценции). После этого осуществлялся

счет клеток на проточном цитометре. Анализ подвергалось 10 000 000-25 000 000 клеток образца в зависимости от уровня лейкоцитов крови у пациентки. По завершении счета на проточном цитометре данные обрабатывались с применением программного обеспечения Kaluza 2.0, позволяющего анализировать нативные файлы проточной цитометрии на обычном персональном компьютере. Преимуществом программного обеспечения Kaluza является возможность анализа большого количества клеток.

Статистическая обработка данных проведена с применением программного пакета SPSS версии 27.0. Для оценки отдаленных результатов лечения расчет производился путем построения кривых по методике Kaplan – Meier (1958), отражающих показатели кумулятивной выживаемости к началу определенного временного интервала [20]. Для построения кривой выживаемости без прогрессирования (ВБП) сроки жизни больных рассчитывались от даты начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или последней явки больного. Для построения кривой, отражающей общую выживаемость (ОВ), сроки жизни рассчитывались от даты начала лечения до смерти или до даты последней явки больного. Для определения информативности ЦОК использовались следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность, точность. Для вычисления этих показателей применялся ROC-анализ (Receiver Operating

**Таблица 2. Иммунологическая панель для выявления циркулирующих опухолевых клеток крови**

Параметр vs Антиген	Флуорохром	Производитель	Каталожный номер
Syto 16	FL-1 канал детектора (FITC)	Thermo Fisher Scientific/Invitrogen	S7578
CAM5.2	PE	BD Biosciences	347204
CD326/berEP4	PerCP-Cy5.5	BD Biosciences	347199
CD95	PE-Cy7	BD Biosciences	561636
HLA-DR	APC	BD Biosciences	347403
CD45	APC-H7	BD Biosciences	641417

**Table 2. Immunological panel for detection of circulating blood tumor cells**

Parameter vs Antigen	Fluorochrome	Manufacturer	Catalog number
Syto 16	FL-1 detector channel (FITC)	Thermo Fisher Scientific/Invitrogen	S7578
CAM5.2	PE	BD Biosciences	347204
CD326/berEP4	PerCP-Cy5.5	BD Biosciences	347199
CD95	PE-Cy7	BD Biosciences	561636
HLA-DR	APC	BD Biosciences	347403
CD45	APC-H7	BD Biosciences	641417

Characteristic Analysis). С целью сравнения кривых выживаемости между исследуемыми группами, применялся ТЕСТ логарифмического рангового критерия (log-ranktest). Для оценки статистической достоверности рассчитанных критериев применялись показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости ( $p$ ). Для статистики различия были приняты два основных уровня достоверности: достоверный —  $p < 0,050$ , недостоверный —  $p > 0,050$ .

### Результаты

При проведении проточной цитометрии у 43 пациенток (54,4 %) было установлено наличие ЦОК, количество их варьировало от 2 до 98 клеток. На основании оценки панэпителиальных маркеров выявлено присутствие различных субпопуляций ЦОК, отличных по экспрессии антигенов BEREP4 и CAM5.2 (табл. 3).

У подавляющего большинства пациентов наблюдалась экспрессия моноклонального антитела к цитокератину (Cam5.2) — 39 пациенток (49,3 %). У 36 пациенток (45,6 %) был обнаружен панэпителиальный фенотип CAM5.2+ BEREP4+, у 6 пациенток — CAM5.2+ BEREP4- (7,6 %), и в 1 случае CAM5.2- BEREP4+ (1,3 %) (табл. 3).

Для оценки дискриминационной способности количества ЦОК при прогнозировании выживаемости пациентов нами был применен

метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке *cut-off* определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Так, нами было установлено, что ЦОК являются статистически значимым предиктором общей выживаемости ( $AUC = 0,785$ ; 95 % ДИ: 0,618–0,952,  $p = 0,001$ ). Пороговое значение ЦОК в точке *cut-off*, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5 клеток. Смерть прогнозировалась при значении ЦОК выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 72,7 % и 83,8 % соответственно (рис. 1а).

Гипотеза была проверена с помощью методики Каплана – Майера, с помощью которой нами подтверждена ее достоверность: так, трехлетняя ОВ в группе пациентов с 5 ( $n = 19$ ) и более ЦОК составила 63,2 %, в группе с менее, чем 5 ЦОК ( $n = 60$ ) — 95 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 1б).

Идентичным образом был проведен анализ влияния ЦОК на риск прогрессирования РМЖ. Так, мы установили, что ЦОК являются статистически значимым предиктором прогрессирования опухоли ( $AUC = 0,758$ ; 95 % ДИ: 0,622–0,894,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение ЦОК в точке *cut-off*, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5 клеток. Прогрессирование РМЖ прогнозировалось при значении ЦОК выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность

Таблица 3. Характеристика циркулирующих опухолевых клеток

Критерий	n пациентов	%
Обнаружение ЦОК		
Да	43	54,4
Нет	36	45,6
Фенотип		
Cam5.2+	39	49,3
ErCAM (CD326)+	23	29,1
BerEP4+	20	25,3
Панэпителиальный фенотип		
CAM5.2+ BEREP4+	36	45,6
CAM5.2+BEREP4-	6	7,6
CAM5.2- BEREP4+	1	1,3

Table 3. Characteristics of circulating tumor cells.

Criteria	n of patients	%
Detecting CTC		
Yes	43	54.4
No	36	45.6
Phenotype		
Cam5.2+	39	49.3
ErCAM (CD326)+	23	29.1
BerEP4+	20	25.3
Pan-epithelial phenotype		
CAM5.2+ BEREP4+	36	45.6
CAM5.2+BEREP4-	6	7.6
CAM5.2- BEREP4+	1	1.3

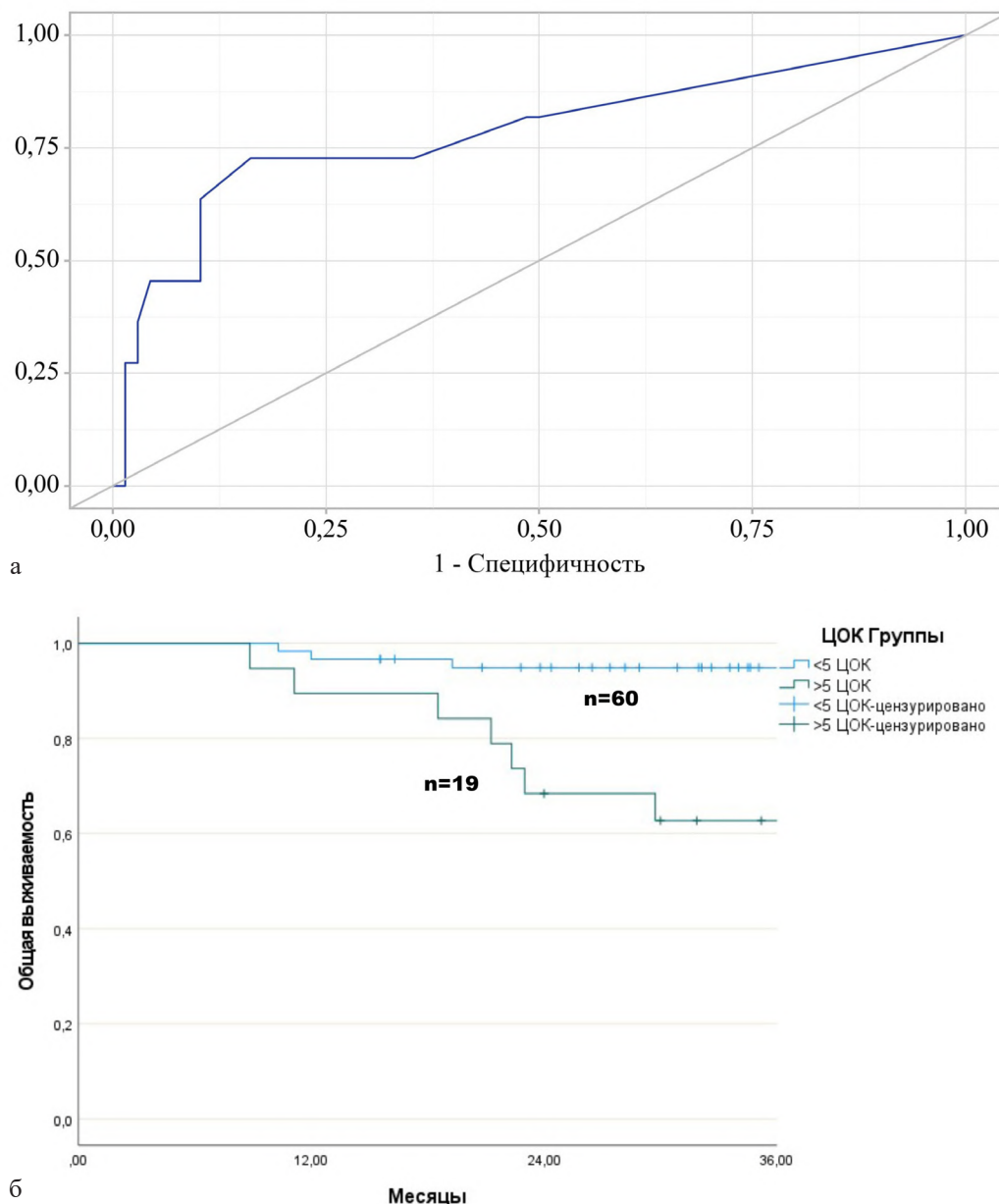


Рис. 1. а — ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ЦОК при прогнозировании общей выживаемости; б — общая выживаемость в зависимости от порогового значения ЦОК,  $p < 0,001$

Fig. 1. а — ROC curve characterizing the discriminative ability of CTC in predicting overall survival; б — overall survival depending on the CTC threshold,  $p < 0.001$

полученной прогностической модели составили 68,4 % и 90,0 % соответственно (рис. 2а).

При анализе выживаемости без прогрессирования в соответствии с выдвинутой гипотезой нами было установлено, что в группе пациентов с 5 и более ЦОК трехлетняя ВБП составила 47,4 %, в группе с менее, чем 5 ЦОК — 90 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 2б).

Мы оценили влияние качественного состава ЦОК (субпопуляций ЦОК, отличных по экспрессии панэпителиальных маркеров, см. табл. 3) на прогноз заболевания. Поскольку пациентка, иммунофенотип ЦОК у которой характеризовался как CAM5/2- BERE4+, в нашей группе была

единственной, данное наблюдение из анализа мы исключили.

Нами установлено, что ЦОК с фенотипом CAM5.2+BEREP4+ связан с худшим прогнозом как в отношении ОВ, так и в отношении ВБП. Так, трехлетняя ОВ при фенотипе CAM5.2+BEREP4+ составила 80 %, при фенотипе CAM5.2+BEREP4- — 100 %, ( $p = 0,008$ ) (рис. 3а).

При анализе кривых, отражающих ВБП, также были получены достоверные различия: 72,3 % — при фенотипе CAM5.2+BEREP4+, 100 % — при фенотипе CAM5.2+BEREP4-, ( $p = 0,012$ ) (рис. 3б).

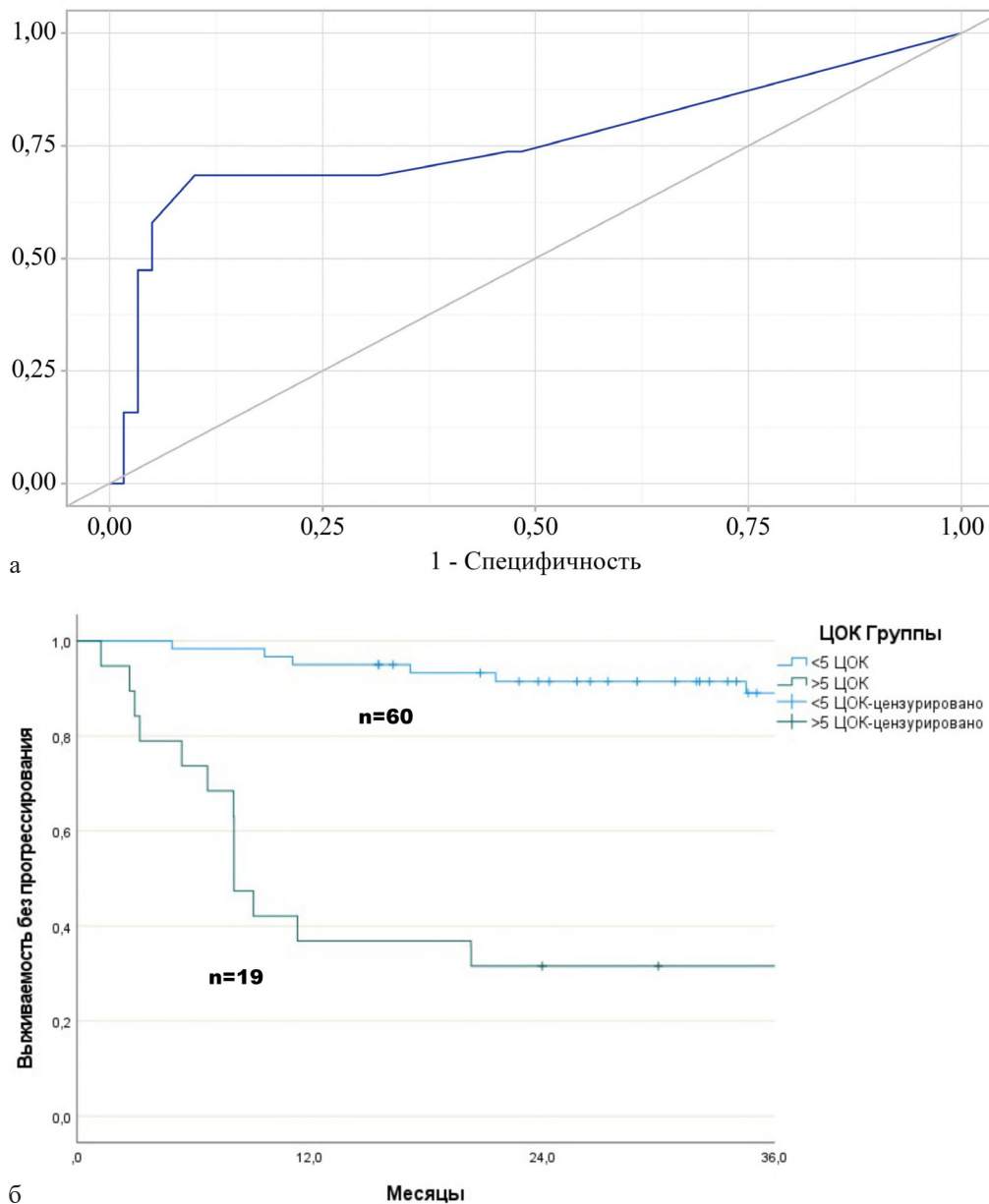


Рис. 2. а — ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ЦОК при прогнозировании выживаемости без прогрессирования; б — выживаемость без прогрессирования в зависимости от порогового значения ЦОК,  $p < 0,001$   
 Fig. 2. а — ROC curve characterizing the discriminative ability of CTCs in predicting progression-free survival; б — progression-free survival depending on the CTC threshold,  $p < 0.001$

### Обсуждение

Несмотря на современные программы лечения больных ранним РМЖ, у части пациентов заболевание прогрессирует с развитием метастатической болезни, что неизбежно влияет на сроки жизни пациентов. Поскольку существующие прогностические модели все же далеки от совершенства, изучение иных параметров, позволяющих более точно обозначать группу неблагоприятного прогноза, остается актуальным вопросом современной онкологии.

В контексте сказанного исследование прогностической значимости ЦОК, равно как и

их характеристик, представляется интригующе важным. Кроме того, предполагается, что часть ЦОК обладают особым фенотипом раковых стволовых клеток, который связан с усилением регуляции белков множественной лекарственной устойчивости, что может объяснить устойчивость циркулирующих опухолевых клеток к химиотерапии [21]. Кроме того, ЦОК-клетки, часто находящиеся в состоянии покоя, константные клетки, часто выявляются у пациентов после противоопухолевой лекарственной терапии, направленной на пролиферирующие клетки. Помимо этого, предыдущие исследования выявили различия

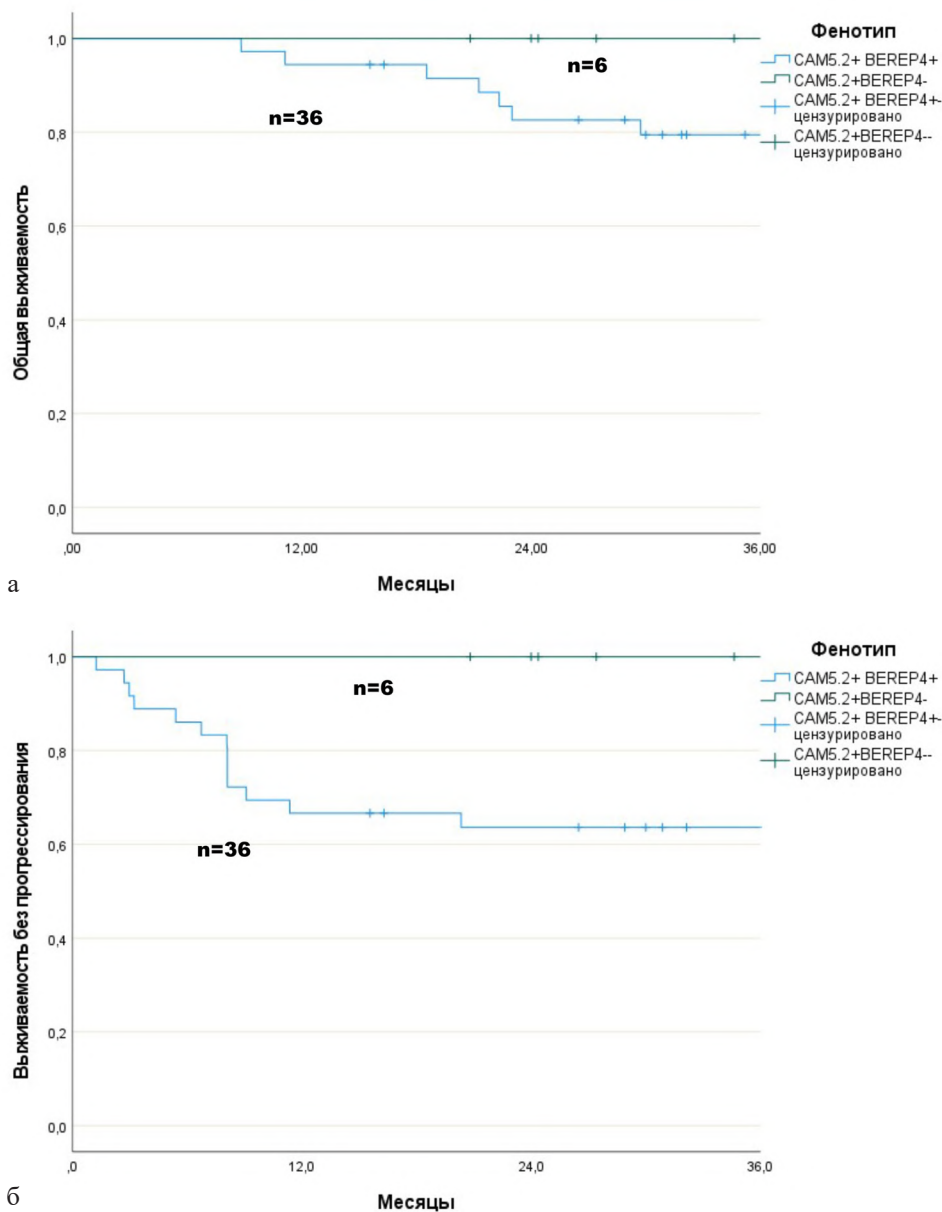


Рис. 3. а — общая выживаемость в зависимости от фенотипа ЦОК,  $p = 0,008$ ; б — выживаемость без прогрессирования в зависимости от ЦОК,  $p = 0,012$   
 Fig. 3. а — overall survival depending on the CTC phenotype,  $p = 0.008$ ; б — progression-free survival depending on CTC,  $p = 0.012$

в иммунофенотипических характеристиках ЦОК и первичной опухоли, которые выражались в том, что ЦОК в отличие от первичной опухоли демонстрировали позитивность по репторам гормонов и эпидермального фактора роста HER2 [21, 22].

Несмотря на то, что обнаружение ЦОК в крови уже имеет доказанную прогностическую ценность при целом ряде злокачественных новообразований, сложность интерпретации полученных данных при применении зарегистрированных методик, а также их высокая стоимость не позволяют в настоящее время использовать этот параметр в рутинной клинической практике. В связи с этим использование проточной цитометрии представляется вполне оправданным

шагом, однако требующим дополнительного изучения в контексте установления как уровня ЦОК, так и конкретных их иммунофенотипических характеристик, обладающих доказанным влиянием на прогноз.

В настоящей работе нами установлена достоверная прогностическая значимость детекции ЦОК, равной 5 и более клеток в 7,5 мл крови больных РМЖ с установленными ранними стадиями, определенными до этапа лечения методом проточной цитометрии. Установлено достоверное прогностическое влияние этого параметра на показатели общей выживаемости (трехлетняя ОВ — 63,2 % против 95 %,  $p < 0,001$ ), и на выживаемость без прогрессирования (трехлетняя ВВП — 47,4 % против 90 %,  $p < 0,001$ ).

Кроме того, нами проанализированы уникальные иммунофенотипические характеристики ЦОК: различия в экспрессии цитокератинов 7 и 8, выявляемых антителом CAM 5.2 в цитоплазме клетки, и молекулы клеточной адгезии эпителиальных клеток (Epcam, панэпителиальный антиген), выявляемой на мембране клеток посредством антител BerEP4, стандартно применяемых в иммуногистохимической практике при характеристике эпителиальных опухолей [23, 24].

В результате было установлено присутствие в кровотоке гетерогенных субпопуляций ЦОК, отличных по экспрессии цитокератинов и панэпителиальных антигенов. Данные указывают на то, что ЦОК могут быть гетерогенны не только в отношении экспрессии, например, рецепторов эпидермального фактора роста и рецепторов программируемой клеточной гибели, но и в отношении маркеров, достаточно типичных для эпителиальных опухолей [24-25]. Кроме того, обнаруженные субпопуляции ЦОК оказались ассоциированы с различным прогнозом.

Так, на основании проведенного анализа, для субпопуляции CAM5.2<sup>+</sup>BEREP4<sup>+</sup> были установлены достоверные взаимосвязи между количеством ЦОК и показателями как общей, так и безрецидивной выживаемости (трехлетняя ОВ — 80 % против 100 %,  $p = 0,008$ ; трехлетняя ВБП — 72,3 % против 100 %,  $p = 0,012$ ).

### Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение ЦОК при раннем РМЖ актуально и может иметь важное прикладное значение. Перспективным представляется валидация метода проточной цитометрии как доступного и относительно недорогостоящего аналога существующим зарубежным методикам.

ЦОК могут детектироваться и по завершении всей программы лечения больных РМЖ, оценить значимость и влияние на течение заболевания динамики уровня ЦОК, а также их уникальных характеристик еще предстоит.

Возможно, в будущем накопленные знания приведут к изменению всей парадигмы прежде всего адьювантного лечения больных РМЖ с обязательным учетом при ее назначении характеристик ЦОК.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The work was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

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

All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of informed consent for the therapy. Personal patient's data were not used in the study.

#### 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 made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ashworth T.R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. *Australas Med J.* 1869; 14: 146-149.
2. Yu M., et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition. *Science.* 2013; 339: 580-584.
3. Hong Y., Fang F., Zhang Q. Circulating tumor cell clusters: what we know and what we expect (Review). *Int J Oncol.* 2016; 49(6): 2206-2216.-DOI: 10.3892/ijo.2016.3747.
4. Dunne M.R., Phelan J.J., Michielsen A.J., et al. Characterising the prognostic potential of HLA-DR during colorectal cancer development. *Cancer Immunol Immunother.* 2020; 69(8): 1577-1588.-DOI: 10.1007/s00262-020-02571-2.
5. Alix-Panabières C., Pantel K. Challenges in circulating tumour cell research. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14(9): 623-31.-DOI: 10.1038/nrc3820.
6. Bidard F.C., Michiels S., Riethdorf S., et al. Circulating tumor cells in breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(6): 560-567.-DOI: 10.1093/jnci/djy018.
7. Wang X.Q., Liu B., Li B.Y., et al. Effect of CTCs and IN-HBA level on the effect and prognosis of different treatment methods for patients with early breast cancer. *Eur Rev Med Pharm Sci.* 2020; 24: 12735-12740.
8. Schochter F., Friedl T.W.P., deGregorio A., et al. Are circulating tumor cells (CTCs) Ready for clinical use in breast cancer? an overview of completed and ongoing trials using CTCs for clinical treatment decisions. *Cells.* 2019; 8: 1412.-DOI: 10.3390/cells8111412.
9. Schramm A., Friedl T.W., Schochter F., et al. Therapeutic intervention based on circulating tumor cell phenotype in metastatic breast cancer: concept of the DETECT study program. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(2): 271-81.-DOI: 10.1007/s00404-015-3879-7.
10. Bidard F.C., Fehm T., Ignatiadis M., et al. Clinical application of circulating tumor cells in breast cancer: overview of the current interventional trials. *Cancer Metastasis Rev.* 2013; 32(1-2): 179-88.-DOI: 10.1007/s10555-012-9398-0.
11. Lowes L.E., Hedley B.D., Keeney M., Allan A.L. User-defined protein marker assay development for characterization of circulating tumor cells using the CellSearch®

- system. *Cytometry A*. 2012; 81(11): 983-95.-DOI: 10.1002/cyto.a.22158.
12. Scholtens T.M., Schreuder F., Ligthart S.T., et al. Automated identification of circulating tumor cells by image cytometry. *Cytometry A*. 2012; 81(2): 138-48.-DOI: 10.1002/cyto.a.22002.
  13. Takao M., Takeda K. Enumeration, characterization, and collection of intact circulating tumor cells by cross contamination-free flow cytometry. *Cytometry A*. 2011; 79(2): 107-17.-DOI: 10.1002/cyto.a.21014.
  14. Hristozova T., Korschak R., Budach V., Tinhofer I. A simple multicolor flow cytometry protocol for detection and molecular characterization of circulating tumor cells in epithelial cancers. *Cytometry A*. 2012; 81(6): 489-95.-DOI: 10.1002/cyto.a.22041.
  15. Watanabe M., Serizawa M., Sawada T., et al. A novel flow cytometry-based cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of rare tumor cells in blood. *J Transl Med*. 2014; 12: 143.-DOI: 10.1186/1479-5876-12-143.
  16. Almufti R., Wilbaux M., Oza A., et al. A critical review of the analytical approaches for circulating tumor biomarker kinetics during treatment. *Ann Oncol*. 2014; 25(1): 41-56.-DOI: 10.1093/annonc/mdt382.
  17. Mușină A.M., Zlei M., Mentel M., et al. Evaluation of circulating tumor cells in colorectal cancer using flow cytometry. *J Int Med Res*. 2021; 49(9): 300060520980215.-DOI: 10.1177/0300060520980215.
  18. Зацаренко С.В., Гривцова Л.Ю., Мушкарина Т.Ю. Способ выявления циркулирующих в крови опухолевых клеток методом многопараметровой проточной цитометрии. Патент на изобретение RU 2825188, 21.08.2024, заявка № 2024103239 от 09.02.2024. [Zatsarenko S.V., Grivtsova L.Yu., Mushkarina T.Yu. A method for detecting tumor cells circulating in the blood by multiparameter flow cytometry. Patent for invention RU 2825188, 08/21/2024, application No. 2024103239 dated 02/09/2024 (In Rus)].
  19. Nagata S. Early work on the function of CD95, an interview with Shige Nagata (англ.). *Cell Death & Differentiation journal*. 2004; 11(Suppl 1): S23-7.-DOI: 10.1038/sj.cdd.4401453.
  20. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958; 53: 457-481.-DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452.
  21. Theodoropoulos P.A., Polioudaki H., Agelaki S., et al. Circulating tumor cells with a putative stem cell phenotype in peripheral blood of patients with breast cancer. *Cancer Lett*. 2010; 288(1): 99-106.-DOI: 10.1016/j.canlet.2009.06.027.
  22. Müller V., Stahmann N., Riethdorf S., et al. Circulating tumor cells in breast cancer: correlation to bone marrow micrometastases, heterogeneous response to systemic therapy and low proliferative activity. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(10): 3678-85.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2469.
  23. Chang K.L., Chao W.R., Han C.P. Anticytokeratin (CAM5.2) reagent identifies cytokeratins 7 and 8, not cytokeratin 18. *Chest*. 2014; 145(6): 1441-2.-DOI: 10.1378/chest.14-0168.
  24. Sunjaya A.P., Sunjaya A.F., Tan S.T. The use of BEREPA immunohistochemistry staining for detection of basal cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2017; 2017: 2692604.-DOI: 10.1155/2017/2692604.
  25. Bergmann S., Coym A., Ott L., Soave A., et al. Evaluation of PD-L1 expression on circulating tumor cells (CTCs) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC). *Oncoimmunology*. 2020; 9(1): 1738798.-DOI: 10.1080/2162402X.2020.1738798.

Поступила в редакцию / Received / 26.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 12.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

### Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Еман Абдулкадер Абдулхалим Абдо / Eman A.A. Abdo / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6631-3862>.  
 Наталья Александровна Фалалеева / Natalia A. Falaleeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>.  
 Людмила Юрьевна Гривцова / Luydmila Yu. Grivtsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>.  
 Анастасия Борисовна Галицына / Anastasia B. Galitsyna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0188-8420>.  
 Анна Сергеевна Белохвостова / Anna S. Belokhvostova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4709-1726>.  
 Александр Александрович Софийчук / Aleksandr A. Sofiochuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0769-1736>.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergey A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.





© С.В. Тимофеева<sup>1</sup>, С.Ю. Филиппова<sup>1</sup>, Н.В. Гненная<sup>1</sup>, Т.В. Чембарова<sup>1</sup>,  
 И.В. Межевова<sup>1</sup>, Н.С. Бендерский<sup>1</sup>, Ю.С. Шатова<sup>1</sup>, Е.Н. Черникова<sup>1</sup>, Е.Ю. Златник<sup>1</sup>,  
 И.А. Новикова<sup>1</sup>, О.Н. Буров<sup>2</sup>, О.И. Кит<sup>1</sup>

## Новый индольный алкалоид, выделенный из белокопытника, с цитостатическими свойствами в отношении культур клеток рака молочной железы

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Sofia V. Timofeeva<sup>1</sup>, Svetlana Yu. Filippova<sup>1</sup>, Nadezhda V. Gnennaya<sup>1</sup>, Tatyana V. Chembarova<sup>1</sup>,  
 Irina V. Mezhevoval<sup>1</sup>, Nikita S. Bendersky<sup>1</sup>, Yuliana S. Shatova<sup>1</sup>, Elena N. Chernikova<sup>1</sup>,  
 Elena Yu. Zlatnik<sup>1</sup>, Inna A. Novikova<sup>1</sup>, Oleg N. Burov<sup>2</sup>, Oleg I. Kit<sup>1</sup>

## A New Indole Alkaloid Isolated from Butterbur with Cytostatic Properties against Breast Cancer Cell Cultures

<sup>1</sup>National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

<sup>2</sup>Southern Federal University, Rostov-on-Don, the Russian Federation

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) является одной из ведущих причин смертности среди женщин во всем мире.

**Цель.** Изучить действие нового индольного алкалоида, выделенного из белокопытника, на культуры постоянных клеточных линий РМЖ.

**Материалы и методы.** Изучение антипролиферативных свойств нового соединения растительного происхождения, ранее выделенного нами из белокопытника гибридного и идентифицированного как индольный алкалоид (P1), проведено in vitro на постоянных культурах клеток рака молочной железы MDA-MB-453 (HER2+), BT-474 (люминальный с экспрессией HER2+) и BT-20 (трижды негативный), а также фибробластов кожи. Клетки культур инкубировали 48 ч с (P1), доxorубицином или их сочетаниями. Через 48 ч экспозиции ставили МТТ-тест, строили кривую доза-ответ и определяли значение IC<sub>50</sub>. Для изучения взаимодействия между доxorубицином и (P1) использовали ПО SynergyFinderPlus с применением Zero interaction potency (ZIP).

**Результаты.** У соединения (P1) установлена выраженная антипролиферативная активность в отношении клеточных культур MDA-MB-453, BT-474 и BT-20, при отсутствии значительных различий между культурами: IC<sub>50</sub> соединения (P1) составила 39,7 ± 2,4 мкмоль/л для культуры BT-20, 49,23 ± 5,2 мкмоль/л для BT-474 и 31,74 ± 3,8 мкмоль/л для MDA-MB-453. При этом жизнеспособность всех трех культур под действием тестируемого алкалоида была статистически значимо ниже, чем в культуре нормальных фибробластов. Наблюдался незначительный синергизм алкалоида (P1) и доxorубина в культуре BT-20, в то время как в двух других культурах взаимодействие двух соединений носило, скорее, антагонистический характер, что наиболее ярко проявлялось при концентрациях (P1) выше 22 мкмоль/л. Среднее значение жизнеспособности в культурах РМЖ было статистически значимо ниже, чем в

**Introduction.** Breast cancer (BC) is one of the leading causes of death among women worldwide.

**Aim.** To study the effects of a new indole alkaloid isolated from butterbur on cultures of permanent BC cell lines.

**Materials and Methods.** We studied the antiproliferative properties of a new plant-based compound isolated from butterbur and identified as an indole alkaloid (P1) in vitro on permanent cultures of BC cells: MDA-MB-453 (HER2+), BT-474 (luminal with HER2+ expression) and BT-20 (triple negative), as well as skin fibroblasts. The cell cultures were incubated with (P1), doxorubicin, or a combination of the two for 48 hours. 48 hours after exposure, we performed the MTT test, plotted the dose-response curve, and calculated the IC<sub>50</sub> value. The interaction between doxorubicin and (P1) was studied using SynergyFinderPlus software with Zero Interaction Potency (ZIP).

**Results.** Compound P1 demonstrated pronounced antiproliferative activity against MDA-MB-453, BT-474 and BT-20 cell cultures, with no significant differences observed between them. The IC<sub>50</sub> values for compound (P1) were 39.7 ± 2.4 μmol/L for BT-20, 49.23 ± 5.2 μmol/L for BT-474 and 31.74 ± 3.8 μmol/L for MDA-MB-453. At the same time, the viability of all three cultures was statistically significantly lower under the action of the tested alkaloid than in normal fibroblast cultures. Slight synergism between the alkaloid (P1) and doxorubicin was observed in the BT-20 culture. In the other two cultures, however, the interaction between the two compounds was antagonistic, particularly at (P1) concentrations above 22 μmol/L. Even taking into account the correction for multiple comparisons, the average viability value in BC cultures was statistically significantly lower than in fibroblast cultures at compound (P1) concentrations of 22 μmol/L and

культуре фибробластов при концентрациях соединения (P1) 22 мкмоль/л и 44 мкмоль/л, а для культуры MDA-MB453 и при концентрации 11 мкмоль/л даже с учётом поправки на множественное сравнение.

**Выводы.** Новый индольный алкалоид, выделенный из белокопытника, проявляет цитостатическое действие на различные культуры клеток рака молочной железы при концентрациях выше 22 мкмоль/л и экспозиции 48 ч. Незначительный синергизм алкалоида (P1) с доксорубицином, обнаруженный на культуре клеток трижды негативного РМЖ BT-20, и антагонистическое действие с ним, полученное на остальных культурах, следует учитывать при проведении дальнейших исследований. Исследуемый алкалоид можно рассматривать как перспективное соединение с потенциальным угнетающим действием на клетки РМЖ.

**Ключевые слова:** вторичные метаболиты растений; алкалоиды; рак молочной железы; *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb

**Для цитирования:** Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Бендерский Н.С., Шатова Ю.С., Черникова Е.Н., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Буров О.Н., Кит О.И. Новый индольный алкалоид, выделенный из белокопытника, с цитостатическими свойствами в отношении культур клеток рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 467-475.-DOI: DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-1526

✉ Тимофеева Софья Владимировна, timofeeva.sophia@gmail.com

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым раком среди женщин и занимает второе место по распространенности в глобальном масштабе. Этот тип рака представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, так как он диагностируется у миллионов женщин по всему миру. Согласно мировой статистике, в 2022 году 31 % женщин столкнулись с диагнозом РМЖ, а уровень смертности достиг 21 % [1]. В настоящее время стандартные методы терапии РМЖ включают хирургическое вмешательство, радиотерапию и химиотерапию [2]. Химиотерапия играет важную роль в лечении этого заболевания, и одним из наиболее часто используемых препаратов является доксорубин. Этот препарат с противоопухолевой активностью входит в схемы лечения РМЖ [3]. Однако его применение сопряжено с определенными рисками. Среди серьезных побочных эффектов выделяют кардиотоксичность, которая может привести к повреждению сердечной мышцы, и развитие лекарственной резистентности, что затрудняет дальнейшее лечение. В связи с этим продолжаются исследования, направленные на поиск более безопасных и эффективных альтернативных методов терапии, которые могли бы минимизировать побочные эффекты и улучшить прогноз для пациенток с РМЖ [4]. Исследования демонстрируют, что использование комбинации природных соединений в качестве химиосенсибилизаторов вместе с традиционной химиотерапией может снизить

44  $\mu\text{mol/L}$ , and in MDA-MB453 cultures at a concentration of 11  $\mu\text{mol/L}$ .

**Conclusion.** A new indole alkaloid, isolated from butterbur, exhibits a cytostatic effect on various breast cancer cell cultures when exposed to concentrations above 22  $\mu\text{mol/L}$  for 48 hours. Further studies could focus on the slight synergistic effect of the alkaloid (P1) with doxorubicin, which was observed in triple-negative BT-20 BC cell cultures, as well as the antagonistic effect obtained in other cultures. The alkaloid under study can be considered a promising compound with the potential to inhibit BC cells.

**Keywords:** plant secondary metabolites; alkaloids; breast cancer; *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb

**For Citation:** Sofia V. Timofeeva, Svetlana Yu. Filippova, Nadezhda V. Gnennaya, Tatyana V. Chembarova, Irina V. Mezhevovala, Nikita S. Bendersky, Yuliana S. Shatova, Elena N. Chernikova, Elena Yu. Zlatnik, Inna A. Novikova, Oleg N. Burov, Oleg I. Kit. A new indole alkaloid isolated from butterbur with cytostatic properties against breast cancer cell cultures. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 467-475.-DOI: DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-1526

токсичность и повысить эффективность терапии РМЖ [5]. Химиосенсибилизатор — это соединение, которое увеличивает чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии, позволяя применять более низкие дозы препаратов и снижая риск побочных эффектов [6]. Одним из типов химиосенсибилизаторов могут быть вторичные метаболиты растений (ВМР), включая флавоноиды, алкалоиды, терпены и фенольные соединения [7, 8]. ВМР представляют собой важный объект исследования в области онкологии. Их многообразие и различные механизмы действия открывают новые возможности для разработки эффективных методов лечения РМЖ. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения их клинической эффективности и безопасности [4].

Соединение (P1), которое мы тестировали в нашем исследовании, относится к индольным алкалоидам и родственно по структуре алкалоидам, выделяемым из растений рода *Corynanthe* sp., которые обладают анальгезирующим и противовоспалительным свойствами [7] (рис. 1).

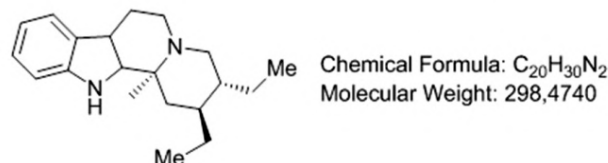


Рис. 1. Структурная формула соединения (P1) из *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb  
Fig. 1. Structural formula of the compound (P1) obtained from *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb

Нами описано повреждающее действие данного соединения на культуры клеток рака поджелудочной железы и немелкоклеточной аденокарциномы лёгкого [9]. Предыдущие исследования продемонстрировали способность других индольных алкалоидов также ингибировать пролиферацию опухолевых клеток и вызывать апоптоз, что делает соединение (P1) перспективным кандидатом для дальнейшего изучения в контексте противоопухолевой терапии [10, 11]. В исследовании Woo et al., (2016) было показано, что при сочетании доксорубина с соединениями ряда ВМР достигается синергетический эффект в виде повышения цитотоксического действия по сравнению с использованием каждого из них по отдельности [12].

Синергизм в противоопухолевой терапии имеет несколько ключевых аспектов. Во-первых, комбинирование препаратов с различными механизмами действия может значительно повысить эффективность лечения, усиливая ингибирование опухолевого роста и метастазирования. Во-вторых, использование меньших доз каждого препарата в комбинации позволяет снизить токсичность и уменьшить побочные эффекты, что важно для поддержания качества жизни пациентов. Наконец, синергетические комбинации могут помочь преодолеть лекарственную резистентность, часто возникающую при монотерапии [13]. В литературе есть данные о возможности индукции синергизма при совместном применении цитостатиков и ВМР: например, в исследовании Sarkar et al. (2023) показано, что комбинация куркумина и доксорубина приводит к значительному увеличению индукции апоптоза по сравнению с использованием только доксорубина [14, 15]. Цель исследования — изучить действие нового индольного алкалоида, выделенного из белокопытника, на культуры постоянных линий РМЖ.

### Материалы и методы

Исследуемое соединение было выделено из *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb. с использованием тетрахлорэтилена и идентифицировано как индольный алкалоид с рабочим названием P1 с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и ядерного магнитного резонанса, аналогично методике, опубликованной нами ранее [5]. После очистки алкалоид растворяли в ДМСО (Биолот, Россия) для получения стокового раствора с концентрацией 8,8 ммоль/л. В исследованиях с доксорубицином в качестве стокового раствора применяли препарат Доксорубин-ЛЭНС® (50 мг/25 мл).

Клеточные линии РМЖ человека MDA-MB453 (ER-, PR-, HER2+), BT-474 (ER+, PR+, HER2+)

и BT-20 (ER-, PR-, HER2-) были получены из коллекции культур клеток позвоночных ФГБУН Институт цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Культуры поддерживали в среде полной питательной среде (ППС) на основе среды DMEM (глюкоза 25 ммоль/л) (Servicebio, Китай) с добавлением 10 % фетальной телячьей сыворотки (FBS) (Hyclone, США), 1 % пенициллина-стрептомицина (Биолот, Россия) и 1 % глутамина (Биолот, Россия) и инкубировали при 37°C и содержании CO<sub>2</sub> 5,0 %.

Нормальные фибробласты, взятые в качестве неопухолевой (контрольной) культуры, были получены из кожи, удаленной при мастэктомии, проведенной по поводу лечения РМЖ в отделении опухолей костей, кожи и мягких тканей ФГБУ «НМИЦ онкологии» г. Ростова-на-Дону. После получения из операционной образец подвергали ферментации в растворе коллагеназы I типа (300 ед/мл) (ПанЭко, Россия) в течение 1 часа при 37 °C. Полученную клеточную суспензию дважды отмывали в среде DMEM (глюкоза 25 ммоль/л) (Servicebio, Китай) и высаживали на культуральный флакон. Далее культуру фибробластов выращивали в среде DMEM (глюкоза 25 ммоль/л) (Servicebio, Китай) с добавлением 20 % фетальной телячьей сыворотки (FBS) (Hyclone, США), 1 % гентамицина (Биолот, Россия) и 1 % глутамина (Биолот, Россия) и инкубировали при 37 °C и содержании CO<sub>2</sub> 5,0 %.

Для оценки влияния исследуемого индольного алкалоидного соединения (P1) на состояние культур клеток использовали МТТ-тест. Клетки высаживали в 96-луночные планшеты (5 × 10<sup>3</sup> клеток на лунку) в 100 мкл ППС. После адгезии клеток ко дну планшета среду заменяли на ППС с добавлением тестируемых соединений в серии двукратных разведений: P1 от 44 мкмоль/л до 0,17 мкмоль/л, доксорубин от 15 мкмоль/л до 0,06 мкмоль/л, а также их сочетаний. Каждый вариант опыта ставили в 8 повторах. Клетки инкубировали в течение 48 ч, после чего проводили МТТ тест по стандартной методике [16]. Жизнеспособность клеток определяли, как отношение оптической плотности при 540 нм в опытных лунках к значению этого показателя в контрольных лунках, выраженное в процентах. Каждый эксперимент ставили 3 раза. Статистическую обработку результатов проводили в ПО MS Excel. Результаты приведены, как среднее значение ± SD. Достоверность разницы между средними значениями жизнеспособности определяли с помощью t критерия Стьюдента с учетом поправки Бонферрони.

Построение кривых доза-ответ и определение показателя половинной ингибирующей концентрации IC<sub>50</sub> производили с помощью онлайн инструмента IC50 Calculator («Quest Database™

Common Enzymes/Proteins and Their Inhibitors.» AAT Bioquest, Inc., 14 Feb. 2025, <https://www.aatbio.com/data-sets/common-enzymes-proteins-and-their-inhibitors>).

Методы определения синергизма препаратов в онкологии являются многообразными и включают как *in vitro*, так и *in vivo* подходы, а также клинические исследования [15]. В данной работе для изучения взаимодействия между доксорубицином и (P1) мы использовали вычислительные методы, основанные на модели, предполагающей нулевую эффективность взаимодействия (Zero interaction potency, ZIP). Эта модель является дальнейшим развитием подхода, заложенного в моделях независимого взаимодействия Бласса и аддитивности Лоу. Оценка взаимодействия лекарств по модели ZIP происходит путем сравнения изменений в силе кривых доза-ответ между отдельными и комбинированными лекарствами. Предполагается, что лекарства независимы и не взаимодействуют друг с другом при комбинировании, что приводит к минимальным изменениям в их кривых доза-ответ при комбинировании [17]. Определение уровня синергии между исследуемым соединением (P1) и доксорубицином с использованием модели ZIP проводили с помощью онлайн инструмента SynergyFinderPlus (<https://synergyfinderplus.org/>).

## Результаты

Результаты представлены на рис. 2-4. Как видно из рис. 2, алкалоид (P1) проявляет специфическое дозо-зависимое антипролиферативное действие в отношении всех трех исследованных культур злокачественных клеток. Среднее значе-

ние жизнеспособности в культурах РМЖ было статистически значимо ниже, чем в культуре фибробластов при концентрациях соединения (P1) 22 мкмоль/л и 44 мкмоль/л, а для культуры MDA-MB453 и при концентрации 11 мкмоль/л даже с учётом поправки на множественное сравнение (рис. 2). Кроме того, выявлены достоверные различия в жизнеспособности под действием (P1) культур РМЖ между собой. Так, наиболее подверженной действию (P1) при его концентрациях 22 и 44 мкмоль/л оказалась культура MDA-MB453.

Результаты исследования соединения (P1) в МТТ-тесте продемонстрировали его выраженную антипролиферативную активность в отношении всех трех клеточных культур РМЖ, которые, однако, не показали значительных различий чувствительности к тестируемому алкалоиду: половинная ингибирующая концентрация (P1) составила  $39,7 \pm 2,4$  мкмоль/л для культуры BT-20,  $49,23 \pm 5,2$  мкмоль/л для BT-474 и  $31,74 \pm 3,8$  мкмоль/л для MDA-MB-453 (рис. 3). Вместе с тем, цитостатическая активность соединения (P1) была значительно ниже, чем у доксорубицина, чувствительность к которому разных линий варьировала в более широких пределах ( $IC_{50}$  BT-20= $0,51 \pm 0,04$  мкмоль/л,  $IC_{50}$  BT-474= $10,4 \pm 1,8$  мкмоль/л и  $IC_{50}$  MDA-MB-453= $0,94 \pm 0,1$  мкмоль/л).

Исследование характера взаимодействия двух препаратов осуществлялось путём определения показателя оценки синергии (*synergy score*, SS), рассчитываемого в ПО SynergyFinderPlus [18]. Положительные значения SS выше 10 свидетельствуют о значительной синергии между тестируемыми соединениями, отрицательные

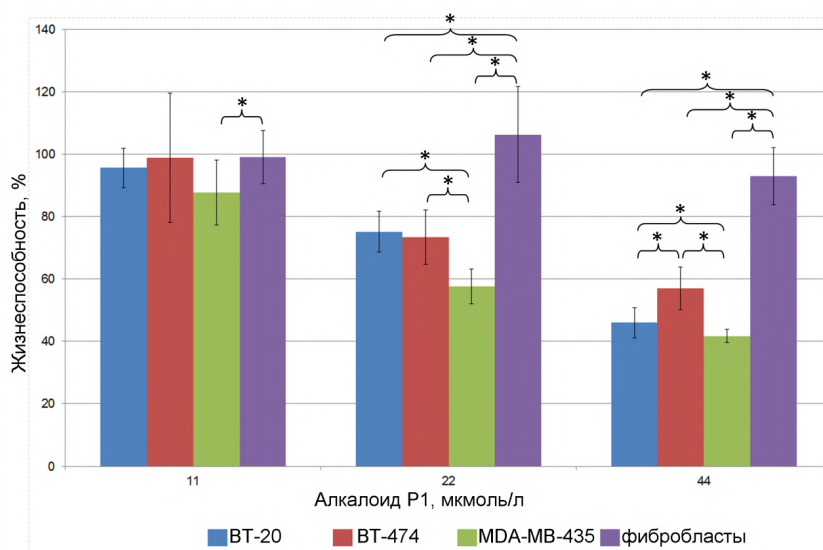


Рис. 2. Антипролиферативное действие алкалоида P1 в отношении культур РМЖ MDA-MB453, BT-474 и BT-20 и фибробластов подкожной клетчатки. \* Различия между средними значениями достоверны,  $p < 0.05$   
 Fig. 2. The antiproliferative effect of alkaloid P1 on BC cell lines (MDA-MB-453, BT-474, and BT-20) and subcutaneous tissue fibroblasts. \* Differences between mean values are significant ( $p < 0.05$ )

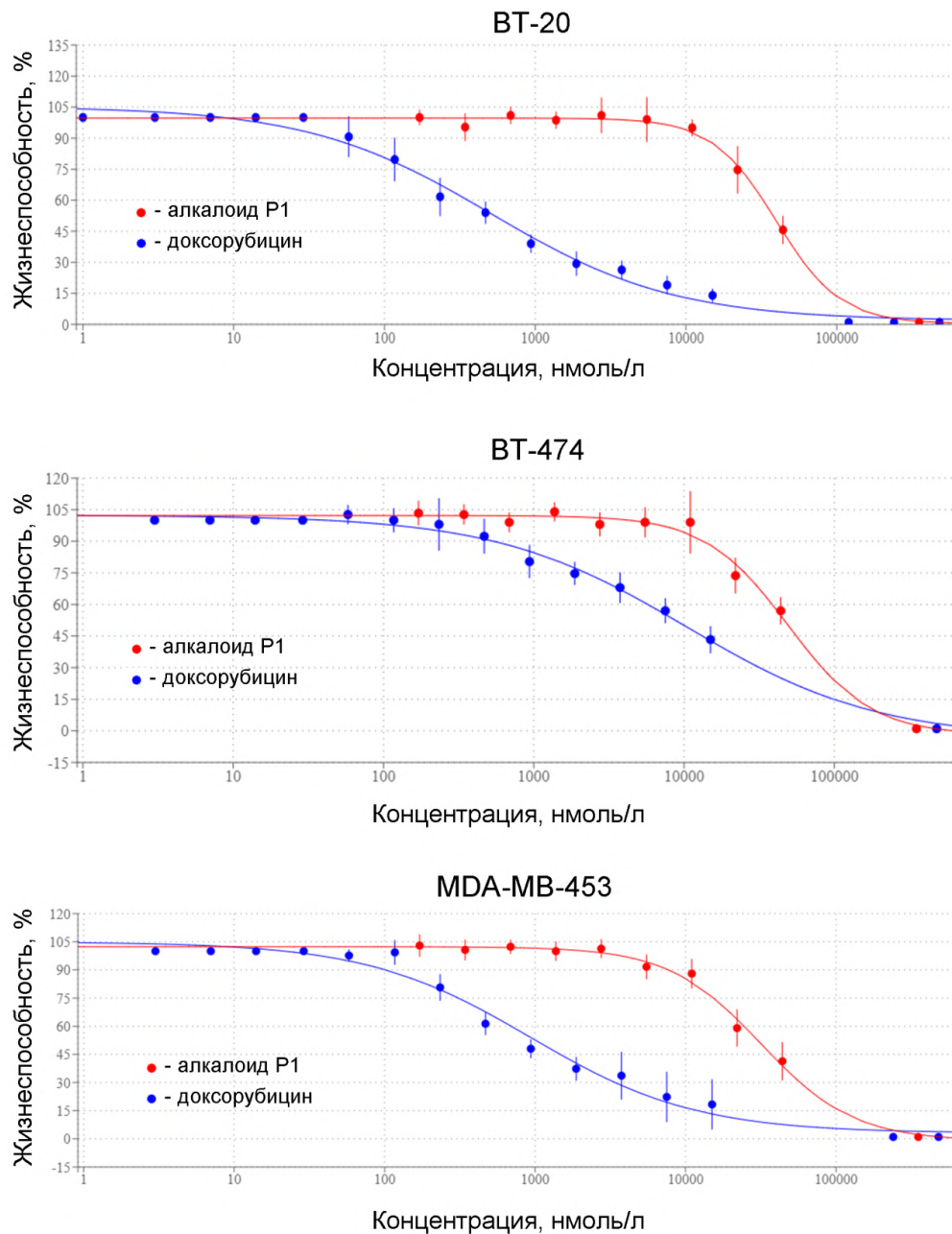


Рис. 3. Цитостатическая активность соединения P1 в отношении клеточных культур РМЖ MDA-MB453, BT-474 и BT-20 в сравнении с доксорубицином

Fig. 3. Cytostatic activity of compound P1 against breast cancer cell cultures MDA-MB453, BT-474 and BT-20 in comparison with doxorubicin

значения меньше -10, напротив, говорят о выраженном антагонизме между ними, значения от -10 до 10 Zheng и соавт. рекомендуют интерпретировать, как свидетельство об аддитивном взаимодействии двух соединений [18].

Исследование совместного действия соединения (P1) и доксорубицина показало, что данный алкалоид обладает, скорее, потенциалом антагонистического действия при его одновременном применении с доксорубицином. Показатель SS лежал в области отрицательных значений для всех трёх исследованных культур (рис. 4). При этом на культуре BT-20 картина сочетания двух соединений свидетельствовала скорее об адди-

тивном взаимодействии, так как средний показатель SS был слабо отрицательным и равнялся -2,66 ( $p=4,57 \cdot 10^{-7}$ ). В том же диапазоне концентраций на культуре MDA-MB-453 антагонизм (P1) и доксорубицина усиливается (средний  $SS_{MDA-MB-453} = -8,23$ ,  $p=3,65 \cdot 10^{-18}$ ), что особенно заметно при высоких концентрациях алкалоида, где значения SS опускаются ниже -17. Наконец, на культуре BT-474 был продемонстрирован наиболее высокий антагонизм двух соединений, особенно выраженный, начиная от концентрации исследуемого алкалоида равной 22 мкмоль/л, где SS опускаются ниже -20 при среднем  $SS_{BT-474} = -14,98$  ( $p=7,87 \cdot 10^{-7}$ ) (рис. 4).

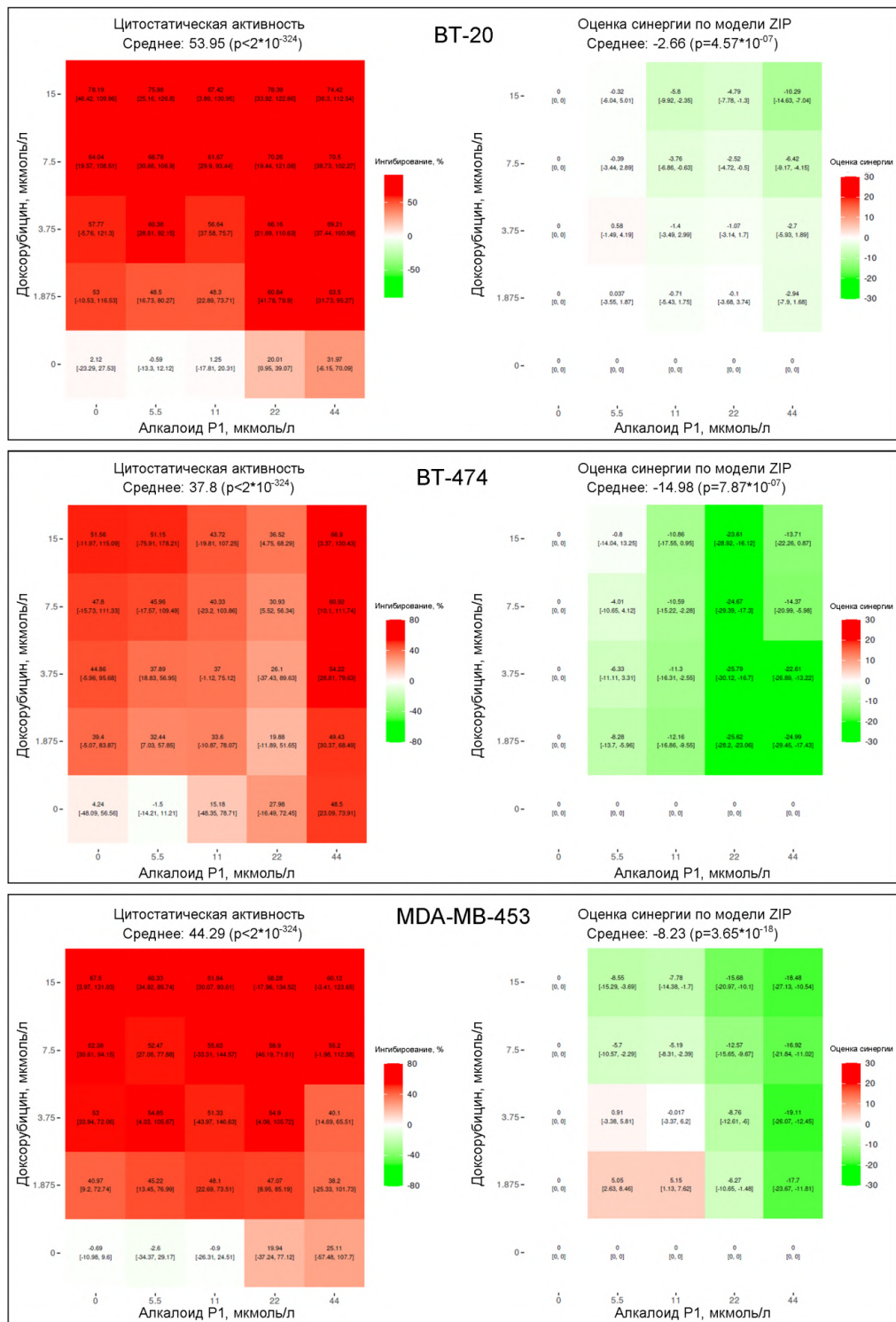


Рис. 4. Цитостатическое действие доксорубина и алкалоида Р1 на клетки культур рака молочной железы при совместном применении и показатель оценки синергии для сочетания двух тестируемых соединений  
Fig. 4. The cytostatic effect of doxorubicin and alkaloid P1 on BC cell cultures when used together, and the synergy assessment index for the combination of the two compounds tested

### Обсуждение

В ходе проведенного исследования было оценено действие индольного алкалоида (Р1), выделенного из белокопытника, на культуры злокачественных клеток РМЖ различных линий и фибробластов кожи и показано, что при концен-

трациях 22 мкмоль/л и 44 мкмоль/л цитотоксичность Р1 в отношении злокачественных клеток всех трех линий РМЖ была выше, чем в отношении фибробластов. Это свидетельствует о селективном действии соединения (Р1), что может минимизировать повреждение нормальных клеток при применении данного алкалоида.

Возможные механизмы, объясняющие более высокую цитотоксическую активность (P1) в отношении злокачественных клеток, могут включать различия в метаболизме, экспрессии целевых молекул или молекулярных путей, вовлеченных в апоптоз [19]. Например, злокачественные клетки могут иметь повышенные уровни определенных рецепторов CD95, EGFR и HER2 или ферментов, таких как циклооксигеназа-2 (COX-2), глутатион-S-трансфераза, которые активируют P1, делая опухолевые клетки более чувствительными к индукции апоптоза под действием этого соединения [20]. Сравнение соединения (P1) с другими ВМР показывает, что (P1) также может действовать через различные механизмы, включая индукцию окислительного стресса и активацию путей, связанных с клеточной смертью [4]. Например, Luo et al. (2022) показали, что экстракты растений, содержащие алкалоиды, полифенолы, терпеноиды, способны ингибировать пролиферацию и вызывать апоптоз клеток РМЖ через активацию каспаз и подавление сигнальных путей, связанных с выживанием клеток [21].

Исследованное нами взаимодействие алкалоида (P1) и доксорубина оказалось разнонаправленным при использовании различных клеточных культур РМЖ. Только в культуре BT20 наблюдалось аддитивное взаимодействие, в то время как в культурах MDA-MB-453 и BT474 фиксировалось явное антагонистическое взаимодействие, максимальное в последнем случае. Такие различия могут быть связаны с особенностями клеточной линии и изменениями в сигнальных путях. В литературе отмечено, что линия MDA-MB-453, в отличие от ряда других, чувствительна к индольному алкалоиду гирсутеин, и ее чувствительность соответствует установленной нами для алкалоида (P1) [22]. Интересно, что в нашем исследовании линия BT474 проявила наименьшую по сравнению с остальными чувствительность к доксорубину, и именно на ней было показано наиболее выраженное антагонистическое действие доксорубина и растительного алкалоида. В исследовании Ghosh et al., (2020), где также оценивалось влияние комбинации доксорубина и растительного алкалоида (винкристина), на клеточные линии рака молочной железы, было показано, что при определенных концентрациях винкрестина синергетически усиливал эффект доксорубина, но при высоких концентрациях наблюдалось антагонистическое взаимодействие [23]. Взаимодействие между препаратами может зависеть от множества факторов, включая дозу, время введения и молекулярные характеристики опухоли [15].

Таким образом, несмотря на обнадеживающие результаты, для более глубокого понимания механизмов действия соединения (P1), его фармакокинетики и потенциальных взаимодействий с другими препаратами необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее, его можно рассматривать как перспективное соединение с потенциальным угнетающим действием на клетки РМЖ.

## Выводы

Новый индольный алкалоид, выделенный из белокопытника, проявляет цитостатическое действие на различные культуры клеток РМЖ, происходящие из люминальных, HER2+ и трижды негативных опухолей при концентрациях выше 22 мкмоль/л и экспозиции 48 ч.

Незначительный синергизм алкалоида (P1) с доксорубином был обнаружен только на культуре клеток трижды негативного РМЖ BT-20, на остальных культурах отмечено антагонистическое действие с ним, что следует учитывать при проведении дальнейших исследований.

### 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. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ — протокол № 5/223 от 06.09.2024. Пациенты подписывали информированное согласие на дачу биологического материала.

### 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 was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology in Rostov-on-Don, Russian Federation. Protocol No. 5/223, dated 06/09/2024. All patients gave written informed consent to participate in the study.

### Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорректирующими свойствами на моделях in vitro и in vivo», номер регистрации 124022100044-2 от 2024 г. Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (per. № 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>)

### Funding

The study was carried out with financial support from the state assignment 'Search for Natural and Synthetic Secondary Plant Metabolites with Antitumor and Immunocorrective Properties in In Vitro and In Vivo Models', registration number 124022100044-2 (2024). The study was conducted using equipment from the Center for Collective Use of the National Medical Research Institute of Oncology (NMITs) of

the Ministry of Health of the Russian Federation (registration No. 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

#### 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. Тимофеева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Филиппова С.Ю. — анализ и обработка полученных данных эксперимента;

Златник Е.Ю. — курирование эксперимента;

Новикова И.А. — курирование эксперимента;

Гненная Н.В. — получение данных для анализа;

Чембарова Т.В. — получение данных для анализа;

Межева И.В. — получение данных для анализа;

Бендерский Н.С. — получение данных для анализа;

Шатова Ю.С. — предоставление биоматериала для исследования;

Черникова Е.Н. — предоставление биоматериала для исследования;

Буров О.Н. — разработка и предоставление химических веществ;

Кит О.И. — курирование эксперимента.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revising and final approval of the version to be published.

Timofeeva S.V. — drafted the manuscript and reviewed relevant publications on the topic;

Filippova S.Yu. — analyzed and processed the obtained experimental data;

Zlatnik E.Yu. — supervised the experiment;

Novikova I.A. — supervised the experiment;

Gnennaya N.V. — obtained data for analysis;

Chembarova T.V. — obtained data for analysis;

Mezheva I.V. — obtained data for analysis;

Bendersky N.S. — obtained data for analysis;

Shatova Yu.S. — provided the biomaterials for the study;

Chernikova E.N. — provided biomaterial for the study;

Burov O.N. — developed and provided chemicals;

Kit O.I. — supervised the experiment.

#### Благодарности

Авторы благодарят Енина Ярослава Сергеевича (лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону) за помощь в проведении исследования.

#### Acknowledgments

The authors would like to thank Yaroslav S. Enin of the Molecular Oncology Laboratory at the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation in Rostov-on-Don for his assistance in conducting the study.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72: 7-33.-DOI: 10.3322/caac.21708.
2. Кит О.И., Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., et al. Путь к персонализированной тактике лечения больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2017; 63(5): 719-723.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-5-719-723.
3. Новикова И.А., Шатова Ю.С., Златник Е.Ю., et al. Проллиферативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014; 11-1: 116-119. [Novikova I.A., Shatova Yu.S., Zlatnik E.Yu., et al. Proliferative and immunological characteristics of molecular biological subtypes of breast cancer. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2014; 11-1: 116-119 (In Rus)].
4. Sharma P., Gupta K., Khandai S.K., et al. Phytometabolites as modulators of breast cancer: a comprehensive review of mechanistic insights. *Med Oncol.* 2024; 41(2): 45.-DOI: 10.1007/s12032-023-02269-2.
5. Златник Е.Ю., Енин Я.С., Буров О.Н., et al. Молекулярно-клеточные аспекты воздействия вторичных метаболитов барбариса обыкновенного и белокопытника гибридного на клеточную линию HeLa. *Исследования и практика в медицине.* 2023; 10(4): 31-47.-DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-4-3. [Zlatnik E.Yu., Enin Ya.S., Burov O.N., et al. Molecular and cellular aspects of the effect of secondary metabolites of common barberry and hybrid butterbur on the HeLa cell line. *Research and Practice in Medicine.* 2023; 10(4): 31-47.-DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-4-3 (In Rus)].
6. Guestini F., McNamara K.M., Sasano H. The use of chemosensitizers to enhance the response to conventional therapy in triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Management.* 2017; 6(4): 127-131.-DOI: 10.2217/bmt-2017-0030.
7. Li J., Li J.X., Jiang H., et al. Phytochemistry and biological activities of corynanthe alkaloids. *Phytochemistry.* 2023; 213: 113786.-DOI: 10.1016/j.phytochem.2023.113786.
8. Филиппова С.Ю., Тимофеева С.В., Ситковская А.О., et al. Влияние берберина на энергетический фенотип клеток линий рака молочной железы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021; 10: 42-46. [Filippova S.Yu., Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., et al. Effect of berberine on the energy phenotype of breast cancer cell lines. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2021; 10: 42-46 (In Rus)].
9. Межева И.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., et al. Некоторые вторичные растительные метаболиты как перспективные кандидаты для лечения рака лёгкого и рака поджелудочной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2024; 27(9): 32-40.-DOI: 10.29296/25877313-2024-09-05. [Mezheva I.V., Filippova S.Yu., Chembarova T.V., et al. Some secondary plant metabolites as promising candidates for the treatment of lung cancer and pancreatic cancer. *Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2024; 27(9): 32-40.-DOI: 10.29296/25877313-2024-09-05 (In Rus)].
10. Qin R., You F.M., Zhao Q., et al. Naturally derived indole alkaloids targeting regulated cell death (RCD) for cancer therapy: from molecular mechanisms to potential therapeutic targets. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 133.-DOI: 10.1186/s13045-022-01350-z.
11. Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., et al. Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава Рос-

- сии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(11): 44-50.-DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3397. [Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., et al. Bioresource collection of cell lines and primary tumors of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(11): 44-50.-DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3397 (In Rus)].
12. Woo S., Kim A.J., Choi Y.K., et al. Synergistic Effect of SH003 and doxorubicin in triple-negative breast cancer. *Phytotherapy Research*. 2016; 30(11): 1817-23.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5687>.
13. Jalali F., Fakhari F., Sepehr A., et al. Synergistic anticancer effects of doxorubicin and metformin combination therapy: A systematic review. *Transl Oncol*. 2024; 45: 101946.-DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101946.
14. Sarkar E., Khan A., Ahmad R., et al. Synergistic anticancer efficacy of curcumin and doxorubicin combination treatment inducing S-phase cell cycle arrest in triple-negative breast cancer cells: an in vitro study. *Cureus*. 2024; 16(12): e75047.-DOI: 10.7759/cureus.75047.
15. Duarte D., Vale N. Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022; 12(3): 100110.-DOI: 10.1016/j.crphar.2022.100110.
16. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P.D. Analysis of cell viability by the MTT assay. *Cold Spring Harb Protoc*. 2018; 2018(6).-DOI: 10.1101/pdb.prot095505.
17. Yadav B., Wennerberg K., Aittokallio T., Tang J. Searching for drug synergy in complex dose-response landscapes using an interaction potency model. *Comput Struct Biotechnol J*. 2015; 13: 504-13.-DOI: 10.1016/j.csbj.2015.09.001.
18. Zheng S., Wang W., Aldahdooh J., et al. SynergyFinder plus: toward better interpretation and annotation of drug combination screening datasets. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2022; 20: 587-596.-DOI: 10.1016/j.gpb.2022.01.004.
19. Timofeeva V., Kit O.I., Filippova S. Yu., et al. Some plant metabolites from petasites sp. and their effect on cancer cells motility in vitro. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(16): 15077.-DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.e15077.
20. Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Тимофеева С.В., et al. Применение силиконового покрытия для оптимизации процесса получения клеточных сфероидов методом висячей капли. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022; 3(3): 15-23.-DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-3-2. [Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., Timofeeva S.V., et al. Application of silicone coating to optimize the process of obtaining cell spheroids by the hanging drop method. *South-Russian Journal of Oncology*. 2022; 3(3): 15-23.-DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-3-2 (In Rus)].
21. Luo M.L., Huang W., Zhu H.P., et al. Advances in indole-containing alkaloids as potential anticancer agents by regulating autophagy. *Biomed Pharmacother*. 2022; 149: 112827.-DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112827.
22. Meng J., Yuan Y., Li Y., Yuan B. Effects of hirsuteine on MDA-MB-453 breast cancer cell proliferation. *Oncol Lett*. 2022; 25(1): 4.-DOI: 10.3892/ol.2022.13590.
23. Ghosh S., Lalani R., Maiti K., et al. Optimization and efficacy study of synergistic vincristine coloaded liposomal doxorubicin against breast and lung cancer. *Nanomedicine (Lond)*. 2020; 15(26): 2585-2607.-DOI: 10.2217/nnm-2020-0169.

Поступила в редакцию / Received / 27.02.2025  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 24.05.2025  
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

#### Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Софья Владимировна Тимофеева / Sofia V. Timofeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>; eLibrary SPIN: 5362-1915; ResearcherID (WOS): L-8536-2016; Author ID (Scopus): 57243356500.

Светлана Юрьевна Филиппова / Svetlana Yu. Filippova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>; eLibrary SPIN: 9586-2785; ResearcherID (WOS): AAN-4408-2020; Author ID (Scopus): 57189618843.

Елена Юрьевна Златник / Elena Yu. Zlatnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>; eLibrary SPIN: 4137-7410; Author ID (Scopus): 6603160432.

Инна Арнольдовна Новикова / Inna A. Novikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>; Author ID (Scopus): 57202252773.

Надежда Владимировна Гненная / Nadezhda V. Gnennaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>; eLibrary SPIN: 9244-2318; ResearcherID (WOS): AGO-3908-2022; Author ID (Scopus): 57214806863.

Татьяна Владимировна Чембарова / Tatyana V. Chembarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>; eLibrary SPIN: 5426-1873; ResearcherID (WOS): AAR-3198-2021; Author ID (Scopus): 57221303597.

Ирина Валентиновна Межевова / Irina V. Mezhevoval / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>; eLibrary SPIN: 3367-1741; ResearcherID (WOS): AAI-1860-2019; Author ID (Scopus): 57296602900.

Олег Николаевич Буров / Oleg N. Burov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-033X>.

Никита Сергеевич Бендерский / Nikita S. Bendersky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>.

Юлиана Сергеевна Шатова / Yuliana S. Shatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>; eLibrary SPIN: 8503-3573; ResearcherID (WOS): Y-6150-2018; Author ID (Scopus): 57200279683.

Елена Николаевна Черникова / Elena N. Chernikova / eLibrary SPIN: 6933-3491.

Олег Иванович Кит / Oleg I. Kit / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>; ResearcherID (WOS): U-2241-2017; Author ID (Scopus): 55994103100.





© Т.Т. Табагуа, П.В. Криворотко, Н.С. Амиров, В.Е. Левченко,  
Е.П. Вычегжанина, А.С. Емельянов, П.И. Крживицкий, С.Н. Новиков, В.Ф. Семиглазов

## Биопсия сигнальных лимфатических узлов у пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами после неoadъювантной терапии: сравнение отдаленных результатов при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов и при аксиллярной лимфаденэктомии при ycN0-статусе

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

© Tengiz T. Tabagua, Petr V. Krivorotko, Nikolay S. Amirov, Valerii E. Levchenko,  
Elena P. Vychezhzhaniina, Aleksander S. Emelyanov, Pavel I. Krzhivitskiy, Sergei N. Novikov,  
Vladimir F. Semiglazov

## Biopsy of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Clinically Positive Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy: A Comparison of Distant Results of SLNB and ALND in Patients with ycN0 Status

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

**Цель.** Целью данного исследования являлась оценка отдаленных результатов лечения при проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов и аксиллярной лимфаденэктомии у пациентов, получивших неoadъювантную химиотерапию и достигнувших полного клинического регресса в лимфатических узлах.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое вошли данные 288 пациенток без клинического вовлечения лимфатических узлов на фоне проведенной неoadъювантной химиотерапии за период с 2016 по 2023 гг. В группе контроля находилось 189 человек, которым была проведена аксиллярная лимфаденэктомия. В экспериментальную группу вошло 99 пациенток, которым выполнялась только биопсия сигнальных лимфатических узлов. Характеристики пациентов были распределены согласно виду хирургического вмешательства, в подмышечной области и представлены в виде медианы и диапазона числительных переменных, а также в виде частоты (количество, процент) для категориальных данных. Все статистические тесты были двусторонними и значения  $p$  менее 0,05 считались статистически значимыми.

**Результаты.** При медиане наблюдения в 60 мес. loco-регионарный рецидив был зафиксирован у 3 пациенток из разных групп лечения. 1 пациентка из группы аксиллярной лимфаденэктомии (1/146, 0,6 %) имела стадию ypN1a и получила адъювантную лучевую терапию. В группе биопсии сигнальных лимфатических узлов с последующей аксиллярной лимфаденэктомией рецидивирование произошло у 1 пациентки (1/43, 2,3 %) с аналогичной стадией и дальнейшей адъювантной лучевой терапией. 1 пациентка, которой была выполнена только биопсия сигнальных лимфатических узлов (1/99, 1 %), имела статус ypN0 и получила адъювантную лучевую терапию. В двух случаях рецидивы сопровождалась кожными проявлениями у пациенток, перенесших мастэктомию, а в одном случае рецидив был ограничен подмышечной областью. В течение

**Aim.** To evaluate the long-term treatment outcomes of SLNB and ALND in patients who received NACT and achieved complete clinical regression in lymph nodes.

**Materials and Methods.** A retrospective cohort study was conducted which included data from 288 patients with no clinical lymph node involvement on the background of NACT between 2016 and 2023. 189 patients who underwent ALND were included in the control group. The experimental group comprised 99 patients who underwent ALND only. Patient characteristics were categorized according to the type of axillary surgery, with numeric variables presented as medians and ranges, and categorical data presented as frequencies (number and percentage). All statistical tests were two-sided and  $p$ -values below 0.05 were considered to be statistically significant.

**Results.** At a median follow-up of 60 months, locoregional recurrence was observed in three patients across different treatment groups. One patient in the ALD group (1/146, 0.6 %) had stage ypN1a and received adjuvant radiation therapy. In the BSLU group, followed by ALD, recurrence occurred in one patient (1/43, 2.3 %), who had a similar stage and received further adjuvant radiation therapy. One patient who underwent BSLU alone (1/99, 1 %) had ypN0 status and received adjuvant radiation therapy. Two cases of recurrence were accompanied by skin manifestations in patients who underwent mastectomy, and in one case recurrence was limited to the axillary region. During the entire follow-up period, 52 patients (18 %) died, including 42 (42/146, 28.8 %) from the ALD group and 10 (10/142, 7 %) from the BSLU group. To evaluate the long-term outcomes, patients were categorized according to the method

всего периода наблюдения умерло 52 пациентки (18 %), 42 из них (42/146, 28,8%) — из группы аксиллярной лимфаденэктомии, и 10 (10/142, 7%) — из группы биопсии сигнальных лимфатических узлов. Для оценки отдаленных результатов пациентки были распределены в зависимости от метода хирургического вмешательства в аксиллярной области (биопсия сигнальных лимфатических узлов или аксиллярная лимфаденэктомия). Общая выживаемость в группе биопсии сигнальных лимфатических узлов через 3 и 5 лет составила 96,3 и 93,3 % соответственно, в то время как в группе аксиллярной лимфаденэктомии — 86,3 и 80,8 % ( $p = 0,001$ ). Выживаемость без рецидива через 3 и 5 лет была значительно выше в группе биопсии сигнальных лимфатических узлов и составила 90,1 и 85,2 % соответственно по сравнению с 77,4 и 73,3 % в группе аксиллярной лимфаденэктомии ( $p = 0,005$ ). Выживаемость без отдаленных метастазов также оказалась выше в группе биопсии сигнальных лимфатических узлов и составила 93,7 и 89,4 % против 79,5 и 75,3 % в группе аксиллярной лимфаденэктомии ( $p = 0,001$ ). Выживаемость, специфичная для рака молочной железы, была выше в группе биопсии сигнальных лимфатических узлов и достигла 97,9 и 95,7 % на 3-м и 5-м годах против 89,7 и 84,9 % в группе аксиллярной лимфаденэктомии ( $p = 0,002$ ).

**Заключение.** Разница в общей выживаемости между контрольной и экспериментальной группами позволяет предположить, что на эти результаты, вероятно, влияют факторы, не связанные с хирургическим подходом. Однако именно выбор метода хирургического вмешательства оказывает влияние на качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; биопсия сигнальных лимфатических узлов; аксиллярная лимфаденэктомия

**Для цитирования:** Табагуа Т.Т., Криворотко П.В., Амиров Н.С., Левченко В.Е., Вычегжанина Е.П., Емельянов А.С., Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Семглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов у пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами после неoadъювантной терапии: сравнение отдаленных результатов при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов и при аксиллярной лимфаденэктомии при ycN0-статусе. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 476-488.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2315

✉ Контакты: Табагуа Тенгиз Тенгизович, tedo8308@mail.ru

## Введение

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) стала стандартом в хирургии рака молочной железы (РМЖ) для пациентов с клинически негативными регионарными лимфатическими узлами (ЛУ), несколько оттеснив аксиллярную лимфаденэктомию (АЛД) [1]. БСЛУ обеспечивает такой же уровень информации, получаемой при стадировании подмышечной области, как и при АЛД. Однако при этом значительно снижается риск развития лимфедемы [2].

В настоящее время невозможно представить лечение РМЖ без неoadъювантной химиотерапии (НАХТ), позволяющей выбирать вид оперативного лечения в пользу сохранения молочной железы, оценивать эффект от проводимой терапии *in vivo* и сокращать объем хирургического вмешательства на аксиллярной области [3, 24]. При локорегионарном метастазировании НАХТ

of axillary surgery (BSLU or ALD). The overall survival (OS) in the BSLU group was 96.3 and 93.3 % after 3 and 5 years, respectively. In the ALD group, the rates were 86.3 and 80.8 % ( $p = 0.001$ ). The recurrence-free survival (RFS) at 3 and 5 years was significantly higher in the BSLU group, at 90.1 and 85.2 % respectively, compared to 77.4 and 73.3 % in the ALD group ( $p = 0.005$ ). The survival rate without distant metastases was also higher in the BSLU group, at 93.7 and 89.4 %, vs. 79.5 and 75.3 % in the ALD group ( $p = 0.001$ ). The breast cancer-specific survival was higher in the BSLU group, reaching 97.9 and 95.7 % at 3 and 5 years, respectively, compared to 89.7 and 84.9 % in the ALD group ( $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** The difference in OS between the control and experimental groups suggests that these results are probably influenced by factors unrelated to the surgical approach. The choice of surgical approach has a significant impact on patients' quality of life.

**Keywords:** breast cancer; sentinel lymph node biopsy; axillary lymph node dissection

**For Citation:** Tengiz T. Tabagua, Petr V. Krivorotko, Nikolay S. Amirov, Valerii E. Levchenko, Elena P. Vychezhzhaniina, Aleksander S. Emelyanov, Pavel I. Krzhivitskiy, Sergei N. Novikov, Vladimir F. Semiglazov. Biopsy of sentinel lymph nodes in patients with clinically positive lymph nodes following neoadjuvant therapy: A comparison of distant results of SLNB and ALND in patients with ycN0 status. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 476-488.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2315

направлена не только на лечение первичного очага, но и способствует уменьшению объема хирургического пособия на аксиллярных ЛУ, что, как следствие, уменьшает риск послеоперационных осложнений [4, 5].

Несмотря на это, влияние БСЛУ на отдаленные результаты у пациентов с N+ статусом перед НАХТ остается предметом активных споров [6]. Обсуждение сконцентрировано на целесообразности выполнения БСЛУ у этой группы пациентов, так как неoadъювантное лечение может повлиять на пути лимфооттока молочной железы [7, 8]. В настоящее время БСЛУ проводится для определения статуса регионарных ЛУ у пациентов с cN0-статусом ЛУ перед НАХТ. Эти рекомендации были основаны на исследованиях, где было показано, что частота ложноотрицательных ответов около 10 % является приемлемым показателем для БСЛУ [9, 10].

Добавление в схемы предоперационного лечения Her2-положительного или трижды негативного подтипа РМЖ таких препаратов, как трастузумаб, пертузумаб, пембролизумаб позволило снизить риск вовлечения ЛУ в опухолевый процесс на 50–70 % [11–13]. И все же внедрение БСЛУ после НАХТ у пациентов с первоначально диагностированным cN+заболеванием остается под сомнением, поскольку в ранних исследованиях частота ложноотрицательных результатов варьировала от 8,4 до 23,9 % [5, 14, 15]. Для снижения частоты ложноотрицательных ответов была разработана таргетная аксиллярная лимфодиссекция, которая включала маркировку пораженных ЛУ до начала НАХТ с помощью тату-метки или установки металлической клипсы, двойное картирование ЛУ или удаление, как минимум, трех сигнальных ЛУ [16–18]. В указанных исследованиях данные виды вмешательств не всегда соотносились с улучшением прогноза, тогда как проведение БСЛУ не было связано с увеличением частоты рецидивов в подмышечной области или ухудшением результатов лечения [19, 20]. Целью нашего исследования стало оценить отдаленные результаты лечения пациентов с cN+статусом перед НАХТ и последующим сравнением двух хирургических подходов: БСЛУ и АЛД.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое вошли данные 288 пациенток без клинического вовлечения ЛУ на фоне проведенной НАХТ. Данные пациенток, которым было выполнено хирургическое вмешательство в отделении опухолей молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, оценивались за период с 2016 по 2023 гг. Все пациентки перед оперативным вмешательством прошли обследование для оценки локального распространения опухолевого процесса. Комплекс диагностических мероприятий включал данные клинического осмотра, ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез и зон регионарного лимфооттока, а также однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) молочных желез и соответствующих зон лимфатического оттока (маммолимфосцинтиграфии). Предоперационный диагноз «рак молочной железы» был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим исследованием трепан-биоптата молочной железы, полученного под УЗ-навигацией. В дополнение к проведенным исследованиям перед началом НАХТ большинству пациенток также была выполнена трепан-биопсия под УЗ-контролем клинически позитивного аксиллярного ЛУ. Статус

cN+ устанавливался при наличии опухолевых клеток в биоптате ЛУ, признаков вторичного поражения ЛУ по результатам УЗИ, маммолимфосцинтиграфии и/или при выявлении увеличенных ЛУ с признаками инфильтрации при пальпации. Дальнейшая тактика лечения, включая режим и кратность проведения НАХТ, определялась в соответствии с клиническими рекомендациями. После окончания НАХТ все пациентки прошли контрольные обследования (осмотр, УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока, маммолимфосцинтиграфию) для определения эффективности полученной терапии и рестадирования заболевания.

Последний цикл НАХТ был проведен не ранее чем за 30 дней до планируемого оперативного вмешательства. По результатам контрольных обследований у всех пациенток, включенных в исследование, cN+ статус трансформировался в ucN0. Далее была проведена либо органосохраняющая операция, либо мастэктомия в соответствии с клинической ситуацией и желанием пациентки. Хирургическое вмешательство в аксиллярной области подразделялось на проведение БСЛУ или АЛД. До 2020 г. методом выбора была АЛД, хотя БСЛУ уже использовалась в практике и могла быть выполнена на усмотрение хирурга. В результате полученных данных исследования [16], БСЛУ стала «золотым стандартом» в условиях отделения опухолей молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России для хирургического стадирования аксиллярной области при условии удаления не менее 3 ЛУ.

При выполнении БСЛУ накануне за 1 день до операции выполнялась лимфосцинтиграфия с введением радиоизотопного коллоида перитуморально или в подсосковую зону для визуализации лимфооттока. Во время проведения БСЛУ с помощью гамма-датчика был определен как минимум 1 сигнальный ЛУ (СЛУ), накапливающий радиоизотоп. СЛУ был удален и отправлен на срочное патоморфологическое исследование по методике замороженных срезов. При отсутствии опухолевых клеток в СЛУ, по результатам срочного патоморфологического исследования, дальнейшая АЛД не проводилась. Если же статус СЛУ был определен как урN+, то выполнялась дальнейшая лимфодиссекция I–II уровня.

*Статистический анализ.* Согласно дизайну исследования, были выделены две группы пациентов. В группу контроля вошло 189 пациентов, которым так или иначе была проведена АЛД. В экспериментальную группу вошло 99 пациентов, которым выполнялась только БСЛУ. Характеристики пациентов были распределены, согласно виду хирургического вмешательства, в подмышечной области и представлены в виде медианы

**Таблица 1. Характеристики пациентов с клинически положительными ЛУ при РМЖ до и после неоадьювантной терапии**

Характеристика	Количество (%) / Медиана (Диапазон)
Пациенты	
Возраст (лет)	51 (20-87)
Постменопауза	159 (55,2 %)
Предоперационная диагностика	
Маммография	244 (84,8 %)
УЗИ молочной железы + аксиллярной зоны	288 (100,0 %)
Пункционная биопсия ЛУ	168 (58,3 %)
Маммолимфосцинтиграфия	288 (100,0 %)
Стадия до НАХТ	
cT1	52 (18 %)
cT2	177 (61,6 %)
cT3	59 (20,4 %)
cN+	288 (100,0 %)
НАХТ	
ТСНР	55 (19,1 %)
Антрациклины + таксаны	184 (63,9 %)
Трастузумаб + антрациклины + таксаны	49 (17 %)
Подтип опухоли	
Люминальный	109 (37,8 %)
HER2-положительный	104 (36,2 %)
Трижды негативный	75 (26,0 %)
Стадия после НАХТ	
ypT0	85 (29,6 %)
ypTis	21 (7,3 %)
ypT1a	22 (7,6 %)
ypT1b	39 (13,5 %)
ypT1c	57 (19,8 %)
ypT2	53 (18,4 %)
ypT3	11 (3,8 %)
ypN0	145 (50,4 %)
ypN1	105 (36,5 %)
ypN2	26 (9,0 %)
ypN3	12 (4,1 %)
Хирургия молочной железы	
Органосохраняющая (ОСО)	122 (42,4 %)
Мастэктомия	166 (57,6 %)
Послеоперационное лечение	
Капецитабин	18 (6,2 %)
Лучевая терапия на молочную железу	125 (43,4 %)
Лучевая терапия на аксиллярную зону	214 (74,3 %)
Гормональная терапия	164 (56,9 %)
T-DM1	80 (27,7 %)

УЗИ — ультразвуковое исследование, НАХТ — неоадьювантная химиотерапия, HER2 — оценка с помощью иммуногистохимического исследования или гибридизации in situ, ТСНР — трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел + карбоплатин, T-DM1 — трастузумаб эмтанзин.

**Table 1. Characteristics of patients with clinically positive lymph nodes in BC before and after neoadjuvant therapy**

Characteristic	Number (%) / Median (Range)
Patients	
Age (years)	51 (20-87)
Postmenopause	159 (55.2 %)
Preoperative diagnostics	
Mammography	244 (84.8 %)
Ultrasound examination of the mammary gland + axillary zone	288 (100.0 %)
Needle biopsy of the LN	168 (58.3 %)
Mammolymphoscintigraphy	288 (100.0 %)
Stage before neoadjuvant chemotherapy	
cT1	52 (18 %)
cT2	177 (61.6 %)
cT3	59 (20.4 %)
cN+	288 (100.0 %)
Neoadjuvant chemotherapy	
TCHP	55 (19.1 %)
Anthracyclines + taxanes	184 (63.9 %)
Trastuzumab+Anthracyclines+Taxanes	49 (17 %)
Tumor subtype	
Luminal	109 (37.8 %)
HER2-positive	104 (36.2 %)
Triple-negative	75 (26.0 %)
Stage after neoadjuvant chemotherapy	
ypT0	85 (29.6 %)
ypTis	21 (7.3 %)
ypT1a	22 (7.6 %)
ypT1b	39 (13.5 %)
ypT1c	57 (19.8 %)
ypT2	53 (18.4 %)
ypT3	11 (3.8 %)
ypN0	145 (50.4 %)
ypN1	105 (36.5 %)
ypN2	26 (9.0 %)
ypN3	12 (4.1 %)
Breast Surgery	
Breast-preserving (BP)	122 (42.4 %)
Mastectomy	166 (57.6 %)
Postoperative treatment	
Capecitabine	18 (6.2 %)
Radiation therapy on the mammary gland	125 (43.4 %)
Radiation therapy on the axillary area	214 (74.3 %)
Hormone therapy	164 (56.9 %)
T-DM1	80 (27.7 %)

LN — lymph node, HER2 — evaluation by immunohistochemistry or in situ hybridization.

и диапазона числительных переменных, а также в виде частоты (количество, процент) для категориальных данных. Различия в демографических, клинико-патологических и лечебных характеристиках между двумя группами оценивались с использованием критерия Хи-квадрат. Переменные, которые оказались значимыми в однофакторном анализе, были дополнительно оценены с использованием многовариантного логистического регрессионного анализа для исключения влияния смешивающих факторов. Для оценки частоты рецидивирования и общей выживаемости пациенты были сгруппированы, исходя из итогового вида хирургического вмешательства (АЛД или БСЛУ) и их постнеoadъювантного клинического статуса ЛУ (ypN0 против ypN+). Безрецидивная выживаемость (БРВ) считалась, начиная от даты операции до первой регистрации опухолевого прогрессирования, будь то локорегионарное рецидивирование или отдаленное метастазирование. Выживаемость без отдаленного метастазирования (ВБОМ) определялась от даты операции до регистрации начальных проявлений отдаленных метастазов. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась от даты операции до даты смерти от любой причины или же до самого последнего контрольного обследования. Выживаемость, специфичная для РМЖ определялась на основании выявления РМЖ в качестве причины смерти, при этом время наблюдения корректировалось с учетом смертей, произошедших по другим причинам. Кривые ОВ, БРВ, ВБОМ и выживаемости, специфичной для РМЖ, были построены с помощью метода Каплана – Майера. Для сравнения распределения рецидивов и выживаемости между группами ис-

пользовался критерий лог-ранга. Все статистические тесты были двусторонними, и значения  $p$  менее 0,05 считались статистически значимыми. Описательные статистические анализы и визуализация данных выполнялись с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26.0. Данные по сравнению групп БСЛУ и АЛД представлены в табл. 1.

## Результаты

Проведен ретроспективный анализ данных за период с 2016 по 2023 гг. Выявлено 288 случаев полного клинического ответа на проведение НАХТ со стороны подмышечных ЛУ. Пациенты в обеих группах были сбалансированы по возрасту, менопаузальному статусу, стадии заболевания, размеру первичной опухоли, гистологическому и молекулярно-генетическому подтипу опухоли, до проведения НАПХТ и после (см. табл. 1).

Согласно интраоперационному стадированию аксиллярных ЛУ, 142 пациенткам (49,3 %) была проведена БСЛУ, а 146 (50,7 %) — АЛД. Среди группы БСЛУ у 43 пациенток (30,2 %) были выявлены опухолевые клетки в СЛУ, что потребовало проведение дальнейшей АЛД, остальным 99 пациенткам (69,8 %) не потребовалась дальнейшая лимфодиссекция. В группе АЛД среднее количество несторожевых ЛУ составила 15 (диапазон был от 5 до 25), а медиана СЛУ была 2 (диапазон от 1 до 6). Среднее количество вторично пораженных несигнальных ЛУ равнялось 1 (диапазон 0–23). Характеристики подмышечных ЛУ подробно описаны в табл. 2.

**Таблица 2. Интраоперационные методы стадирования пациенток с клинически пораженными ЛУ, прошедших неoadъювантную химиотерапию**

	Количество (%) / Медиана (диапазон)
БСЛУ	142 (49,3 %)
АЛД	146 (50,7 %)
БСЛУ с конверсией в АЛД	43/142 (30,2 %)
БСЛУ без конверсии в АЛД	99/142 (69,8 %)
Среднее количество неСЛУ	15 (5–25)
Среднее количество метастатических СЛУ	1 (0–23)

БСЛУ — биопсия сигнального лимфатического узла, АЛД — аксиллярная лимфодиссекция, СЛУ — сигнальный лимфатический узел.

**Table 2. Intraoperative methods of staging of patients with clinically affected lymph nodes who underwent neoadjuvant chemotherapy**

	Number (%) / Median (Range)
SLNB	142 (49.3 %)
ALND	146 (50.7 %)
SLNB with conversion to ALD	43/142 (30.2 %)
SLNB without conversion to ALD	99/142 (69.8 %)
Mean number of non-SLN	15 (5–25)
Mean number of metastatic SLN	1 (0–23)

SLNB — Biopsy of the signal lymph node, ALND — Axillary lymphadenectomy, SLN — signal lymph node

**Таблица 3. Сравнение характеристик пациенток между группами аксиллярной лимфодиссекции и биопсии СЛУ**

Характеристика	АЛД n = 146 (%)	БСЛУ n = 142 (%)	Однофакторный анализ p-value	Многофакторный анализ p-value ОШ (95 % ДИ)
<b>Возраст</b>				
- ≤ 51	78 (53,4 %)	75 (52,8 %)	0,922	-
- > 51	68 (46,6 %)	67 (47,2 %)	-	-
<b>Менопаузальный статус</b>				
- Пременопауза	59 (40,5 %)	70 (49,1 %)	0,122	-
- Постменопауза	87 (59,5 %)	72 (50,9 %)	-	-
<b>Размер опухоли до НАХТ (мм)</b>				
- ≤ 35	94 (64,4%)	99 (69,8%)	0,303	-
- > 35	52 (35,6%)	43 (30,2%)	-	-
<b>Стадия до НАХТ</b>				
- cT1-2	111 (75,9 %)	108 (76,1 %)	0,971	-
- cT3	35 (24,1 %)	34 (23,9 %)	-	-
<b>Объем хирургического вмешательства</b>				
- ОСО	45 (30,7 %)	89 (62,9 %)		
- МЭ	101 (69,3 %)	53 (37,1 %)	-	-
<b>Размер опухоли после НАХТ (мм)</b>				
- ≤ 9	68 (46,6 %)	87 (61,0 %)		0,090–1,684 (0,922–3,077)
- > 9	78 (53,4 %)	55 (39,0 %)	-	-
<b>N-статус после НАХТ</b>				
- ypN0	54 (36,8 %)	90 (63,5 %)		
- ypNmi	2 (1,2 %)	12 (8,2 %)	-	-
- ypN1	37 (25,2 %)	25 (18,2 %)	-	-
- ypN2	28 (19,6 %)	12 (8,2 %)	-	-
- ypN3	25 (17,2 %)	2 (1,9 %)	-	-

ОСО — органосохраняющая операция, МЭ — мастэктомия, НАХТ — неоадъювантная химиотерапия, ОШ — отношение шансов, 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

**Table 3. Comparison of patient characteristics between the groups of axillary lymphadenectomy and sentinel lymph node biopsy**

Characteristic	ALND n = 146 (%)	SLNB n = 142 (%)	One-way analysis p-value	Multivariate analysis p-value OR (95 % CI)
<b>Age</b>				
- ≤51	78 (53.4 %)	75 (52.8 %)	0.922	-
- > 51	68 (46.6 %)	67 (47.2 %)	-	-
<b>Menopausal status</b>				
- Premenopausal	59 (40.5 %)	70 (49.1 %)	0.122	-
- Postmenopausal	87 (59.5 %)	72 (50.9 %)	-	-
<b>Tumor size before NACT (mm)</b>				
- ≤ 35	94 (64.4 %)	99 (69.8 %)	0.303	-
- > 35	52 (35.6 %)	43 (30.2 %)	-	-
<b>Stage before NACT</b>				
- cT1-2	111 (75.9 %)	108 (76.1 %)	0.971	-
- cT3	35 (24.1 %)	34 (23.9 %)	-	-
<b>Breast surgery</b>				
- Breast-conserving	45 (30.7 %)	89 (62.9 %)		
- Mastectomy	101 (69.3 %)	53 (37.1 %)	-	-
<b>Tumor size after NACT (mm)</b>				
- ≤ 9	68 (46.6 %)	87 (61.0 %)		0.090–1.684 (0.922–3.077)
- > 9	78 (53.4 %)	55 (39.0 %)	-	-
<b>N-status after NACT</b>				
- ypN0	54 (36.8 %)	90 (63.5 %)		
- ypNmi	2 (1.2 %)	12 (8.2 %)	-	-
- ypN1	37 (25.2 %)	25 (18.2 %)	-	-
- ypN2	28 (19.6 %)	12 (8.2 %)	-	-
- ypN3	25 (17.2 %)	2 (1.9 %)	-	-

NACT — Neoadjuvant chemotherapy, OR — Odds ratio, 95 % CI — 95 % confidence interval.

Демографические, клинико-патологические и связанные с лечением характеристики 288 пациенток были проанализированы и сравнены между двумя хирургическими группами: АЛД и БСЛУ. В однофакторном анализе распределение возраста не показало значимых различий между группами АЛД и БСЛУ ( $p = 0,922$ ). Аналогично, менопаузальный статус также не продемонстрировал статистически значимых различий между группами ( $p = 0,122$ ). Предоперационный размер опухоли был сопоставимым в обеих группах ( $p = 0,303$ ). Клиническая стадия до начала неoadъювантной терапии (сT1-2 против сT3) также не показала значимых различий между группами ( $p = 0,971$ ). Однако было выявлено статистически значимая разница по типу выполненного хирургического вмешательства: пациентки из группы АЛД чаще подвергались мастэктомии, по сравнению с группой СЛУ (69,3 против 37,1 % соответственно;  $p < 0,0001$ ). Этот результат был подтвержден в многовариантном анализе, который показал, что проведение органосохраняющей операции было статистически значимо связано с группой БСЛУ (отношение шансов (ОШ) = 0,255, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,154–0,421,  $p < 0,0001$ ). Размер опухоли после НАХТ также различался между группами: в группе АЛД остаточная опухоль скорее была более крупной, нежели в группе БСЛУ ( $p = 0,010$ ).

N-статус после НАХТ также значительно различался: в группе БСЛУ была зафиксирована более высокая частота достижения статуса урN0 (63,5 % против 36,8 % в группе АЛД;  $p < 0,0001$ ). Эти различия подтвердились и в многовариантном анализе, где вероятность достижения статуса урN0 была значительно выше в группе БСЛУ (OR = 0,546, 95 % ДИ: 0,436–0,684,  $p < 0,0001$ ). Результаты однофакторного и многовариантного анализа приведены в табл. 3.

При медиане наблюдения в 60 мес. локорегионарный рецидив был зафиксирован у 3 пациенток из разных групп лечения. 1 пациентка из группы АЛД (1/146, 0,6 %) имела стадию урN1a и получила адъювантную лучевую терапию. В группе БСЛУ с последующей АЛД рецидивирование произошло у 1 пациентки (1/43, 2,3 %) с аналогичной стадией и дальнейшей адъювантной лучевой терапией. 1 пациентка, которой была выполнена только БСЛУ (1/99, 1 %) имела статус урN0 и получила адъювантную лучевую терапию. Лечение варьировалось в зависимости от клинической ситуации: 2 пациентки перенесли повторное хирургическое вмешательство на подмышечной области, а 1 пациентка получила изолированное системное лечение. В течение всего периода наблюдения умерло 52 пациентки (18 %), из них 42 (42/146, 28,8%) — из группы АЛД и 10 (10/142, 7%) — из группы БСЛУ. Для оценки отдаленных результатов пациентки распределены в зависимости от метода хирургического вмешательства в аксиллярной области (БСЛУ или АЛД) и были проанализированы показатели выживаемости. ОВ в группе БСЛУ через 3, 5 лет составила 96,3 и 93,3 % соответственно, в то время как в группе АЛД — 86,3 и 80,8 % ( $p = 0,001$ ). БРВ через 3 и 5 лет была значительно выше в группе БСЛУ и составила 90,1 и 85,2 % соответственно по сравнению с 77,4 и 73,3 % в группе АЛД ( $p = 0,005$ ). ВБОМ также оказалась выше в группе БСЛУ и составила 93,7 и 89,4 % против 79,5 и 75,3 % в группе АЛД ( $p = 0,001$ ). Выживаемость, специфичная для РМЖ, была выше в группе БСЛУ и достигла 97,9 %, и 95,7 % на 3-м, 5-м годах против 89,7 и 84,9 % в группе АЛД ( $p = 0,002$ ). Статистический анализ показал значимые различия между группами БСЛУ и АЛД по всем показателям выживаемости, что было наглядно подтверждено кривыми выживаемости по Каплану — Майеру (рис. 1–4).

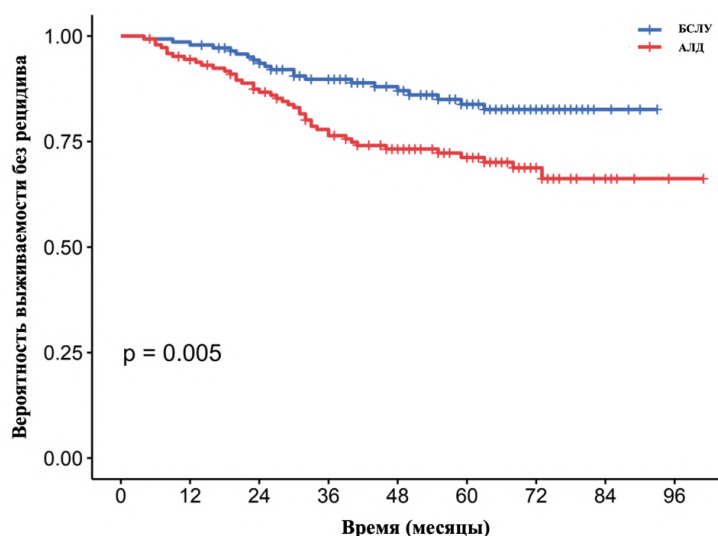


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость  
Fig. 1. Recurrence-free survival

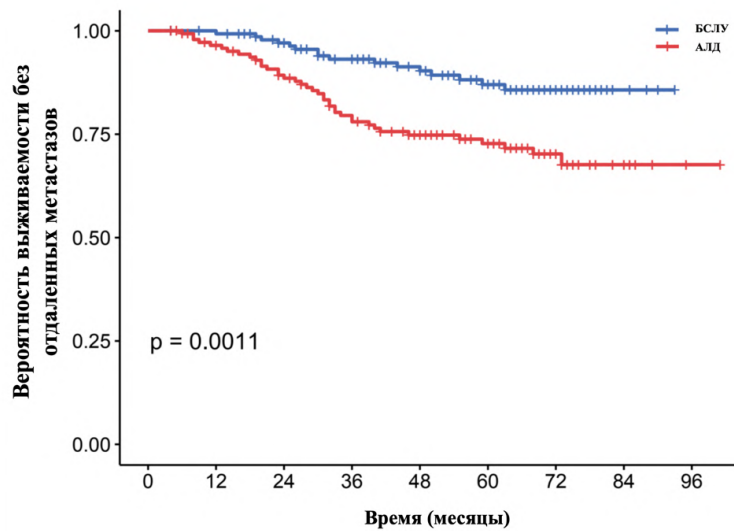


Рис. 2. Выживаемость без отдаленных метастазов  
Fig. 2. Distant disease-free survival

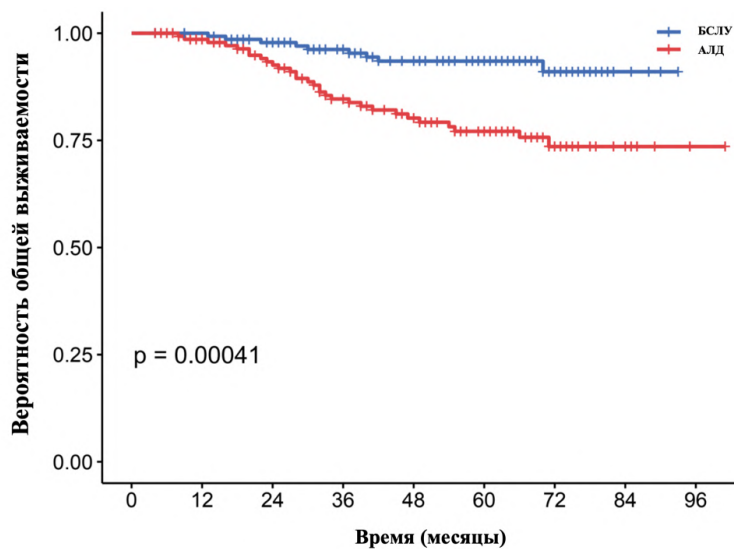


Рис. 3. Общая выживаемость  
Fig. 3. Overall survival

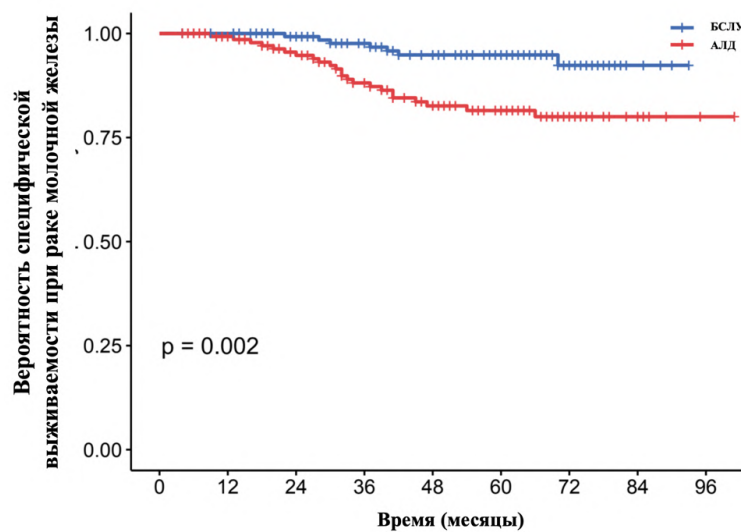


Рис. 4. Выживаемость, специфичная для рака молочной железы  
Fig. 4. Breast cancer-specific survival

## Обсуждение

Результаты нашего анализа вносят вклад в продолжающийся спор о выборе оптимальной хирургической тактики на подмышечной области у пациенток с cN+, достигших статуса ycN0 на фоне проведения НАХТ. Хотя полученные данные соответствуют имеющимся доказательствам онкологической безопасности выполнения БСЛУ с использованием одного метода визуализации для поиска СЛУ, их следует интерпретировать с осторожностью из-за некоторых различий между группами пациентов. В частности, выявленные различия в биологии опухоли и ответе на НАХТ между группами БСЛУ и АДД могли повлиять на полученные результаты. Значительное различие в ОВ между группами БСЛУ и АДД указывает на то, что помимо хирургического подхода на исходы лечения, вероятно, влияют и другие факторы. Частота подмышечных рецидивов в нашем исследовании, колеблющаяся в пределах от 0,6 до 2,1 %, сопоставима с данными других исследований, где этот показатель варьирует от 0 до 2,3 %. Вопреки тому, что наши данные свидетельствуют о связи БСЛУ с лучшими отдаленными онкологическими результатами, включая БРВ, ВБОМ, ОВ и выживаемость, специфичную для РМЖ, эти результаты не являются доказательством превосходства БСЛУ над АДД. Полученные данные дают основания предполагать, что БСЛУ может быть разумным вариантом для тщательно отобранных пациенток, которые достигли статуса ycN0.

На протяжении долгого времени считалось, что БСЛУ не могла быть полноценной альтернативой АДД у пациенток с cN+ РМЖ, у которых произошла конверсия узлов до ycN0 после проведения НАХТ. Основная причина этой нерешительности была связана с результатами ранних исследований, сообщающих о недопустимо высоком уровне ложноотрицательных ответов (ЛО) при выполнении БСЛУ в данной популяции пациентов, зачастую превышающем 10 % [5, 14–15, 21]. Одним из наиболее значимых исследований в этой области является исследование ACOSOG Z1071 [5], в котором приняли участие 756 пациенток со статусом cN+, получавших НАХТ. Из них 649 пациенток завершили протокол, включавший БСЛУ с последующей АДД после предоперационной системной терапии. В этом исследовании уровень ЛО для БСЛУ составил 12,6 %, что вызвало сомнения в надежности БСЛУ в качестве единственного метода стадирования в данной клинической ситуации. Исследование SENTINA [15] также попыталось ответить на этот вопрос в рамках аналогичного по дизайну исследования, вклю-

чавшего 1 737 пациенток. Анализ объединенных данных показал, что частота ЛО у пациенток, которым был удален только один СЛУ, составила 24,3 %, но снижалась до 18,5 % при удалении двух СЛУ. Дополняя эти данные, систематический обзор и мета-анализ [22], объединивший данные восьми исследований по применению БСЛУ после НАХТ у пациенток с cN+, показал, что средний уровень ЛО составил 15,1 %. Примечательно, что при удалении только одного сторожевого узла уровень ЛО был значительно выше, по сравнению с удалением двух и более узлов (23,9 против 10,4 %,  $p = 0,026$ ), что подчеркивает важность количества удаленных СЛУ для минимизации ошибок.

Несмотря на большое количество исследований, которые сосредоточились на методах снижения уровня ЛО, связанных с выполнением БСЛУ у пациенток с вторичным поражением ЛУ и получавших НАПХТ, ни одно из них не оценивало отдаленные онкологические исходы. Напротив, наше исследование включило в анализ оценку долгосрочных онкологических результатов, показав, что БСЛУ является не только безопасной процедурой, но и ассоциируется с более благоприятным прогнозом у пациенток со статусом cN+ подмышечных ЛУ, получавших НАХТ. Этот вывод подтверждается схожими данными других исследований с длительным периодом наблюдения.

Так, в ретроспективном исследовании Kahler–Ribeiro–Fontana и соавт., включившем 688 пациенток с cN0–cN+ критерием, достигших или сохранивших статус ycN0 после НАХТ и перенесших БСЛУ, частота локорегионарного рецидива среди изначально cN+ пациенток составила всего 1,8 %. Кроме того, ОВ для всей когорты составила 91,3 % через 5 лет и 81,0 % через 10 лет [17]. Аналогичное ретроспективное исследование 610 пациенток также подтвердило безопасность и эффективность процедуры. При медиане наблюдения в 40 мес. зарегистрирован только один случай рецидива в ЛУ, который произошел одновременно с местным рецидивом у пациентки, отказавшейся от адъювантной лучевой терапии. Пятилетняя ВБОМ и ОВ составили 92,7 % и 94,2 % соответственно [18]. В систематическом обзоре и метаанализе Keelan и соавт. [23], включавшем данные 7 ретроспективных когортных исследований с общей выборкой 915 пациенток с гистологически подтвержденным cN+ РМЖ, получивших предоперационное лекарственное лечение, объединенный анализ показал, что пятилетняя БРВ составила 86,5 % (95 % ДИ: 82,15–90,35), а ОВ через 5 лет — 93,1 % (95 % ДИ: 87,8–97,03) у пациенток с отсутствием опухолевых клеток в СЛУ и без последующей АДД. В еще одном

ретроспективном исследовании Lim и соавт. [25] были проанализированы данные аналогичной группы, в которую вошло 902 пациентки. У 477 (52,9 %) из них был достигнут полный патологический патоморфоз пораженного ранее подмышечного ЛУ. Исследование показало, что среди пациенток, перенесших БСЛУ, частота рецидивов в подмышечной области составила 3,2 %, тогда как в группе АДД этот показатель составил 1,8 % ( $p = 0,398$ ). Также обращает на себя внимание, что БРВ и ОВ были значительно выше в группе БСЛУ, причем отношение рисков (ОР) составило 0,501 (95 % ДИ: 0,293–0,856,  $p = 0,011$ ) и 0,244 (95 % ДИ: 0,061–0,979,  $p = 0,047$ ) соответственно. Эти данные позволяют предположить, что у данной категории пациенток возможен отказ от проведения АДД без ущерба для отдаленных результатов выживаемости.

Следует отметить, что наше исследование имеет ряд ограничений. Основным является то, что не у всех пациенток с клинически вовлеченными ЛУ была проведена трепан-биопсия подмышечного ЛУ под УЗ-контролем, что могло привести к неполному предоперационному стадированию заболевания. Кроме того, ретроспективный характер исследования накладывает риск систематической ошибки выбора и ограничивает возможность верного установления причинно-следственных связей. Одноцентровое исследование также может снижать репрезентативность полученных результатов для других медицинских учреждений с отличающейся тактикой ведения пациентов и иной популяцией больных. Но несмотря на эти ограничения, исследование обладает важными преимуществами. В частности, длительная медиана наблюдения (60 мес.) позволяет провести разностороннюю оценку долгосрочных онкологических результатов, а более детальный анализ прогностических факторов позволяет точнее определить безопасность и эффективность БСЛУ у данной группы пациенток.

### Заключение

Разница в ОВ между контрольной и экспериментальной группой позволяет предположить, что на эти результаты, вероятно, влияют факторы, не связанные с хирургическим подходом. Однако именно выбор метода хирургического вмешательства оказывает влияние на качество жизни пациентов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The work was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 10 от 18.05.2023. 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 2013 Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No. 10, dated 18 May 2023. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Криворотко П.В. — идея публикации, разработка дизайна исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование;

Табагуа Т.Т. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование; Амиров Н.С. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии, статистический анализ, написание текста статьи;

Левченко В.Е. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии, статистический анализ, написание текста статьи;

Вычегжанина Е.П. — сбор материала исследования, анализ и интерпретация данных;

Емельянов А.С. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования, анализ и интерпретация данных;

Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, обработка материала, организация и проведение адъювантной лучевой терапии;

Крживицкий П.И. — сбор и обработка материалов исследования, организация и проведение радиоизотопных методов исследований;

Семиглазов В.Ф. — обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

#### Authors' contributions

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

Krivorotko P.V. — came up with the idea for the publication, developed the research design, processed the material, analyzed and interpreted the data, drafted the article and performed scientific editing;

Tabagua T.T. — managed patients, conducted surgical treatment and collected the study material, drafted the article, analyzed and interpreted the data, and performed scientific editing;

Amirov N.S. — reviewed publications on the article's topic, performed technical editing, compiled the list of references and performed statistical analysis;

Levchenko V.E. — reviewed the publications on the topic of the article, performed technical editing and statistical

analysis, compiled the list of references and drafted the text of the article;

Vychezhnina E.P. — collected the research material and analyzed and interpreted the data;

Emelyanov A.S. — managed patients, conducted surgical treatment and collected study materials, analyzed and interpreted the data;

Krzhivitskiy P.I. — collected and processed research materials and organized and implemented radioisotope research methods;

Novikov S.N. — developed the research design, processed the material and organized and performed adjuvant radiation therapy;

Semiglazov V.F. — processed the material, analyzed and interpreted the data and performed scientific editing.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011; 305(6): 569-575.-DOI: 10.1001/jama.2011.90.
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(6): 546-553.-DOI: 10.1056/NEJMoa012782.
- Tinterri C., Barbieri E., Sagona A., et al. De-Escalation surgery in cT3-4 breast cancer patients after neoadjuvant therapy: predictors of breast conservation and comparison of long-term oncological outcomes with mastectomy. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(6): 1169.-DOI: 10.3390/cancers16061169.
- Montagna G., Mamtani A., Knezevic A., et al. Selecting node-positive patients for axillary downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(11): 4515-4522.-DOI: 10.1245/s10434-020-08650-z.
- Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(14): 1455-1461.-DOI: 10.1001/jama.2013.278932.
- Aragon-Sanchez S., Oliver-Perez M.R., Madariaga A., et al. Accuracy and limitations of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive nodes. *Breast J*. 2022; 2022: 1507881.-DOI: 10.1155/2022/1507881.
- Vanni G., Pellicciaro M., Materazzo M., et al. Neoadjuvant treatment as a risk factor for variation of upper limb lymph node drainage during axillary reverse mapping in breast cancer: a prospective observational study. *Anticancer Res*. 2022; 42(8): 3879-3888.-DOI: 10.21873/anticancer.15881.
- Jain U., Stewart-Parker E., Shaari E., et al. Feasibility study to identify changes in lymphatic drainage pathway post neo-adjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer patients with cN1 axilla — FILNAC trial. *Eur J Surg Oncol*. 2023; 49(2): e23.-DOI: 10.1016/j.ejso.2022.11.114.
- Tan V.K., Goh B.K., Fook-Chong S., et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer—a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2011; 104(1): 97-103.-DOI: 10.1002/jso.21911.
- Sanchez A.M., Terribile D., Franco A., et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: preliminary experience with clinically node negative patients after systemic treatment. *J Pers Med*. 2021; 11(3): 172.-DOI: 10.3390/jpm11030172.
- Murphy B.L., Day C.N., Hoskin T.L., et al. Neoadjuvant chemotherapy use in breast cancer is greatest in excellent responders: triple-negative and HER2+ subtypes. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(8): 2241-2248.-DOI: 10.1245/s10434-018-6531-5.
- van der Voort A., Liefwaard M.C., van Ramshorst M.S., et al. Efficacy of neoadjuvant treatment with or without pertuzumab in patients with stage II and III HER2-positive breast cancer: a nationwide cohort analysis of pathologic response and 5-year survival. *Breast*. 2022; 65: 110-115.-DOI: 10.1016/j.breast.2022.07.005.
- Zhou M., Wang S., Wan N., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab in combination with chemotherapy regimen in Chinese patients with HER2-positive early breast cancer: a real-world retrospective multi-center cohort study. *Ann Transl Med*. 2022; 10(24): 1387.-DOI: 10.21037/atm-22-6054.
- Simons J.M., van Nijntzen T.J.A., van der Pol C.C., et al. Diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019; 269(3): 432-442.-DOI: 10.1097/SLA.0000000000003075.
- Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(7): 609-618.-DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
- 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: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20.
- Kuemmel S., Heil J., Rueland A., et al. A prospective, multicenter registry study to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in node-positive breast cancer patients. *Ann Surg*. 2022; 276(5): e553-e562.-DOI: 10.1097/SLA.0000000000004572.
- Krivorotko P.V., Novikov S.N., Tabagua T.T., et al. Method of determination of signaling lymph nodes in breast cancer using radioisotope and/or fluorescent methods. Educational and methodological manual. St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of oncology. 2024.
- Swarnkar P.K., Tayeh S., Michell M.J., Mokbel K. The evolving role of marked lymph node biopsy (MLNB) and targeted axillary dissection (TAD) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) for node-positive breast cancer: systematic review and pooled analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(7): 1539.-DOI: 10.3390/cancers13071539.
- Volkova Yu.I., Zikiryakhodzhayev A.D., Volchenko N.N., et al. Diagnosis of the sentinel lymph node during neoadjuvant chemotherapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021; 10(6): 100-105.-DOI: 10.17116/onkolog202110061100.
- van Nijntzen T.J., Schipper R.J., Lobbes M.B., et al. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(10): 1278-1287.-DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.020.
- Keelan S., Boland M.R., Ryan É.J., et al. Long-term survival in patients with node-positive breast cancer who undergo sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy: meta-analysis. *Br J Surg*. 2023; 110(3): 324-332.-DOI: 10.1093/bjs/znac413.

23. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L., et al. Neoadjuvant chemotherapy in the complex treatment of breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1992; 38(8).  
apy. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 203(1): 95-102.-DOI: 10.1007/s10549-023-07104-w.
24. Lim S.Z., Yoo T.K., Lee S.B., et al. Long-term outcome in patients with nodal-positive breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 203(1): 95-102.-DOI: 10.1007/s10549-023-07104-w.

Поступила в редакцию / Received / 13.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

**Сведения об авторах / Author Information / ORCID**

Петр 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>.  
Александр Сергеевич Емельянов / Aleksander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.  
Елена Павловна Вычегжанина / Elena P. Vychezhzhana / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3406-802X>.  
Павел Иванович Крживицкий / Pavel I. Krzhivitskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.  
Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.





© М.А. Захарова<sup>1</sup>, А.Д. Зикийаходжаев<sup>1-3</sup>, Э.К. Сарибекян<sup>1,4</sup>,  
 В.В. Ефанов<sup>1</sup>, К.А. Найдина<sup>1</sup>

## Изучение особенностей лимфообращения при узловой и отечной форме рака молочной железы с использованием флуоресцентного метода для оценки возможности применения методики определения сторожевого лимфатического узла

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Российская Федерация

© Maria A. Zakharova<sup>1</sup>, Aziz D. Zikiryakhodzhaev<sup>1-3</sup>, Eric K. Saribekyan<sup>1,4</sup>, Viktor V. Efanov<sup>1</sup>,  
 Karina A. Naidina<sup>1</sup>

## Study of the Lymphatic Circulation Features in Nodular and Edematous Breast Cancers using the Fluorescence Method to Evaluate the Potential of the Sentinel Lymph Node Detection Technique

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute — Branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>'Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH), Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Рак молочной железы, сопровождающийся отеком, является одной из наиболее агрессивно протекающих форм злокачественных новообразований. Данную форму опухоли отличают определенные клинические признаки. Флуоресцентная диагностика с использованием индоцианина зеленого активно используется для выполнения биопсии «сторожевого» лимфатического узла при лечении узлового рака молочной железы, имеется перспектива его применения и при отечной форме. Этот метод может быть использован для визуализации путей лимфооттока молочной железы и изучения его характеристик.

**Цель.** Изучение особенностей лимфооттока при отечных и узловых формах рака в молочной железе методом флуоресцентной диагностики.

**Материалы и методы.** В исследование включены больные раком молочной железы: узловой формы I-IIВ стадии cT1-3N0 (n = 35) и отечной формы IIIВ стадии cT4bN0-1 (n = 35), которым проведена интраоперационная лимфография методом флуоресцентной диагностики с лимфотропным красителем индоцианин зеленый.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил 49 ± 0,54 лет при узловой форме и 53 ± 0,71 года при отечной форме рака молочной железы. Проведя анализ данных полученных изображений лимфографии, мы разделили виды лимфооттока на 4 типа. Лимфообращение молочной железы при узловой и отечной формах различалось и по вариантам лимфооттока и по структурному распределению.

**Introduction.** Breast cancer (BC) accompanied by edema is one of the most aggressive types of malignant tumor. This type of BC is characterized by specific clinical signs. Fluorescence diagnostics using indocyanine green are actively used to perform biopsies on the 'sentinel' lymph node in the treatment of nodular BC. There is potential for its use in the edematous form. This method can be used to visualize the lymphatic drainage pathways of the breast and study their characteristics.

**Aim.** To study the features of lymph drainage in the breast in edematous and nodular cancer using fluorescence diagnostics.

**Materials and Methods.** The study included patients with nodular BC stage I-IIВ cT1-3N0 (n = 35) and edematous form stage IIIВ cT4bN0-1 (n = 35) who underwent intraoperative lymphography using fluorescence diagnostics with the lymphotropic dye indocyanine green.

**Results.** The average age of patients with nodular BC was 49 ± 0.54 years, and with edematous BC was 53 ± 0.71 years. Having analyzed the lymphography images obtained, we categorized the types of lymph drainage into four types. In nodular and edematous forms, the lymphatic circulation of the breast differed in both lymph drainage variants and structural distribution. Exclusively in the edematous form of BC, diffuse

Диффузный и смешанный тип лимфооттока наблюдался исключительно при отечной форме рака молочной железы. Линейный тип был представлен в обеих группах, однако он существенно превалировал при узловых раках, когда число магистральных «дорожек» было достоверно больше.

**Выводы.** Флуоресцентная диагностика может применяться для интраоперационного определения границ отека кожи молочной железы, что может быть использовано с целью достижения интактных границ резекции или решения определенных диагностических задач. От варианта лимфообращения зависит техническая возможность применения методики биопсии «сторожевых» лимфатических узлов при отечной форме рака.

**Ключевые слова:** отечная форма; лимфообращение; лимфоотток молочной железы; флуоресцентная диагностика; индоцианин зеленый; «сторожевой» лимфатический узел

**Для цитирования:** Захарова М.А., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Ефанов В.В., Найдина К.А. Изучение особенностей лимфообращения при узловой и отечной форме рака молочной железы с использованием флуоресцентного метода для оценки возможности применения методики определения сторожевого лимфатического узла. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 489-498.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2272

✉ Контакты: Найдина Карина Александровна, karina\_naidina@mail.ru

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ), сопровождающийся отеком, является одной из наиболее агрессивно протекающих форм злокачественных новообразований. Данную форму РМЖ отличают определенные клинические признаки: наличие отека кожи молочной железы в виде симптома «лимонной корки» и перифокальный отек в паренхиме железы. Частота встречаемости отечной формы в структуре РМЖ составляет 5–10 % [1, 2]. Наличие отека кожи, в соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями и стандартами лечения, существенно ограничивает возможности применения органосохраняющих и функционально-щадящих операций при РМЖ, в отличие от узловой формы рака. Дезэскалация объема хирургического лечения при РМЖ распространенностью T4b является актуальной задачей, для решения которой необходимо проведение дополнительных исследований, в частности изучения особенностей лимфооттока в молочной железе, этапные результаты которого представлены в данной статье. Цель исследования — изучить особенности лимфооттока при отечной и узловой формах РМЖ методом флуоресцентной диагностики.

## Материалы и методы

В исследование включены больные РМЖ узловой формы I-III стадии cT1-3N0 (n = 35) и отечной формы IIIВ стадии cT4bN0-1 (n = 35), которым проведена интраоперационная лимфо-

and mixed lymph drainage types were observed. The linear type was present in both groups, but it was significantly more prevalent in nodular cancers, for which the number of main 'pathways' in this type was notably higher.

**Conclusion.** Fluorescence diagnostics can also be used to determine the boundaries of breast skin edema intraoperatively. This can help to achieve intact resection boundaries or solve certain diagnostic problems. The technical feasibility of using the sentinel lymph node biopsy method in the edematous form of BC depends on the type of lymphatic circulation.

**Keywords:** edematous form; lymph circulation; lymph drainage of the breast; fluorescent diagnostics; indocyanine green; sentinel lymph node

**For Citation:** Maria A. Zaharova, Aziz D. Zikiryakhodzhayev, Eric K. Saribekyan, Viktor V. Efanov, Karina A. Naidina. Study of the lymphatic circulation features in nodular and edematous breast cancers using the fluorescence method to evaluate the potential of the sentinel lymph node detection technique. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 489-498.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2272

графия методом флуоресцентной диагностики с лимфотропным красителем индоцианин зеленый (рег. № ЛП-008003 от 31.03.22) на базе МНИОИ им. П.А. Герцена. Исключались пациентки, у которых, по данным планового патоморфологического исследования, было выявлено больше 3 пораженных лимфатических узлов (ЛУ), что могло повлиять на пути лимфооттока.

Препарат испускает флуоресцентное излучение под воздействием света в ближнем инфракрасном диапазоне около 800–830 нм. Краситель поставляется во флаконе по 25 мг. Перед проведением процедуры содержимое флакона растворяется в 5 мл воды для инъекции. Далее иглой толщиной G30 забирается 1 мл полученного раствора в инсулиновый шприц U100. После введения пациентки в наркоз перiareолярно в четырех точках подкожно вводится 1 мл раствора препарата индоцианин зеленый (5 мг/мл) в каждую молочную железу [4].

Спустя 10 мин. при выключенном освещении в операционной определяют движение красителя по лимфатическим путям методом флуоресценции аппаратом Stryker Pinpoint со специальной камерой, благодаря которой изображение флуоресцентной «дорожки» наблюдается на экране и фиксируется фотоснимками для последующего анализа.

При отечной форме РМЖ все пациенты получали неоадьювантную полихимиотерапию (НАПХТ) на первом этапе лечения. Данной группе пациентов чаще выполняли мастэктомию с биопсией «сторожевого» лимфатического узла (БСЛУ) — 19 случаев (54,3 %). Тогда как

при узловой форме чаще выполняли резекции с БСЛУ и подкожные мастэктомии с БСЛУ с одномоментной реконструкцией — 15 (42,9 %) и 11 (31,4 %) случаев соответственно (табл. 1). Деэскалация хирургического лечения в группе пациентов с отечной формой РМЖ проводилась в рамках клинического исследования «Биопсия сторожевого лимфатического узла при местнораспространенном раке молочной железы cT4a-bN0» одобренного на заседании Совета по Этике (протокол № 113 от 12.04.2024 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на данный вид вмешательства, также одо-

бренный Советом по Этике (протокол № 113 от 12.04.2024 г.).

### Результаты

Сравнивали результаты интраоперационной лимфографии 2 групп больных РМЖ: узловой формы cT1-3N0 (n = 35) и отечной формы cT4bN0-1 (n = 35). Средний возраст пациентов составил  $49 \pm 0,54$  лет при узловой форме и  $53 \pm 0,71$  года при отечной форме РМЖ и не имел статистически значимой разницы ( $p = 0,117$ ) (табл. 2).

**Таблица 1. Варианты операций в зависимости от формы заболевания**

Показатель	Категории	Форма заболевания	
		Узловая	Отечная
Вид операции	Мастэктомия с БСЛУ	2 (5,7 %)	19 (54,3 %)
	Радикальная мастэктомия	0 (0,0 %)	13 (37,1 %)
	Резекция с БСЛУ	15 (42,9 %)	1 (2,9 %)
	Радикальная резекция	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
	Подкожная мастэктомия с БСЛУ с одномоментной реконструкцией	11 (31,4 %)	0 (0,0 %)
	Кожесохранная мастэктомия с БСЛУ одномоментной реконструкцией	3 (8,6 %)	2 (5,7 %)
	Радикальная подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией	3 (8,6 %)	0 (0,0 %)

**Table 1. Surgery options depending on the form of the disease**

Indicator	Categories	Form of the disease	
		Nodular	Edematous
Type of operation	Mastectomy with SLNB	2 (5.7 %)	19 (54.3 %)
	Radical mastectomy	0 (0.0 %)	13 (37.1 %)
	Breast resection with SLNB	15 (42.9 %)	1 (2.9 %)
	Radical breast resection	1 (2.9 %)	0 (0.0 %)
	Subcutaneous mastectomy with SLNB and with simultaneous endoprosthesis reconstruction	11 (31.4 %)	0 (0.0 %)
	Skin-preserving mastectomy with SLNB and with simultaneous endoprosthesis reconstruction	3 (8.6 %)	2 (5.7 %)
	Radical subcutaneous mastectomy with simultaneous endoprosthesis reconstruction	3 (8.6 %)	0 (0.0 %)

**Таблица 2. Описательная статистика количественных переменных в зависимости от формы заболевания**

Показатели	Форма заболевания		P
	Узловая	Отечная	
Возраст, M (SD)	$49 \pm 0,54$ (11,07)	$53 \pm 0,71$ (10,90)	0,117

**Table 2. Descriptive statistics of quantitative variables according to the form of the disease**

Indicator	Form of the disease		P
	Nodular	Edematous	
Age, M (SD)	$49 \pm 0.54$ (11.07)	$53 \pm 0.71$ (10.90)	0.117

**Таблица 3. Описательная статистика категориальных переменных в зависимости от формы заболевания**

Показатели	Категории	Форма заболевания		P
		Узловая	Отечная	
Менструация сохранена, абс. (%)	менопауза	13 (37,1 %)	24 (68,6 %)	0,008*
	менструация сохранена	22 (62,9 %)	11 (31,4 %)	
Молочная железа, абс.	правая	22 (62,9 %)	21 (60,0 %)	0,806
	левая	13 (37,1 %)	14 (40,0 %)	
Стадия заболевания, абс. (%)	стадия I	13 (37,1 %)	0 (0,0 %)	< 0,001*
	стадия IIA	15 (42,9 %)	0 (0,0 %)	
	стадия IIB	5 (14,3 %)	0 (0,0 %)	
	стадия IIIA	2 (5,7 %)	0 (0,0 %)	
	стадия IIIB	0 (0,0 %)	35 (100,0 %)	
G, абс. (%)	G1	3 (8,6 %)	4 (11,4 %)	0,867
	G2	22 (62,9 %)	20 (57,1 %)	
	G3	10 (28,6 %)	11 (31,4 %)	
Мультифокальность, абс. (%)	нет мультифокального роста	29 (82,9 %)	26 (74,3 %)	0,561
	мультифокальный рост	6 (17,1 %)	9 (25,7 %)	
Мультицентричность, абс. (%)	нет мультицентричного роста	29 (82,9 %)	32 (91,4 %)	0,477
	мультицентричный рост	6 (17,1 %)	3 (8,6 %)	
ПММР, абс. (%)	нет первично-множественного метастатического рака	32 (91,4 %)	35 (100,0 %)	0,239
	первично-множественный метастатический рак	3 (8,6 %)	0 (0,0 %)	
ПМСР, абс. (%)	нет первично-множественного синхронного рака	31 (88,6 %)	34 (97,1 %)	0,356
	первично-множественный синхронный рак	4 (11,4 %)	1 (2,9 %)	
Второй диагноз, абс.	Отсутствует	28 (80,0 %)	34 (97,1 %)	0,160
	базалиома кожи	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	
	рак щитовидной железы	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	
	рак контралатеральной молочной железы	4 (11,4 %)	0 (0,0 %)	
	меланома кожи	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	
Локализация опухоли в молочной железе, квадрант, абс.	Центральный	4 (11,4 %)	7 (20,0 %)	0,647
	верхневнутренний	1 (2,9 %)	2 (5,7 %)	
	нижневнутренний	6 (17,1 %)	3 (8,6 %)	
	верхненаружный	7 (20,0 %)	10 (28,6 %)	
	нижненаружный	3 (8,6 %)	3 (8,6 %)	
	выходит за пределы одного квадранта	14 (40,0 %)	10 (28,6 %)	
Подтип рака молочной железы, абс. (%)	Люминальный A	9 (25,7 %)	3 (8,6 %)	0,208
	Люминальный B, Her2/neu-негативный	15 (42,9 %)	13 (37,1 %)	
	Люминальный B, Her2/neu-позитивный	3 (8,6 %)	7 (20,0 %)	
	Нелюминальный Her2/neu-позитивный	3 (8,6 %)	3 (8,6 %)	
	Тройной негативный тип	5 (14,3 %)	9 (25,7 %)	
Края резекции, абс. (%)	R0	32 (94,1 %)	33 (94,3 %)	1,000
	R1	2 (5,9 %)	2 (5,7 %)	
Генетические мутации, абс. (%)	нет мутаций	25 (83,3 %)	28 (93,3 %)	0,373
	BRCA1	4 (13,3 %)	1 (3,3 %)	
	CHEK2	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	

\* Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.1. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Table 3. Descriptive statistics of categorical variables according to the form of the disease**

Indicator	Categories	Form of the disease		P
		Nodular	Edematous	
Menses saved, abs. (%)	menopause	13 (37.1 %)	24 (68.6 %)	0.008*
	menses saved	22 (62.9 %)	11 (31.4 %)	
breast, abs. (%)	right	22 (62.9 %)	21 (60.0 %)	0.806
	left	13 (37.1 %)	14 (40.0 %)	
Stage of the disease, abs. (%)	stage I	13 (37.1 %)	0 (0.0 %)	< 0.001*
	stage IIA	15 (42.9 %)	0 (0.0 %)	
	stage IIB	5 (14.3 %)	0 (0.0 %)	
	stage IIIA	2 (5.7 %)	0 (0.0 %)	
	stage IIIB	0 (0.0 %)	35 (100.0 %)	
G, abs. (%)	G1	3 (8.6 %)	4 (11.4 %)	0.867
	G2	22 (62.9 %)	20 (57.1 %)	
	G3	10 (28.6 %)	11 (31.4 %)	
Multifocality, abs. (%)	no multifocality increase	29 (82.9 %)	26 (74.3 %)	0.561
	multifocality increase	6 (17.1 %)	9 (25.7 %)	
Multicentricity, abs. (%)	no multicentricity increase	29 (82.9 %)	32 (91.4 %)	0.477
	multicentricity increase	6 (17.1 %)	3 (8.6 %)	
PMMC, abs. (%)	no primary multiple metachronous cancer	32 (91.4 %)	35 (100.0 %)	0.239
	primary multiple metachronous cancer	3 (8.6 %)	0 (0.0 %)	
PMSC, abs. (%)	no primary multiple synchronous cancer	31 (88.6 %)	34 (97.1 %)	0.356
	primary multiple synchronous cancer	4 (11.4 %)	1 (2.9 %)	
Second diagnosis, abs. (%)	None	28 (80.0 %)	34 (97.1 %)	0.160
	Skin basalioma	1 (2.9 %)	0 (0.0 %)	
	Thyroid cancer	1 (2.9 %)	1 (2.9 %)	
	Contralateral breast cancer	4 (11.4 %)	0 (0.0 %)	
	меланома кожи/Skin melanoma	1 (2.9 %)	0 (0.0 %)	
Localization of the tumor in the mammary gland, quadrant, abs. (%)	Central	4 (11.4 %)	7 (20.0 %)	0.647
	upper inner	1 (2.9 %)	2 (5.7 %)	
	lower inner	6 (17.1 %)	3 (8.6 %)	
	superior outer	7 (20.0 %)	10 (28.6 %)	
	inferior outer	3 (8.6 %)	3 (8.6 %)	
	extends beyond one quadrant	14 (40.0 %)	10 (28.6 %)	
Breast cancer subtype, abs. (%)	Luminal A	9 (25.7 %)	3 (8.6 %)	0.208
	Luminal B, Her2/neu-negative	15 (42.9 %)	13 (37.1 %)	
	Luminal B, Her2/neu-positive	3 (8.6 %)	7 (20.0 %)	
	Non-luminal Her2/neu-positive	3 (8.6 %)	3 (8.6 %)	
	Triple negative type	5 (14.3 %)	9 (25.7 %)	
Resection margins, abs. (%)	R0	32 (94.1 %)	33 (94.3 %)	1.000
	R1	2 (5.9 %)	2 (5.7 %)	
Genetic mutations, abs. (%)	no mutations	25 (83.3 %)	28 (93.3 %)	0.373
	BRCA1	4 (13.3 %)	1 (3.3 %)	
	CHEK2	1 (3.3 %)	1 (3.3 %)	

\* Statistical analysis was carried out using the StatTech v 4.7.1. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

В табл. 3 составлена характеристика исследуемых пациентов с учетом клинико-биологических характеристик. Статистически значимые различия были по показателям менструального статуса и стадии заболевания. По остальным показателям исследуемые группы были однородные.

Проведя анализ данных полученных изображений лимфографии, мы разделили виды лимфооттока на 4 типа (рис. 1):

1) линейный или магистральный тип, при котором прослеживаются единичные лимфопу-

ти, практически не пересекающиеся между собой;

2) паутинообразный тип, при котором имеются множество коллатералей между линейными лимфопутями;

3) диффузный тип, при котором выражено свечение большой зоны молочной железы без четких линейных путей лимфооттока (лимфостаз);

4) смешанный тип, при котором центрально зона диффузного прокрашивания сочетается с линейными или паутинообразными лимфопутями по периферии.

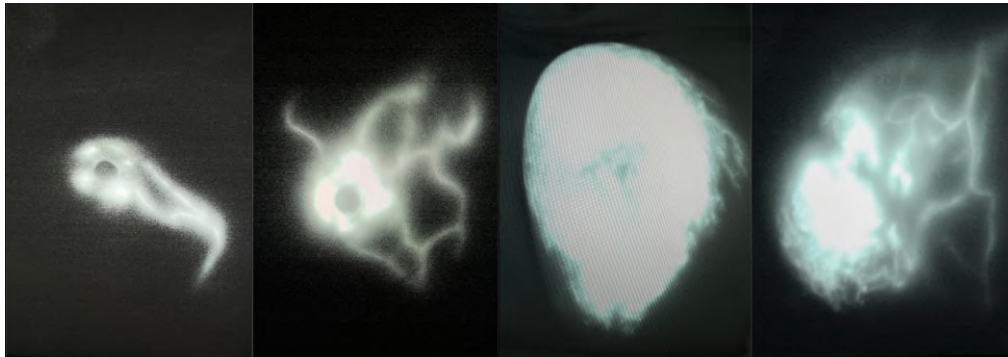


Рис. 1. Типы лимфооттока  
Fig. 1. Types of lymphatic drainage

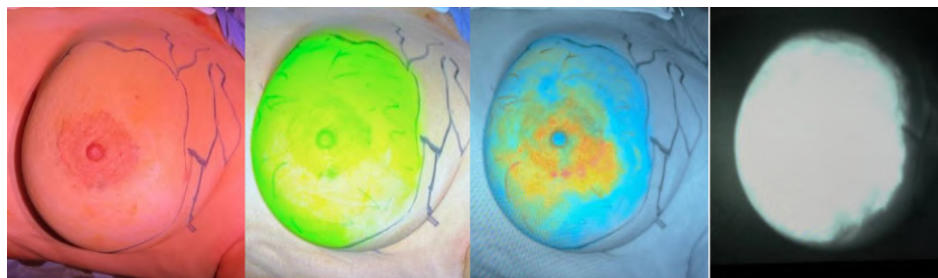


Рис. 2. Вид отека кожи в разных режимах ICG  
Fig. 2. Skin edema appearance in different ICG modes

**Таблица 4. Анализ типа лимфооттока в зависимости от формы заболевания**

Показатель	Категории	Форма заболевания		$\chi^2$	df	P
		Узловая	Отечная			
Тип лимфооттока	Линейный/магистральный	27 (77,1)	12 (34,3)	36,769	3	< 0,001*
	Паутинообразный	8 (22,9)	0 (0,0)			
	Диффузный	0 (0,0)	9 (25,7)			
	Смешанный	0 (0,0)	14 (40,0)			

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Table 4. Analysis of the type of lymphatic drainage depending on the form of the disease**

Indicator	Categories	Form of the disease		$\chi^2$	df	P
		Nodular	Edematous			
Lymph drainage type	Linear/Main line	27 (77.1)	12 (34.3)	36.769	3	< 0.001*
	Arachnoid	8 (22.9)	0 (0.0)			
	Diffuse	0 (0.0)	9 (25.7)			
	Mixed	0 (0.0)	14 (40.0)			

\* Differences in indicators are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

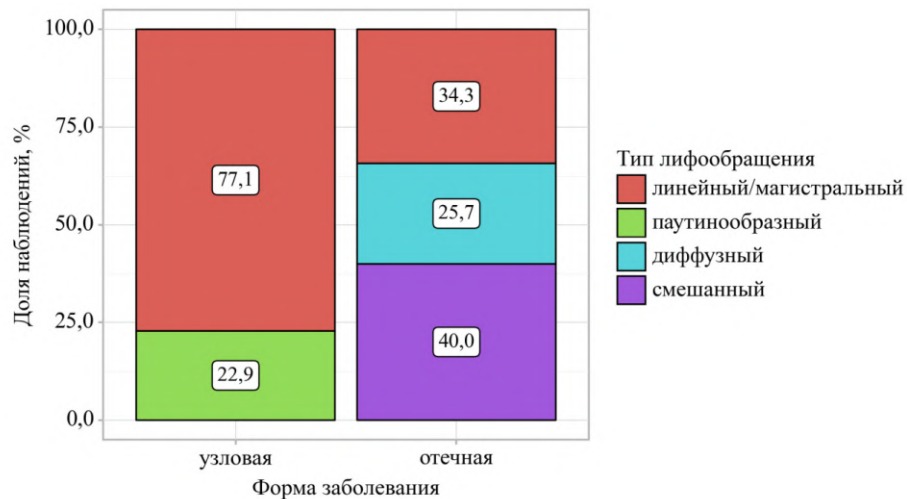


Рис. 3. Анализ типа лимфооттока в зависимости от формы заболевания  
Fig. 3. Analysis of the type of lymph flow depending on the form of the disease

**Таблица 5. Анализ лимфооттока в зависимости от формы заболевания**

Показатели	Категории	Форма заболевания			U	df	P
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	N			
Количество лимфатических путей	Узловая	5,00	4,00–7,00	35	485	–	0,128
	Отечная	4,00	3,50–6,00	35			
Подмышечных	Узловая	3,00	2,00–3,00	35	435	–	0,031*
	Отечная	2,00	1,00–3,00	35			
Подключичных	Узловая	0,00	0,00–1,00	35	552	–	0,400
	Отечная	0,00	0,00–1,00	35			
Парастеральных	Узловая	2,00	1,00–2,00	35	470	–	0,081
	Отечная	1,00	0,50–2,00	35			
Эпигастральных	Узловая	0,00	0,00–1,00	35	589,5	–	0,738
	Отечная	0,00	0,00–1,00	35			
Латеральных	Узловая	0,00	0,00–1,00	35	492	–	0,303
	Отечная	0,00	0,00–1,00	32			

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Table 5. Analysis of lymphatic drainage depending on the form of the disease**

Indicators	Categories	Form of the disease			U	df	P
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	N			
Number of lymphatic ducts	Nodular	5.00	4.00–7.00	35	485	–	0.128
	Edematous	4.00	3.50–6.00	35			
Axillary	Nodular	3.00	2.00–3.00	35	435	–	0.031*
	Edematous	2.00	1.00–3.00	35			
Subclavian	Nodular	0.00	0.00–1.00	35	552	–	0.400
	Edematous	0.00	0.00–1.00	35			
Parasternal	Nodular	2.00	1.00–2.00	35	470	–	0.081
	Edematous	1.00	0.50–2.00	35			
Epigastric	Nodular	0.00	0.00–1.00	35	589.5	–	0.738
	Edematous	0.00	0.00–1.00	35			
Lateral	Nodular	0.00	0.00–1.00	35	492	–	0.303
	Edematous	0.00	0.00–1.00	32			

\* Differences in indicators are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

На рис. 2 изображен вид диффузного типа лимфообращения в разных режимах ICG аппарата Stryker Pinpoint. Маркером обведена граница зоны отека и лимфатические «дорожки». Данная флуоресцентная диагностика может быть использована для интраоперационного определения границ отека, что в перспективе предполагается учитывать в диагностике и хирургии, в частности с целью достижения интактных границ резекции.

Был проведен анализ типа лимфооттока в зависимости от формы заболевания (табл. 4 и рис. 3). Стоит отметить, что диффузный и смешанный тип лимфооттока наблюдались исключительно при отечной форме РМЖ в 25,7 % ( $n = 9$ ) и 40,0 % ( $n = 14$ ) соответственно. Линейный тип наблюдался при отечной форме в 34,3 % ( $n = 12$ ) случаев, при исчезновении отека, в связи с эффектом неоадьювантной полихимиотерапии. При узловой форме РМЖ чаще всего встречался линейный тип лимфооттока 77,1 % ( $n = 27$ ), а также паутинообразный тип в 22,9 % ( $n = 8$ ) случаев. Согласно представленной таблице при сопоставлении типа лимфооттока в зависимости от формы заболевания, были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами был выполнен анализ лимфооттока в зависимости от формы заболевания (табл. 5). При узловой форме количество подмышечных лимфопутей в среднем было 3, в сравнении с 2 при отечной форме РМЖ. В результате оценки количества подмышечных лимфопутей в зависимости от формы заболевания, были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,031$ ) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни). При сопоставлении количества лимфатических путей, подключичных, парастеральных, эпигастральных, латеральных, в зависимости от формы заболевания, нам не удалось установить

статистически значимых различий ( $p = 0,128$ ,  $p = 0,400$ ,  $p = 0,081$ ,  $p = 0,738$ ,  $p = 0,303$  соответственно) (используемые методы: U-критерий Манна – Уитни).

Проведен анализ индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от формы заболевания (табл. 6). При узловой форме средний показатель ИМТ составил 24,5, тогда как при отечной форме данный показатель достигал 27,3. При сопоставлении ИМТ в зависимости от формы заболевания, были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,017$ ) (используемый метод: t-критерий Стьюдента).

## Обсуждение

По классификации TNM к категории T4b относятся опухоли молочной железы с изъязвлением и/или ипсилатеральными макроскопическими сателлитными узелками и/или отеком кожи (включая положительный симптом «апельсиновой корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака, также именуемый вторичной отечной формой РМЖ [3]. Развитие отека кожи и тканей молочной железы обусловлено биологической особенностью опухоли и особенностью лимфо- и кровообращения в перифокальной зоне и в молочной железе [2].

Флуоресцентная диагностика с использованием индоцианина зеленого активно используется при лечении узлового РМЖ, имеется перспектива его применения и при отечной форме [4–6]. Этот метод также может быть использован для визуализации путей лимфооттока молочной железы и изучения его характеристик, в т. ч. скорости [7].

На сегодняшний день для инструментального определения распространенности отека кожи чаще всего используется маммография (ММГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ). В.А. Амосова

**Таблица 6. Анализ ИМТ в зависимости от формы заболевания**

Показатель	Категории	ИМТ			t	df	P
		M ± SD	95 % ДИ	n			
Форма заболевания	Узловая	24,54 ± 4,59	22,96–26,12	35	-2,439	68	0,017*
	Отечная	27,34 ± 5,01	25,62–29,06	35			

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Table 6. Analysis of BMI depending on the form of the disease**

Indicator	Categories	BMI			t	df	P
		M ± SD	95 % ДИ	n			
Form of disease	Nodular	24.54 ± 4.59	22.96–26.12	35	-2.439	68	0.017*
	Edematous	27.34 ± 5.01	25.62–29.06	35			

\* Differences in indicators are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

и соавт. выработали формулу подсчета площади отека молочной железы, по данным ММГ, т. к. она имеет значение в индивидуализации подходов к лечению [8]. Однако данные методы имеют ограниченное применение для интраоперационного определения путей лимфотока, что необходимо в случае применения методики БСЛУ.

Целью проведенного исследования было определение особенностей лимфообращения при наличии отека молочной железы для изучения данной особой формы РМЖ и, в частности, для оценки перспективы определения и удаления «сторожевых» ЛУ при отечной форме РМЖ.

### Заключение

Анализ данных полученных изображений лимфографии позволил нам разделить все варианты лимфооттока на 4 типа и предложить соответствующую классификацию лимфообращения в молочной железе: линейный (магистральный), паутинообразный, диффузный и смешанный типы. Причем лимфообращение молочной железы при узловой и отечной формах различалось и по вариантам лимфооттока, и по структурному распределению. Диффузный и смешанный тип лимфооттока наблюдался исключительно при отечной форме РМЖ. Линейный тип был представлен в обеих группах, однако он существенно превалировал при узловых раках, у которого и число магистральных «дорожек» было достоверно больше. Можно сделать вывод, что причиной отличительных признаков лимфообращения при отечной форме является сам факт наличия отека кожи и более развитый подкожно-жировой слой в связи с большим ИМТ у женщин данной группы.

Исследование показало, что флуоресцентная диагностика может быть использована и для интраоперационного определения границ отека кожи молочной железы, что может потенциально быть использовано для достижения интактных границ резекции или решения определенных диагностических задач, связанных в том числе с перспективой применения кожесохранных операций с реконструкцией при распространенности рака T4b. Наличие вариантов диффузного лимфообращения в 25,7 % случаев, при котором отсутствуют четкие дорожки в регионарный лимфоколлектор, несколько ограничивают возможность применения БСЛУ у данной категории больных при отечной форме рака.

Окончательный вывод о границе возможности и целесообразности дескалации объема хирургического вмешательства при отечной форме РМЖ может быть получен только после изучения отдаленных онкологических результатов лечения в ходе проводимого исследования.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье 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 при МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, протокол № 113 от 12.04.2024 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных в журнале «Вопросы онкологии».

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the 2013 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, which is a branch of the Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Centre of Radiology' of the Ministry of Health of the Russian Federation. Protocol No. 113, dated 12 April 2024. All patients gave written informed consent to participate in the study and to publish the data in the journal *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Funding

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. 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 substantially to the conception of the work, the acquisition, analysis and interpretation of data for the work, the drafting and revision of the work, and the final approval of the version to be published. They also agree to be accountable for all aspects of the work.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сарибекян Э.К., Болотина Л.В., Данилова Н.В., et al. Факторы прогноза лечения отечно-инфильтративного рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014; 2(1): 10-13. [Saribekyan E.K., Bolotina L.V., Danilova N.V., et al. Prognostic factors for the treatment of edematous-infiltrative breast cancer. *Oncology. P.A. Herzen Journal*. 2014; 2(1): 10-13 (In Rus)].
2. Сарибекян Э.К. Отечная форма рака молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2012; 17(2): 4-8. DOI:

- 10.17816/onco39917. [Saribekyan E.K. Edematous form of breast cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2012; 17 (2): 4-8.-DOI: 10.17816/onco39917 (In Rus)].
3. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. NY: Springer. 2017.-URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview?form=fpf>.
4. Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Багдасарова Д.В., et al. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый. *Biomedical Photonics*. 2019; 8(4): 4-10.-DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10. [Zikiryakhodzaev A.D., Saribekyan E.K., Bagdasarova D.V., et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using indocyanine green fluorescence visualization. *Biomedical Photonics*. 2019; 8(4): 4-10.-DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10 (In Rus)].
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Version 3.2025. 2025.-URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
6. de Oliveira-Junior I., Nahas EAP, Cherem A.C., et al. Sentinel lymph node biopsy in T3 and T4b breast cancer patients: analysis in a tertiary cancer hospital and systematic literature review. *Breast Care (Basel)*. 2021; 16(1): 27-35.-DOI: 10.1159/000504693.
7. Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Захарова М.А., Найдина К.А. Способ флуоресцентного определения скорости лимфотока от молочной железы до регионарных лимфоколлекторов. Патент на изобретение RU 2805793 C2, 24.10.2023. Заявка № 2023110424 от 24.04.2023. [Zikiryakhodjaev A.D., Saribekyan E.K., Zakharova M.A., Naidina K.A. Method for fluorescence determination of lymph flow velocity from the mammary gland to regional lymph collectors. Patent for invention RU 2805793 C2, 10.24.2023. Application No. 2023110424, dated 04.24.2023 (In Rus)].
8. Амосова В.А., Загаштокова А.К., Карпова М.С., et al. Методология расчета площади локального отека кожи при раке молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2021; 11(4): 14-22.-DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-14-22. [Amosova V.A., Zagashtokova A.K., Karpova M.S., et al. Methodology for calculating the area of local skin edema in breast cancer. *Malignant Tumors*. 2021; 11(4): 14-22.-DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-14-22. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 10.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 23.05.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Мария Александровна Захарова / Maria A. Zaharova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1871-5663>.  
 Азиз Дилшодович Зикиряходжаев / Aziz D. Zikiryakhodzaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>.  
 Эрик Карлович Сарибекян / Eric K. Saribekyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>.  
 Виктор Владимирович Ефанов / Viktor V. Efanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-2698>.  
 Карина Александровна Найдина / Karina A. Naidina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-6909>.



ДОЗИРОВКА ИДЕТ РАСЧЕТ  
НЯ СТАТУС УТОЧНЯЕТСЯ  
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ИДЕТ ПОСЯДКА

**Калькулятор коррекции дозы  
рибоциклиба – удобный и простой  
инструмент для работы онколога<sup>1</sup>**

Калькулятор предназначен для  
управления НЯ\* и сохранения качества  
жизни пациента с помощью алгоритма  
редукции дозы препарата рибоциклиб<sup>2</sup>

Согласно данным исследований,  
редукция дозы ингибиторов CDK 4/6  
при развитии НЯ не ухудшает  
безрецидивную выживаемость<sup>3</sup>  
и общую выживаемость<sup>4</sup>



**Точный расчет  
облегчает  
полет**



- \*НЯ - нежелательные явления.
1. Согласно инструкции по медицинскому применению рибоциклиба (ЛП-№(003228)-(РГ-РУ) от 16.09.24) редукция дозы осуществляется для коррекции тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций
2. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918793326.
3. Ismail RK, van Breeschoten J, Wouters MWJM, van Darteel M, van der Flier S, Reyniers AKL, de Graeff P, Pasmooij AMG, de Boer A, Broekman KE, Hilarius DL. Palbociclib dose reductions and the effect on clinical outcomes in patients with advanced breast cancer. *Breast.* 2021 Dec;60:263-271. doi: 10.1016/j.breast.2021.11.013. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34808438; PMCID: PMC8609048.
4. De Laurentis M et al., #331P Impact of ribociclib (RIB) dose reduction on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA (ML) -3 and -7 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)40429-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40429-6/fulltext) дата последнего доступа: 13.05.2023.

Только для медицинских и фармацевтических работников.  
Для распространения в местах проведения медицинских  
или фармацевтических выставок, семинаров, конференций  
и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен  
при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма»  
125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.  
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68.  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

11390685/RIB/A4/05.25/1



© Е.А. Бусько<sup>1,2</sup>, Э.С. Любимская<sup>1</sup>, К.В. Козубова<sup>1</sup>, А.И. Целуйко<sup>1</sup>,  
 В.О. Смирнова<sup>1</sup>, П.В. Криворотко<sup>1</sup>, В.В. Мортада<sup>1</sup>, В.С. Аполлонова<sup>1</sup>, Н.С. Амиров<sup>1</sup>,  
 А.С. Емельянов<sup>1</sup>, С.С. Ерещенко<sup>1</sup>, П.А. Исаева<sup>4</sup>, Р.А. Кадырлеев<sup>1,2</sup>, И.Э. Денисова<sup>1</sup>,  
 Б.С. Каспаров<sup>1</sup>, Т.Н. Трофимова<sup>2</sup>, В.В. Семглазов<sup>1,5</sup>, С.С. Багненко<sup>1,3</sup>

## Обоснование необходимости установки клипсы после выполнения ВАБ образований молочной железы с неопределенным потенциалом злокачественности

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Республиканский онкологический центр», Махачкала, Российская Федерация

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina A. Busko<sup>1,2</sup>, Elvira S. Lyubinskaya<sup>1</sup>, Ksenia V. Kozubova<sup>1</sup>, Andrey I. Tseluiko<sup>1</sup>,  
 Victoria O. Smirnova<sup>1</sup>, Petr V. Krivorotko<sup>1</sup>, Victoria V. Mortada<sup>1</sup>, Vera S. Apollonova<sup>1</sup>,  
 Nikolay S. Amirov<sup>1</sup>, Aleksandr S. Emelyanov<sup>1</sup>, Sergey S. Ereshchenko<sup>1</sup>, Patimat A. Isaeva<sup>4</sup>,  
 Roman A. Kadyrleev<sup>1,2</sup>, Irina E. Denisova<sup>1</sup>, Boris S. Kasparov<sup>1</sup>, Tatiana N. Trofimova<sup>2</sup>,  
 Vladislav V. Semiglavov<sup>1,5</sup>, Sergey S. Bagnenko<sup>1,3</sup>

## Rationale for clip Placement Following Vacuum-Assisted Biopsy of Breast Lesions of Uncertain Malignant Potential

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

<sup>2</sup>St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>State Budgetary Institution of the Republic of Dagestan Republican Oncology Center, Makhachkala, the Russian Federation

<sup>5</sup>Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Образования молочной железы патоморфологической категории В3 представляют собой гетерогенную группу с неопределенным потенциалом злокачественности. В связи с широким применением вакуум-ассистированной биопсии (ВАБ) в РФ, в т. ч. к образованиям категории В3, актуальным становится вопрос о целесообразности установки клипсы в зону вмешательства.

**Материалы и методы.** В исследование включено 248 женщин, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2020–2023 гг. с образованиями молочной железы, выявленными по МГ, УЗИ и МРТ. По результатам данных визуализации и гистологической верификации, их разделили на три группы: 1 группа (n = 140) — образование патоморфологической категории В2, имеющее лучевые признаки, соответствующие BI-RADS 2; 2 группа (n = 25) — образование патоморфологической категории В3, имеющее лучевые признаки, соответствующие BI-RADS 3 или BI-RADS 4a; 3 группа (n = 83) — образование патоморфологической категории В2, имеющее лучевые признаки, соответствующие BI-

**Introduction.** Breast lesions of pathomorphological category B3 are a heterogeneous group with an uncertain malignancy potential. With the widespread use of vacuum-assisted biopsy (VAB) in Russia, including for B3 lesions, the question of the advisability of placing a clip at the site of intervention becomes relevant.

**Materials and Methods.** The study included 248 women who presented to the N.N. Petrov NMRC of Oncology in 2020–2023 with breast lesions detected by MG, US, MRI. They were divided into three groups based on the results of visualization and histological verification: group 1 (n = 140) — a lesion of pathomorphological category B2 with radiological features of BI-RADS 2; group 2 (n = 25) — a lesion of pathomorphological category B3 with radiological features of BI-RADS 3 or BI-RADS 4a; group 3 (n = 83) — a lesion of pathomorphological category B2 with radiological features of BI-RADS 4a or higher. All patients underwent ultrasound-guided VAB. No clip was placed after VAB in group 1. A clip was placed after VAB in groups 2 and 3. The biopsies were

RADS 4a и выше. Всем была выполнена БАБ под УЗ-контролем. После БАБ в первой группе больных клипсы не устанавливали. После БАБ во второй и третьей группах ставили клипсу. Биоптаты подвергались гистологическому и, при необходимости, иммуногистохимическому анализу.

**Результаты.** Были сопоставлены данные гистологического исследования после ТБ и после тотального забора зоны интереса методом БАБ. Полное совпадение патоморфологического диагноза трепан- и вакуум-биоптатов наблюдалось в первой группе пациентов, где все образования были верифицированы как фиброаденомы. Во второй группе было выявлено наибольшее число расхождений ( $n = 9$ ), когда после БАБ обнаружили рак молочной железы (РМЖ), из них 5 DCIS и 4 NST. В третьей группе после БАБ также наблюдалось расхождение диагнозов: у 6 пациентов был диагностирован РМЖ (4 DCIS, 1 NST, 1 IDC). В 108 случаях в область проведения БАБ устанавливали клипсы, из которых 15 были расположены в зоне, где обнаружили РМЖ.

**Выводы.** Установка металлической клипсы в области проведения БАБ образований категории В3, а также в случаях противоречивых данных лучевой диагностики и ГИ необходима и существенно улучшает контроль за зоной вмешательства, обеспечивая более адекватное хирургическое лечение при подтверждении РМЖ.

**Ключевые слова:** вакуум-ассистированная биопсия; вакуум-аспирационная биопсия; трепан-биопсия; рак молочной железы; фиброаденома; радиальный рубец; папиллома

**Для цитирования:** Бусько Е.А., Любимская Э.С., Козубова К.В., Целуйко А.И., Смирнова В.О., Криворотко П.В., Мортада В.В., Аполлонова В.С., Амиров Н.С., Емельянов А.С., Ереценко С.С., Исаева П.А., Кадырлеев Р.А., Денисова И.Э., Каспаров Б.С., Трофимова Т.Н., Семглазов В.В., Багненко С.С. Обоснование необходимости установки клипсы после выполнения БАБ образований молочной железы с неопределенным потенциалом злокачественности. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 499-508.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2306

✉ Контакты: Любимская Эльвира Сергеевна, elialubimskaia@gmail.com

## Введение

Европейские рекомендации, по результатам патоморфологической оценки трепан-биоптатов, классифицируют образования молочной железы на 5 категорий: В1 (нормальные), В2 (доброкачественные), В3 (с неопределенным злокачественным потенциалом), В4 (подозрительные) и В5 (злокачественные). Категория В3, встречающаяся при диагностике 3,3–12,6 % поражений, представляет наибольшие трудности при выборе дальнейшей тактики ведения пациента [1].

Согласно руководству Королевского колледжа патологоанатомов, категория В3 — это гетерогенная группа образований, имеющих доброкачественную гистологическую картину, по результатам трепан-биопсии (ТБ), но при этом повышенный риск сопутствующего злокачественного новообразования [2–9]. В нее входят: атипичная гиперплазия эпителия, дольковая интраэпителиальная неоплазия, включающая атипичную дольковую гиперплазию и классическую дольковую карциному *in situ*, плоская

subjected to histological and, if necessary, immunohistochemical analysis.

**Results.** The histological findings from CNB were compared with complete excision of the target area via VAB. The analysis showed complete agreement: CNB vs. VAB in group 1 (all fibroadenomas). Group 2 showed the most discrepancies: breast cancer (BC) was detected after VAB in 9 cases (5 DCIS, 4 NST). Group 3 also showed diagnostic discrepancies after VAB: 6 patients were diagnosed with BC (4 DCIS, 1 NST, 1 ILC). In 108 cases, clips were placed at the VAB site, 15 located areas where BC was detected.

**Conclusion.** Placement of a metal clip at the site of VAB is required for category B3 lesions and in cases of discordance between radiological and histological findings. This approach greatly enhances the monitoring of the interventional area and facilitates more appropriate surgical management when BC is confirmed.

**Keywords:** vacuum-assisted biopsy; vacuum aspiration biopsy; trephine biopsy; breast cancer; fibroadenoma; radial scar; papilloma

**For Citation:** Ekaterina A. Busko, Elvira S. Lyubimskaia, Ksenia V. Kozubova, Andrey I. Tseluiko, Victoria O. Smirnova, Petr V. Krivorotko, Victoria V. Mortada, Vera S. Apollonova, Nikolay S. Amirov, Aleksandr S. Emelyanov, Sergey S. Ereshchenko, Patimat A. Isaeva, Roman A. Kadyrleev, Irina E. Denisova, Boris S. Kasparov, Tatiana N. Trofimova, Vladislav V. Semiglazov, Sergey S. Bagненко. Rationale for clip placement following vacuum-assisted biopsy of breast lesions of uncertain malignant potential. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 499-508. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2306

эпителиальная атипия, радиальный рубец или комплексное склерозирующее поражение, папиллярные поражения (с атипией или без), фиброэпителиальные поражения (с подозрением на филлоидную опухоль), мукоцеллоподобные изменения и др. [9–10].

Данные поражения представляют собой сложную клиническую задачу, поскольку невозможно полностью исключить злокачественный процесс без выполнения резекции и последующего гистологического исследования всего образования. При этом вероятность обнаружения злокачественной опухоли после полного иссечения варьирует в пределах 9,9–35,1 % и подавляющее большинство изменений категории В3, выявляемых при окончательном гистологическом анализе, оказываются доброкачественными [11]. Этот дисбаланс между частотой доброкачественных исходов и необходимостью хирургического вмешательства приводит к избыточным операциям, которые сопряжены с риском осложнений, увеличением финансовых затрат на лечение и стрессом для пациентов [10–11].

В поиске решений этой проблемы разрабатываются минимально инвазивные методы диагностики и лечения молочной железы. Одной из таких технологий является вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ), впервые предложенная в 1995 г., которая проводится под контролем ультразвука или маммографии (МГ). ВАБ позволяет получить больший объем ткани, по сравнению с ТБ, что существенно повышает точность диагностики. Кроме того, в ряде случаев эта процедура может обеспечить полное удаление патологического образования [11–14].

Помимо малоинвазивной ВАБ, разрабатываются также неинвазивные технологии, такие как высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (англ. High Intensity Focused Ultrasound, HIFU). Метод основан на принципе термоабляции: энергия ультразвуковых волн фокусируется на заданной точке, повышая температуру ткани до более чем 65 °С. Это приводит к коагуляционному некрозу и разрушению клеток в выбранной области. HIFU рассматривается как перспективный метод лечения доброкачественных изменений молочной железы, который может проводиться амбулаторно под местной анестезией [17].

Следует отметить, что данные о применении HIFU в клинической практике ограничены. В недавнем исследовании В. Воегг и соавт. (2024), включившем 27 пациенток с фиброаденомами, в течение пяти лет после HIFU наблюдалось уменьшение среднего объема образований на 92,2–97,9 %. Однако авторы подчеркивают, что полного удаления фиброаденом методом HIFU не достигалось, что создает риск рецидивов или продолженного роста образования [17].

Таким образом, на данный момент использование HIFU оправдано лишь для лечения гистологически подтвержденных доброкачественных патологий (категория В2), особенно у пациентов, которые по каким-либо причинам отказываются от традиционного хирургического вмешательства.

В отношении образований категории В3, международные рекомендации подчеркивают необходимость обсуждения каждого случая на мультидисциплинарной комиссии. Учитываются такие факторы, как размер очага, наличие или отсутствие атипии по результату ГИ, данные визуализации и радиогистологической корреляции. Это позволяет принять решение о необходимости проведения ВАБ или хирургической резекции [11–16]. Например, в случаях филоидной опухоли всегда показано хирургическое иссечение. Резекция также рекомендуется, если ВАБ технически невозможна, например, при расположении образования вблизи сосково-ареолярного комплекса или при размере более 20 мм. В остальных случаях предпочтение отдается

ВАБ. Дальнейшая тактика (хирургическое лечение или динамическое наблюдение) определяется результатами гистологического исследования материала после ВАБ [18].

Согласно рекомендациям NHS Breast Screening, после стереотаксической ВАБ скопленных микрокальцинатов, в зону вмешательства устанавливают маркер или клипсу. Контрольная маммография (МГ) позволяет определить местоположение маркера, выявить зоны для повторной биопсии и оценить полноту удаления патологических изменений [1, 19–20]. Однако нет общепринятых рекомендаций по установке клипсы после биопсии под контролем ультразвука [21–22].

В связи с тем, что ВАБ под УЗ-контролем все чаще применяется в РФ для диагностики и малоинвазивного удаления доброкачественных образований, целью настоящего исследования стало определение целесообразности установки клипсы/маркера в зону вмешательства на молочной железе, для дальнейшего наблюдения и определения тактики лечения.

### Материалы и методы

В исследование включено 248 женщин (средний возраст  $38 \pm 14,2$  лет), обратившихся в период с 2020 по 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по поводу образований, выявленных методами медицинской визуализации (МГ, УЗИ, МРТ), которым была выполнена ТБ.

На основании результатов гистологического исследования трепан-биоптатов и результатов визуализации, все пациентки были разделены на три группы:

- 1 группа ( $n = 140$ ): пациенты с образованием патоморфологической категории В2, имеющим лучевые признаки, соответствующие BI-RADS 2;
- 2 группа ( $n = 25$ ): пациенты с образованием патоморфологической категории В3, имеющим лучевые признаки, соответствующие BI-RADS 3 или BI-RADS 4a;
- 3 группа ( $n = 83$ ): пациенты с образованием патоморфологической категории В2, имеющим лучевые признаки, соответствующие BI-RADS 4a и выше.

Пациенткам из первой группы, по решению мультидисциплинарного консилиума, ВАБ выполнялась без установки клипсы.

По поводу пациенток второй группы также проводился мультидисциплинарный консилиум с участием врача лучевой диагностики, патологоанатома и хирурга, с принятием решения о выполнении ВАБ с установкой металлической клипсы.

**Таблица 1. Результаты гистологического исследования трепан и вакуум-биоптатов в 1 группе пациентов**

Гистологическое заключение после ТБ	Количество/%	Гистологическое заключение после ВАБ	Количество/%
Фиброаденома	140/100 %	Фиброаденома	140/100 %
Итого	140/100 %		140/100 %

**Table 1. Histological results of core needle and vacuum-assisted biopsies in group 1 patients**

Histological results after CNB	Quantity/%	Histological results after VAB	Quantity/%
Fibroadenoma	140/100 %	Fibroadenoma	140/100 %
Total	140/100 %		140/100 %

Пациентки третьей группы имели значительные расхождения между данными визуализации (обнаружение микрокальцинатов на МГ, участков с повышенной васкуляризацией на УЗИ, а также зон накопления контраста на МРТ, соответствующих категории BI-RADS 4a и выше) и гистологическим заключением. В таких случаях также проводился мультидисциплинарный консилиум с принятием решения о выполнении ВАБ с установкой металлической клипсы.

Все пациенты перед процедурой подписывали информированное добровольное согласие. Вакуумная биопсия выполнялась под УЗ-контролем с использованием системы (Mammotome, Ethicon Endo-Surgery, Breast Care, Нордерштедт, Германия) с применением игл диаметром от 7 до 10 G, в зависимости от размеров зоны интереса. Далее, через 3 дня после манипуляции всем пациенткам проводили УЗИ с целью исключения гематомы и контроля установленной клипсы. Полученный в ходе манипуляции материал подвергался гистологическому и, при необходимости, иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию.

### Результаты

Гистологические заключения, полученные после ТБ и ВАБ у пациенток первой группы (n = 140), представлены в табл. 1.

В первой группе наблюдалось полное совпадение гистологического заключения трепан- и вакуум-биоптатов. Показательный пример, отражающий общую тенденцию в данной группе, продемонстрирован пациенткой К., 40 лет, у которой при УЗИ в правой молочной железе было обнаружено образование, имеющее лучевые признаки, соответствующие BI-RADS 2 (рис. 1, а, б).

Результаты трепан-биопсии: «Фрагменты фиброаденомы и ткани правой молочной железы с фокусом аденоза». Решением мультидисциплинарного консилиума было рекомендовано проведение лечебной ВАБ с целью удаления обра-

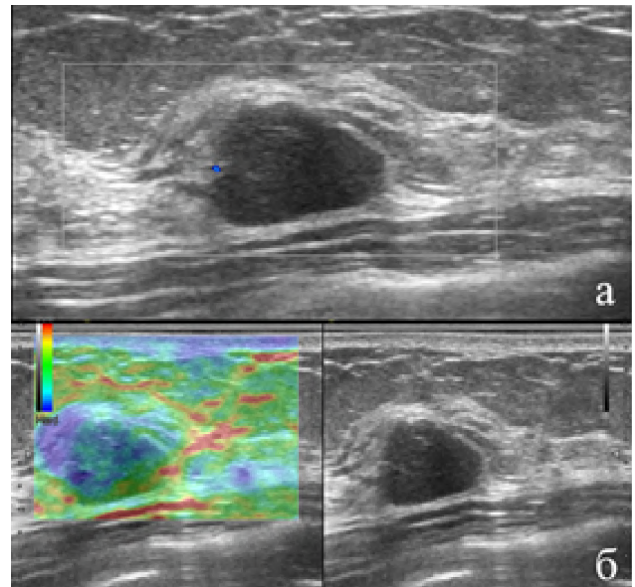


Рис. 1. Эхограммы пациентки К. с образованием правой молочной железы, соответствующем категории BI-RADS 2: а — в режиме цветного доплеровского картирования визуализируется гипоехогенное образование с четким, ровным контуром, с единичным локусом кровотока по периферии; б — в режиме эластографии образование картируется преимущественно 3 эластотипом по Ueno, что соответствует умеренно жесткой структуре

Fig. 1. Ultrasound images of patient K. with a lesion in the right breast, classified as BI-RADS 2: a — Colour Doppler imaging reveals a hypoechoic lesion with well-defined, smooth margins and a single focus of peripheral vascularity; б — Elastography demonstrates that the lesion is predominantly classified as elastotype 3 according to the Ueno scoring system, indicating moderate stiffness

зования без установки клипсы. Гистологическое исследование вакуум-биоптата также подтвердило диагноз: «Ткань правой молочной железы с комплексами фиброаденомы».

Гистологические заключения образований, полученные после ТБ и ВАБ у пациенток второй группы (n = 25), представлены в табл. 2.

Во второй группе было выявлено наибольшее число рака молочной железы (РМЖ) после ВАБ (n = 9). Среди этих 9 случаев 5 были внутрипротоковыми карциномами in situ (DCIS), остальные 4 случая представляли собой инвазивные неспецифицированные карциномы (NST).

**Таблица 2. Результаты гистологического исследования трепан и вакуум-биоптатов во 2 группе пациентов (DCIS — внутрипротоковая карцинома in situ, NST — инвазивная неспецифицированная карцинома)**

Гистологическое заключение после ТБ	Количество/%	Гистологическое заключение после ВАБ	Количество/%
Атипичная гиперплазия эпителия протоков	4/16 %	DCIS	3/12 %
		NST	1/4 %
Радиальный рубец	4/16 %	DCIS	2/8 %
		NST	1/4 %
		Радиальный рубец	1/4 %
Папиллома	17/ 68 %	NST	2/8 %
		Папиллома	15/60 %
Итого	25/100 %	Итого	25/100 %

**Table 2. Histological results of core needle biopsies and vacuum-assisted biopsies in group 2 patients (DCIS — Ductal carcinoma in situ, NST — Invasive carcinoma of no special type)**

Histological results after CNB	Quantity/%	Histological results after VAB	Quantity/%
Atypical hyperplasia of the ductal epithelium	4/16 %	DCIS	3/12 %
		NST	1/4 %
Radial scar	4/16 %	DCIS	2/8 %
		NST	1/4 %
		Radial scar	1/4 %
Papilloma	17/ 68 %	NST	2/8 %
		Papilloma	15/60 %
Total	25/100 %	Total	25/100 %

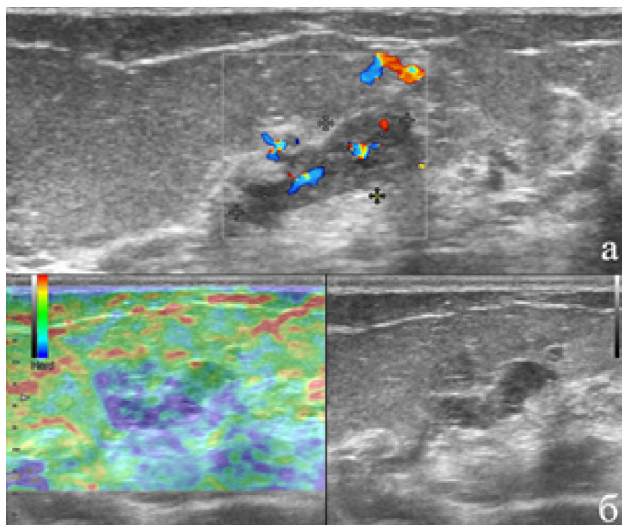


Рис. 2. Эхограммы пациентки А. с образованием правой молочной железы, соответствующем категории BI-RADS 4a: а — в режиме цветного доплеровского картирования визуализируется гипоехогенное образование с нечетким, неровным контуром, с гиперваскулярным кровотоком в структуре; б — в режиме эластографии образование картируется преимущественно мозаичным 2 эластотипом по Уено, что соответствует мягкой структуре

Fig. 2. Ultrasound images of patient A with a lesion in the right breast, classified as BI-RADS 4a: a — Color Doppler imaging reveals a hypoechoic lesion with ill-defined, irregular margins and increased internal vascularity; б — Elastography demonstrates that the lesion is predominantly classified as mosaic elastotype 2 according to the Ueno scoring system, indicating a soft composition.

Вышеописанное расхождение проиллюстрировано в клиническом наблюдении пациентки А., 46 лет, обследующейся по поводу мастопатии с 2016 г. При контрольном УЗИ в правой молочной железе было выявлено образование, отнесенное к категории BI-RADS 4a (рис. 2, а, б).

Результаты трепан-биопсии: «Фрагмент ткани молочной железы с выраженным фиброзом стромы и единичным участком протока с атипичной гиперплазией эпителия». Учитывая настороженность в отношении возможной малигнизации, на мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении ВАБ с установкой клипсы. Предположения подтвердились: гистологическое исследование вакуум-биоптата выявило «Внутрипротоковую карциному (DCIS) солидного, папиллярного типов (nG2)».

Гистологические заключения образований, полученные после ТБ и ВАБ у пациенток третьей группы (n = 83), представлены в табл. 3.

В третьей группе после ВАБ у 6 пациентов был диагностирован РМЖ. Из них 4 представляли собой внутрипротоковые карциномы in situ. Один случай был инвазивной неспецифицированной карциномой, и еще один — инвазивной дольковой карциномой (IDC).

**Таблица 3. Результаты гистологического исследования трепан и вакуум-биоптатов в 3 группе пациентов (DCIS — Ductal carcinoma in situ, NST — Invasive carcinoma of no special type, IDC — инвазивная дольковая карцинома)**

Гистологическое заключение после ТБ	Количество/%	Гистологическое заключение после ВАБ	Количество/%
Аденома	12/14 %	Аденома	12/14 %
Склерозирующий аденоз	41/49 %	Склерозирующий аденоз	38/44,5 %
		DCIS	1/1,5 %
		NST	1/1,5 %
		IDC	1/1,5 %
Простая гиперплазия эпителия протоков	23/28 %	Простая гиперплазия эпителия протоков	20/24 %
		DCIS	3/4 %
Нелактационный мастит	2/3 %	Нелактационный мастит	2/3 %
Олеогранулема	5/6 %	Олеогранулема	5/6 %
Итого	83/100 %		83/100 %

**Table 3. Histological results of core needle biopsies and vacuum-assisted biopsies in group 3 patients (DCIS — Ductal carcinoma in situ, NST — Invasive carcinoma of no special type, IDC — invasive ductal carcinoma)**

Histological results after CNB	Quantity/%	Histological results after VAB	Quantity/%
Adenoma	12/14 %	Adenoma	12/14 %
Sclerosing adenosis	41/49 %	Sclerosing adenosis	38/44,5 %
		DCIS	1/1,5 %
		NST	1/1,5 %
		IDC	1/1,5 %
Simple hyperplasia of ductal epithelium	23/28 %	Simple hyperplasia of ductal epithelium	20/24 %
		DCIS	3/4 %
Non-lactational mastitis	2/3 %	Non-lactational mastitis	2/3 %
Oleogranuloma	5/6 %	Oleogranuloma	5/6 %
Total	83/100 %		83/100 %

Ярким примером является случай пациентки Б., 68 лет, у которой при УЗИ в левой молочной железе было выявлено образование, отнесенное к категории BI-RADS 4b (рис. 3, а, б).

Дополнительно данной пациентке была выполнена МРТ с ДКУ (рис. 4, а, б), по результатам которой выявлялась фокальная зона контрастирования, относящаяся к категории BI-RADS 4.

Однако результаты трепан-биопсии оказались противоречивыми: «Фрагменты ткани молочной железы с расширенными протоками с простой гиперплазией эпителия и единичными мелкими дольками с микрокальцификатами. Признаков опухолевого поражения не выявлено», что соответствовало В2 категории. Учитывая расхождение гистологической и лучевой картины, на мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении ВАБ с установкой клипсы. В итоге, гистологическое исследование вакуум-биоптата выявило инвазивную неспецифицированную (NST) карциному G2 (3+2+1).

Следует отметить, что в 108 случаях установки клипс в область проведения ВАБ в проведенном исследовании, 15 из них оказались распо-

ложенными в зоне последующего обнаружения РМЖ. Таким образом, все выявленные ЗНО после ВАБ были промаркированы.

### Обсуждение

В настоящее время результаты первой и второй международных конференций по консенсусу в отношении образований молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом, сообщают, что забор материала с помощью ВАБ для категории В3 становится золотым стандартом [15–16].

По данным нашего исследования, полное совпадение трепан- и вакуум-биоптатов наблюдалось у всех пациентов первой группы, где все образования были верифицированы как фиброаденомы. Это, в свою очередь, позволяет сделать предположение о возможности применения ВАБ фиброаденом без установки клипсы. Более того, для таких пациентов можно рассмотреть альтернативные неинвазивные методы лечения, например, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU).

Следует отметить, что у 36 % поражений из второй группы, после ВАБ был диагностирован РМЖ, что соответствует данным литературы [11]. В третьей группе расхождения между гистологическими исследованиями, проведенными после ТБ и ВАБ, наблюдались у 7 % пациентов, окончательное патоморфологическое исследование которых также подтвердило наличие РМЖ.

Это диктует необходимость установки клипсы после ВАБ образований В3, а также при рас-

хождении гистологической и лучевой картины образований В2. Такой подход, в свою очередь, позволит хирургам-онкологам в будущем более точно локализовать зону поражения и повысить вероятность выполнения органосохраняющей операции при обнаружении РМЖ. Анализ показал, что у всех пациентов ( $n = 4$ ) с атипичской гиперплазией эпителия (АГЭ), выявленной после ТБ, по итогам ВАБ был диагностирован РМЖ. В трех случаях это была внутрипротоковая карцинома *in situ* ( $n = 3$ ), а в одном — инвазивная неспецифицированная карцинома. Это соотносится с литературными данными, согласно которым АГЭ характеризуется наибольшим потенциалом малигнизации среди образований категории В3 [23]. В крупном швейцарском исследовании 25,9 % образований категории В3, первоначально диагностированных как АГЭ, оказались злокачественными по результатам ГИ после полного иссечения [23]. Исходя из вышесказанного, мы настоятельно рекомендуем при удалении АГЭ всегда устанавливать клипсу, поскольку вероятность обнаружения РМЖ в данном случае достаточно высока.

В рамках данной работы простая гиперплазия эпителия протоков была на третьем месте по частоте встречаемости ( $n = 23$ ). Заслуживает внимания тот факт, что 17 % этих поражений ( $n = 4$ ) впоследствии были классифицированы как злокачественные. Кроме того, среди пациентов со склерозирующим аденозом ( $n = 41$ ), РМЖ был диагностирован в 7 % случаев ( $n = 3$ ). Это указывает на важность тщательной оценки данной патологии, с учетом результатов лучевых методов диагностики, при принятии решения о проведении ВАБ. Особую актуальность это имеет при подозрительной лучевой картине, когда выставляется категория BI-RADS 4a и выше, что в совокупности с расхождением с данными

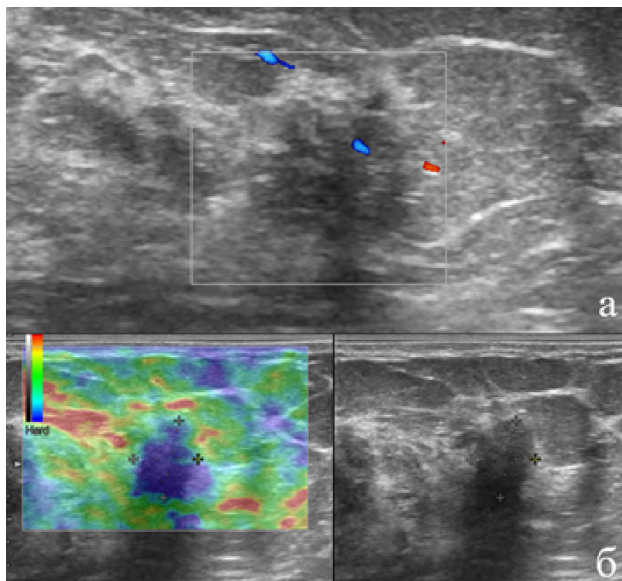


Рис. 3. Эхограммы пациентки Б. с образованием левой молочной железы, соответствующем категории BI-RADS 4b: а — в режиме цветного доплеровского картирования визуализируется гипохойгенное образование с нечетким, неровным контуром, с гиперэхогенным ареолом по периферии, а также локусами кровотока в структуре; б — в режиме эластографии образование картируется преимущественно синим, 4 эластотипом по Ueno, что соответствует высокой жесткости

Fig. 3. Ultrasound images of patient B with a lesion in the left breast, classified as BI-RADS 4b: а — Color Doppler imaging reveals a hypoechoic lesion with ill-defined, irregular margins, a hyperechoic halo at the periphery, and internal vascularity; б — Elastography demonstrates that the lesion is predominantly classified as Ueno elastotype 4, appearing blue, indicating high stiffness

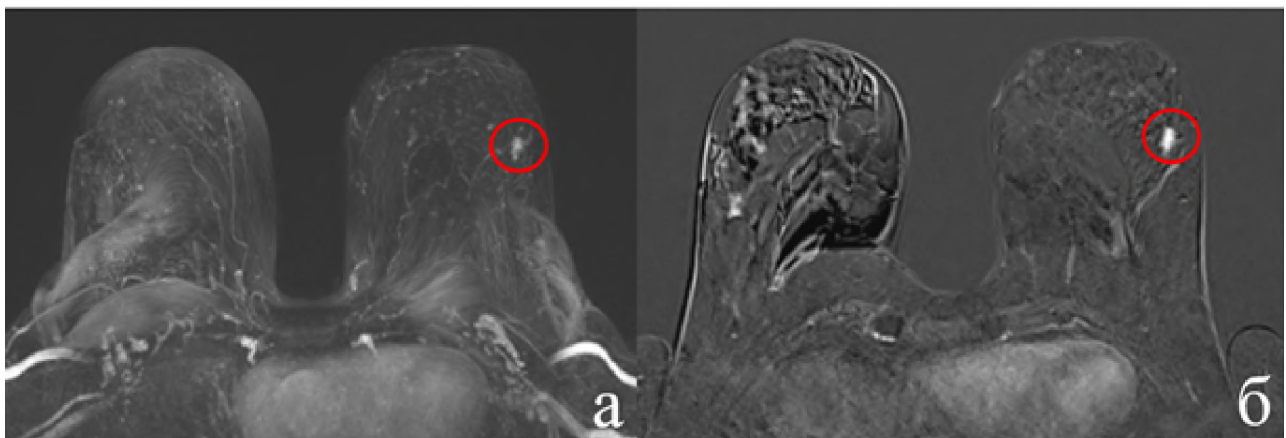


Рис. 4. МР-томограммы пациентки Б. с фокальной зоной контрастирования левой молочной железы, соответствующей категории BI-RADS 4: а — MIP проекция (maximum intensity projection) фокальная зона контрастирования отмечена красным кругом, б — режим субтракции изображений: фокальная зона контрастирования отмечена красным кругом

Fig. 4. MRI scans of patient B. with a focal contrast zone of the left breast, classified as BI-RADS 4: а — maximum intensity projection (MIP) the focal contrast zone is marked with a red circle, б — Image subtraction mode the focal contrast zone is marked with a red circle

ГИ, является показанием для ВАБ с установкой клипсы.

Относительно редким в представленной выборке оказался радиальный рубец (1,6 %,  $n = 4$ ). Тем не менее, в 75 % случаях ( $n = 3$ ) первоначально диагностированные по ТБ радиальные рубцы оказались РМЖ. Этот показатель выше, чем в работе зарубежных авторов (11,1 %), хотя следует отметить, что в ней анализировалось значительно большее количество пациентов [23]. Такая доля малигнизации радиальных рубцов в нашем исследовании подчеркивает важность тщательной оценки этих образований и необходимость проведения дополнительных исследований для выяснения причин столь высокой частоты обнаружения РМЖ.

Внутрипротоковые папилломы, достаточно часто встречающиеся в нашей выборке ( $n = 17$ ), показали меньшую, но всё же заметную долю малигнизации: 12 % ( $n = 2$ ). Этот результат согласуется с данными литературы, указывающими на частоту малигнизации внутрипротоковых папиллом в пределах 7–26 % [23].

В 108 случаях после ВАБ, в зону вмешательства устанавливалась металлическая клипса. Решение об установке клипсы принималось мультидисциплинарной комиссией на основе данных ГИ после ТБ, с учетом результатов сопоставления данных лучевых методов исследования с данными патоморфологии. Клипса устанавливалась во всех случаях удаления образований категории В3, что объясняется повышенным риском их малигнизации. Относительно образований категории 2, клипса устанавливалась при наличии значительных расхождений между данными лучевых методов диагностики (например, обнаружение микрокальцинатов на маммографии или участков с повышенной васкуляризацией на УЗИ, соответствующих категории BI-RADS 4a и выше) и предполагаемой доброкачественной гистологической картиной, что позволило минимизировать риск гиподиагностики.

Важно отметить, что в проведенном исследовании, во всех 15 случаях, когда после ВАБ был диагностирован РМЖ, место вмешательства было отмечено металлической клипсой. Это обеспечило четкую визуализацию зоны удаления опухоли и позволило выбрать рациональный объем последующего хирургического лечения, включая возможность выполнения органосохраняющей операции.

Наше исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Главным ограничением является относительно небольшой размер выборки новообразований категории В3, по сравнению с масштабными исследованиями, проведенными зарубежными авторами. Вследствие этого, полу-

ченная нами частота встречаемости различных патологий может отличаться от данных, представленных в литературе. Следует отметить, что возможны отличия в методиках диагностики и классификации новообразований между разными центрами, что усложняет сравнительный анализ результатов с другими авторами.

Результаты настоящей работы подтверждают значительную вариабельность риска малигнизации среди различных образований молочной железы, относящихся к категории В3. Эти данные подчеркивают сложность диагностического алгоритма у пациенток с образованиями В3, а также необходимость комплексного подхода, включающего анализ данных медицинской визуализации и патоморфологического исследования.

## Заключение

Установка металлической клипсы/метки в области проведения ВАБ образований категории В3, а также в случаях противоречивых данных лучевой диагностики и ГИ, необходима и существенно улучшает контроль за зоной вмешательства, обеспечивая более адекватное хирургическое лечение при подтверждении РМЖ.

Однако необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов для более точного определения частоты встречаемости различных патологий категории В3 и оценки подходов к их диагностике и лечению.

### 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 пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All included patients received treatment in routine clinical practice after obtaining informed consent for treatment. No patients' personal data were used in the study.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Funding

The work was performed without external funding.

### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Бусько Е.А. — идея публикации, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, выполнение трепан-биопсии, вакуум-ассистированной биопсии;

Любимская Э.С., Козубова К.В., Мортада В.В., Кадырлеев Р.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Смирнова В.О. — выполнение патоморфологических исследований, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Целуйко А.И., Аполлонова В.С. — сбор материала исследования, выполнение трепан-биопсии, вакуум-ассистированной биопсии, анализ и интерпретация данных;

Амиров Н.С., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Исаева П.А., Денисова И.Э. — сбор материала исследования, обзор публикаций по теме статьи;

Криворотко П.В., Каспаров Б.С., Трофимова Т.Н., Семглазов В.В., Багненко С.С. — научное редактирование, проверка и утверждение 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

The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria.

Busko E.A. — proposed the idea for publication, drafted the article, analyzed and interpreted the data, performed the trephine biopsy and vacuum-assisted biopsy;

Lyubimskaya E.S., Kozubova K.V., Mortada V.V., Kadyrleev R.A. — reviewed the publications on the topic of the article, drafted the article, analyzed and interpreted the data;

Smirnova V.O. — performed pathomorphological studies, drafted the article, analyzed and interpreted the data;

Tseluiko A.I., Apollonova V.S. — collected the research material, performed the trephine biopsy and vacuum-assisted biopsy, analyzed and interpreted the data;

Amirov N.S., Emelyanov A.S., Ereshchenko S.S., Isaeva P.A., Denisova I.E. — collected the research material, reviewed the publications on the topic of the article;

Krivorotko P.V., Kasparov B.S., Trofimova T.N., Semiglazov V.V., Bagненко S.S. — made the critical revision, checked and approved the text of the article.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including appropriate checking and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pinder S.E., Shaaban A., Deb R., et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clinical Radiology*. 2018; 3(8): 682-692.-DOI: 10.1016/j.crad.2018.04.004.
2. Lee A.H.S. Anderson N., Carder P., et al. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening London, UK: The Royal College of Pathologists. 2017.-URL: <https://www.researchgate.net/profile/Miles-Howe/2/publication/339146516>.
3. Lucioni M., Rossi C., Lomoro P., et al. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? *Eur Radiol*. 2021; 31(2): 920-927.-DOI: 10.1007/s00330-020-07161-5.
4. Forester N.D., Lowes S., Mitchell E., et al. High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019. 45(4): 519-527.-DOI: 10.1016/j.ejso.2018.12.008.
5. Strachan C., Horgan K., Millican-Slater R.A., et al. Outcome of a new patient pathway for managing B3 breast lesions by vacuum-assisted biopsy: time to change current UK practice? *J Clin Pathol*. 2016; 69(3): 248-254.-DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203018.
6. Леванов А.В., Марущак Е.А., Мелкумова Н.А., et al. Вакуумная аспирационная биопсия при новообразованиях молочных желез от диагностической значимости к лечебной. Сборник материалов международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». 2020: 55-58. [Levanov A.V., Marushchak E.A., Melkumova N.A., et al. Vacuum aspiration biopsy for neoplasms of the mammary glands from diagnostic to therapeutic significance. Collection of materials of the international scientific and practical conference Modern Medicine: New Approaches and Current Research. 2020: 55-58. (In Rus)].
7. Бусько Е.А., Мортада В.В., Криворотко П.В., et al. Новообразования молочной железы с неопределенным потенциалом злокачественности (B3): опыт применения вакуум-ассистированной биопсии под ультразвуковой навигацией. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022; 13(3): 43-50.-DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-3-43-50. [Busko E.A., Mortada V.V., Krivorotko P.V., et al. Indeterminate (B3) breast lesions: experience with vacuum-assisted biopsy under ultrasound guidance. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022; 13(3): 43-50.-DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-3-43-50. (In Rus)].
8. Bianchi S., Caini S., Vezzosi., et al. Upgrade rate to malignancy of uncertain malignant potential breast lesions (B3 lesions) diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB) in screen detected microcalcifications: Analysis of 366 cases from a single institution. *European Journal of Radiology*. 2024; 170: 111258.-DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.111258.
9. Bianchi S., Caini S., Renne G., et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCb): a large multi-institutional study in Italy. *The Breast*. 2011; 20(3): 264-270.-DOI: 10.1016/j.breast.2010.12.003.
10. Fahrback K., Sledge I., Cella C., et al. A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2006; 274: 63-73.-DOI: 10.1007/s00404-005-0106-y.
11. Shaaban A.M., Sharma N. Management of B3 Lesions—Practical Issues. *Curr Breast Cancer Rep*. 2019; 11: 83-88.-DOI: 10.1007/s12609-019-0310-6.
12. Krivorotko P., Amirov N., Mortada V., et al. De-escalation of breast cancer surgery using vacuum-assisted biopsy (VAB): Interim results. *Journal of Clinical Oncology*. 2024; 42(16): e12590.-DOI: 10.1200/jco.2024.42.16\_suppl.e12590.
13. Rageth C.J., O'Flynn E.A., Comstock C., et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 159: 203-213.-DOI: 10.1007/s10549-016-3935-4.
14. Rageth C.J., O'Flynn E.A.M., Pinker K., et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2019. 174: 279-296.-DOI: 10.1007/s10549-018-05071-1.
15. Sharma N., Wilkinson L.S., Pinder S.E. The B3 conundrum—the radiologists' perspective. *The British Journal of Radiology*. 2017; 90(1071): 20160595.-DOI: 10.1259/bjr.20160595.

16. Boer B., Oberlechner E., Rottscholl R., et al. Five-year follow-up after a single US-guided high intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma. *Scientific Reports*. 2024; 14(1): 18370.-DOI: 10.1038/s41598-024-68827-4.
17. Kumaroswamy V., Liston J., Shaaban A.M. Vacuum assisted stereotactic guided mammotome biopsies in the management of screen detected microcalcifications: experience of a large breast screening centre. *Journal of clinical pathology*. 2008; 61(6): 766-769.-DOI: 10.1136/jcp.2007.054130.
18. Fornage B.D. Biopsy Markers. In: *Interventional ultrasound of the breast*. Springer, Cham. 2020: 465.-DOI: 10.1007/978-3-030-20829-5\_15.
19. McMahon M., Haigh I., Chen Y., et al. Role of vacuum assisted excision in minimising overtreatment of ductal atypias. *European Journal of Radiology*. 2020; 131: 109258.-DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109258.
20. Wallis M., Tarvidon A., Helbich T., et al. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol*. 2007; 17: 581-588.-DOI: 10.1007/s00330-006-0408-x.
21. Richter-Ehrenstein C., Maak K., Röger S., Ehrenstein T. Lesions of «uncertain malignant potential» in the breast (B3) identified with mammography screening. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 829.-DOI: 10.1186/s12885-018-4742-6.
22. Saladin C., Hauelsen H., Kampmann G., et al. Lesions with unclear malignant potential (B3) after minimally invasive breast biopsy: evaluation of vacuum biopsies performed in Switzerland and recommended further management. *Acta Radiologica*. 2016; 57(7): 815-821.
23. Sydnor M.K., Wilson J.D., Hijaz T.A., et al. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology*. 2007; 242(1): 58-62.

Поступила в редакцию / Received / 05.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>; eLibrary SPIN: 7323-1083; Author ID (Scopus): 55458951100.

Эльвира Сергеевна Любимская / Elvira S. Lyubinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>; eLibrary SPIN: 9755-2866; Author ID (Scopus): 58786066100.

Ксения Вячеславовна Козубова / Ksenia V. Kozubova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>; eLibrary SPIN: 4834-3728; Author ID (Scopus): 57828117300.

Андрей Игоревич Целуйко / Andrey I. Tseluyko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8384-5786>; Author ID (Scopus): 57222000443

Виктория Олеговна Смирнова / Victoria O. Smirnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4528-9720>; eLibrary SPIN: 8106-5706; Author ID (Scopus): 57196442271.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>; eLibrary SPIN: 2448-7506; Author ID (Scopus): 36600762900.

Виктория Владимировна Мортада / Victoria V. Mortada / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>; eLibrary SPIN: 3871-8774; Author ID (Scopus): 58064330600.

Вера Сергеевна Аполлонова / Vera S. Apollonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8196-9766>; Author ID (Scopus): 56737525300.

Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>; eLibrary SPIN: 7793-4290; Author ID (Scopus): 58064450400.

Александр Сергеевич Емельянов / Aleksandr S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>; eLibrary SPIN: 6312-4894; Author ID (Scopus): 57215856917.

Сергей Сергеевич Ересченко / Sergey S. Ereschenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>; eLibrary SPIN: 5957-9137; Author ID (Scopus): 57202939483.

Патимат Абдулкадыровна Исаева / Patimat A. Isaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5140-320X>.

Роман Андреевич Кадырлеев / Roman A. Kadyrleev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-1087>; eLibrary SPIN: 7360-4884; Author ID (Scopus): 57203729388.

Ирина Эдуардовна Денисова / Irina E. Denisova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8259-4181>.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>; eLibrary SPIN: 1789-1260; Author ID (Scopus): 57205361782.

Татьяна Николаевна Трофимова / Tatiana N. Trofimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>; eLibrary SPIN: 9733-2755; Author ID (Scopus): 7006098439.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>; eLibrary SPIN: 6786-9577; Author ID (Scopus): 7006310596.

Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>; eLibrary SPIN: 4389-9374; Author ID (Scopus): 57425014500.





© А.Х. Исмагилов, И.Ф. Камалетдинов, В.С. Добров, В.Е. Карасев

## Оценка эффективности применения оригинального метода профилактики экструзии импланта при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы

Казанская государственная медицинская академия — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

© Artur Kh. Ismagilov, Ilnur F. Kamaletdinov, Vyacheslav S. Dobrov, Vladimir E. Karasev

## Evaluation of the Effectiveness of the Original Method in Preventing Implant Extrusion during Two-Stage Breast Reconstruction

Kazan State Medical Academy — a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMANPO), Kazan, the Russian Federation

**Введение.** Развитие диастаза краев послеоперационной раны при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы достигает 20 % случаев и является серьезной проблемой, приводящей к необходимости удаления импланта. Поэтому разработка и внедрение хирургических методов, позволяющих проводить профилактику развития данного осложнения, являются востребованными в хирургии молочной железы.

**Цель.** Улучшение результатов проведения двухэтапной реконструкции молочной железы с использованием эндопротезов за счет применения метода А.Х. Исмагилова, направленного на профилактику развития диастаза краев послеоперационной раны.

**Материалы и методы.** В период с 2022 по 2024 гг. 92 пациентам проведен второй этап реконструкции молочной железы в виде замены экспандера на имплант с применением оригинального метода профилактики развития диастаза краев раны, разработанного Исмагиловым А.Х. и соавт. с использованием переднего листка капсулы эндопротеза. Выполнена дальнейшая оценка эффективности его применения.

**Результаты.** В послеоперационном периоде у 4 (4,34 %) пациентов наблюдалась несостоятельность послеоперационного рубца в виде расхождения краев кожной раны от 0,5 до 1,5 см при измерении по ее ширине, что достоверно ниже в сравнении с данными литературных источников ( $p < 0,05$  %).

**Выводы.** Применение разработанного метода укрепления послеоперационной раны является эффективным способом профилактики развития ее диастаза и экструзии эндопротеза.

**Ключевые слова:** реконструкция молочной железы; двухэтапная реконструкция молочной железы; профилактика экструзии импланта

**Для цитирования:** Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Добров В.С., Карасев В.Е. Оценка эффективности применения оригинального метода профилактики экструзии импланта при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 509-515.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2284

**Introduction.** Diastasis of the edges of the postoperative wound, which occurs in up to 20 % of cases of two-stage breast reconstruction, is a serious complication that can lead to the need to remove the implant. Therefore, there is a demand in breast surgery for the development and implementation of surgical methods that allow for the prevention of this complication.

**Aim.** To improve the results of two-stage breast reconstruction using endoprotheses by using the Ismagilov A. Kh. method, which is aimed at preventing the development of diastasis of the edges of the postoperative wound.

**Materials and Methods.** Between 2022 and 2024, 92 patients underwent the second stage of breast reconstruction involving replacing the expander with an implant. This was performed to prevent diastasis of the wound edges using the original method developed by Ismagilov A. Kh., et al. This method involves using the anterior leaf of the endoprosthesis capsule. The effectiveness of this method was further evaluated.

**Results.** During the postoperative period, four patients (4.34 %) experienced scar failure, characterised by a divergence of the skin wound edges ranging from 0.5 to 1.5 cm in width. This finding is significantly lower compared to the literature ( $p < 0.05$  %).

**Conclusion.** Using the developed method to strengthen the postoperative wound is an effective way to prevent diastasis and endoprosthesis extrusion.

**Keywords:** breast reconstruction; two-stage breast reconstruction; preventing implant extrusion

**For Citation:** Artur Kh. Ismagilov, Ilnur F. Kamaletdinov, Vyacheslav S. Dobrov, Vladimir E. Karasev. Evaluation of the effectiveness of the original method in preventing implant extrusion during two-stage breast reconstruction. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 509-515. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2284

✉ Контакты: Камалетдинов Ильнур Фаритович, [ilnur-faritovich@mail.ru](mailto:ilnur-faritovich@mail.ru)

## Введение

В комбинированном подходе при лечении рака молочной железы (РМЖ) основным методом локального воздействия на опухоль остается хирургический этап, при выполнении которого наблюдается тенденция к проведению органосохранных операций. Однако, по данным исследования GlobalSurg 3, в 2021 г. в мире первичная тотальная мастэктомия выполнялась в 29,8 % всех случаев хирургического лечения РМЖ в странах с высоким уровнем дохода, в странах с доходом выше среднего доля мастэктомии составляла 65,9 %, а в странах с низкими доходами — в 57,8 % случаев [1, 2]. При этом, в случаях необходимости проведения тотальной мастэктомии, до 40 % пациентов выбирают одномоментную реконструкцию молочной железы [3]. Таким образом, вслед за ростом заболеваемости РМЖ во всем мире увеличивается и количество выполненных реконструктивных операций на молочной железе. В частности, по данным Американского общества пластических хирургов, с 2019 по 2023 г. данный показатель вырос на 15,9 % [4,5].

Наиболее распространенным способом реконструкции молочной железы на сегодняшний день остается двухэтапный метод с использованием эндопротезов, который применяется в 54,5 % всех случаев [5]. При его реализации наиболее нежелательным осложнением является необходимость удаления эндопротеза, что приводит к реконструктивной неудаче. При этом, несмотря на совершенствование техник хирургического вмешательства и ежегодное увеличение количества выполняемых реконструкций, процентное соотношение операций по удалению имплантов у данной категории пациентов не претерпевает значительных изменений. В 2019 г. на 103 485 случаев реконструкции молочной железы с использованием эндопротезов пришлось 22 676 (21,9 %) их удалений. А в 2023 г. на 122 527 реконструкций приходилось 25 221 удаление эндопротезов (20,6 %) [4, 5].

На ранних сроках после имплантации одной из основных причин удаления эндопротеза является диастаз краев раны, который, по данным различных авторов, встречается у 4,9–20 % больных [6, 7]. Развитие данного осложнения в основном связывают с протеканием процесса регенерации в условиях натяжения. Объясняется это тем, что на начальных этапах регенерации края раны удерживаются за счет наложенных швов, которые способствуют их близкому прилеганию до 9–15-го дней, далее они теряют свою фиксирующую роль, а прочность рубца на 3–10-й дни после операции достигает только 5–10 % от прочности интактной кожи, с дальнейшим ее

увеличением по мере созревания рубца [8, 9]. Поэтому чем больше сила растяжения действует на края раны в раннем послеоперационном периоде, тем выше вероятность ее расхождения с обнажением подлежащей стенки эндопротеза. Именно поэтому большинство эксплантаций по данной причине происходит через 30 дней после операции (до 62 % всех случаев), а среднее время до эксплантации составляет 7–9 нед. [6, 10]. В связи с этим, для улучшения результатов реконструкции молочной железы и снижения частоты эксплантации, необходимо уделять особое внимание профилактике развития диастаза краев раны.

После первого этапа двухэтапной реконструкции груди, в раннем послеоперационном периоде проводится постепенное увеличение объема экспандера с целью растяжения кожи груди. В случае обнаружения проблем с заживлением есть возможность уменьшить объем экспандера, тем самым снижая силу растяжения, действующую на края раны, способствуя дальнейшему протеканию процесса регенерации в более благоприятных условиях. Однако в случае проведения следующего этапа реконструкции в виде замены экспандера на имплант давление установленного эндопротеза изнутри на ушитую рану изменить невозможно. При этом следует учитывать, что растянутая на первом этапе реконструкции кожа после удаления экспандера сокращается с уменьшением своей площади за счет ретракции, которая может достигать 30 % [11]; в результате повышается вероятность развития диастаза краев раны в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, профилактика развития данного осложнения, которое может привести к обнажению стенки эндопротеза, требует совершенствования хирургической техники ушивания и укрепления раны, направленной на способствование протекания регенераторных процессов в условиях минимального натяжения кожи, что особенно актуально в случае проведения второго этапа реконструкции молочной железы.

Для решения данной проблемы был разработан метод профилактики экстррузии импланта с использованием капсулы эндопротеза, предложенный Исмагиловым А.Х. и соавт., патент № 2766268 от 10.02.2022 [12]. Учитывая новизну данного метода и его потенциальную значимость для снижения частоты развития экстррузии имплантата в реконструктивной хирургии молочной железы, была проведена оценка его эффективности и целесообразности использования в практической деятельности. Цель исследования — улучшение результатов проведения двухэтапной реконструкции молочной железы с использованием эндопротезов за счет применения метода А.Х. Исмагилова, направленного на профилактику развития диастаза краев послеоперационной раны.

## Материалы и методы

В ходе проведенного клинического исследования были проанализированы результаты двухэтапной реконструкции молочной железы у 92 пациентов (средний возраст  $40,8 \pm 7,9$  года), которым на этапе замены экспандера на имплант был применен метод профилактики экстррузии эндопротеза, разработанный Исмагиловым А.Х. и соавт. Пациенты были прооперированы с 2022 по 2024 г. и наблюдались как минимум 3 мес., что является достаточным для оценки эффективности разработанного метода в профилактике случаев развития несостоятельности послеоперационного рубца в раннем послеоперационном периоде.

Все пациенты были с первично-операбельными формами РМЖ, верифицированными морфологически после проведенной трепанобиопсии опухоли. Установка экспандера на первом этапе реконструкции проводилась всем одномоментно после проведенной мастэктомии. Адьювантная ПХТ была выполнена 69 (72 %) пациентам. В послеоперационном периоде был проведен курс ДЛТ 16 (17,4 %) пациентам, включенным в исследование. Среди этих пациентов у 6 был выявлен постлучевой фиброз кожи реконструируемой молочной железы. Им был выполнен 1 сеанс липофилинга для улучшения качества кожи и увеличения толщины покровных тканей.

Пациенты с капсулярной контрактурой 3–4 степени по Бейкеру, развившейся после установки экспандера, в проводимое исследование включены не были. Обусловлено это тем, что в случае развития данного осложнения рекомендуется полное удаление капсулы эндопротеза, а для применения разработанного метода укрепления послеоперационной раны необходим участок переднего листка фиброзной капсулы.

Проведение двухэтапной реконструкции молочной железы проходила по стандартной методике у всех пациентов. На первом этапе устанавливался экспандер в полностью субмускулярный карман, передняя и медиальная часть которого состояла из большой грудной мышцы, а латеральная часть — из передней зубчатой мышцы. В послеоперационном периоде проводилось наполнение экспандера физиологическим раствором до объема, который на 20–30 % превышал предполагаемый объем импланта, планируемый к установке на втором этапе реконструкции груди. Замена экспандера на имплант осуществлялась не ранее чем через 6 мес. от установки экспандера или окончания радикального лечения РМЖ. В случае истончения покровных тканей во время проведения этапа экспандерной дерматензии проводилась процедура липофилинга реконструируемой груди; к следующему этапу

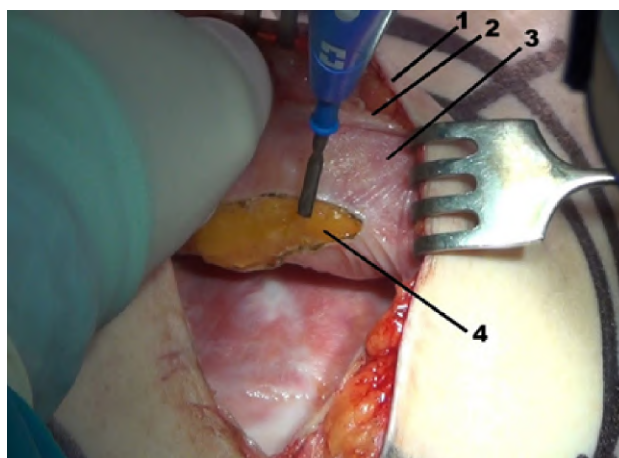


Рис. 1. Интраоперационное фото надсечения переднего листка капсулы эндопротеза, отступив 1,5–2 см от края раны. 1 — кожа; 2 — мышечный слой; 3 — передний листок капсулы эндопротеза; 4 — линия надсечения переднего листка капсулы эндопротеза

Fig. 1. Intraoperative photo of the incision in the anterior leaflet of the endoprosthesis capsule, taken 1.5–2 cm from the wound edge. 1 — Skin; 2 — Muscle layer; 3 — Anterior leaflet of the endoprosthesis capsule; 4 — Incision line of the anterior leaflet of the endoprosthesis capsule

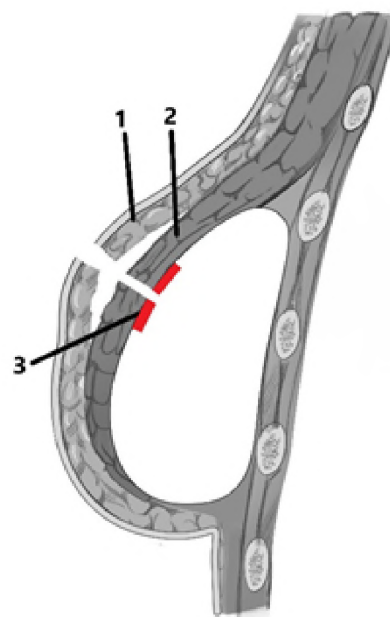


Рис. 2. Схематичное изображение полоски фиброзной капсулы, оставленной вокруг разреза, после проведенной капсулоэктомии переднего листка капсулы. 1 — кожа; 2 — мышечный слой; 3 — полоска оставленного переднего листка капсулы эндопротеза вокруг разреза

Fig. 2. Schematic representation of a strip of fibrous capsule remaining around the incision following anterior leaflet capsulectomy. 1 — Skin; 2 — Muscle layer; 3 — Strip of anterior leaflet of endoprosthesis capsule left around the incision

реконструкции приступали не ранее чем через 3 мес.

Во время проведения второго этапа реконструкции после вскрытия капсулы эндопротеза экспандер удалялся, проводилась капсулоэктомия переднего листка, необходимая для полноценного растяжения покровных тканей под действием давления импланта, тем самым облегчая

воссоздание анатомической формы груди. При необходимости выполнялось формирование инфрамаммарной складки. Далее осуществлялись дренирование и установка импланта, который во всех случаях был анатомической формы с полиуретановым покрытием. После его установки в сформированный карман проводилось ушивание раны по методике, предложенной Исмагиловым А.Х. и соавт.

Сущность метода заключается в том, что после удаления экспандера производится надсечение по кругу переднего листка капсулы эндопротеза, отступив 1,5–2 см от каждого из краев раны (рис.1).

Данный маневр необходим для возможности оставить вокруг разреза полоски фиброзной капсулы, прикрепленной к вышележащему мышечному слою (рис. 2, 3).

Следующим этапом производится капсулоэктомия переднего листка и, при необходимости, формирование инфрамаммарной складки. Далее, после установки импланта, первым слоем идет ушивание именно за оставленную полоску переднего листка капсулы, которая за счет своих прочностных характеристик становится опорным слоем (рис. 4, 5). Затем проводится стандартное послойное ушивание раны. Все слои ушивались с использованием рассасывающегося шовного материала.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась антибиотикопрофилактика в течение 10 дней. Больные носили стандартное компрессионное белье с верхней фиксирующей лентой в течение месяца.

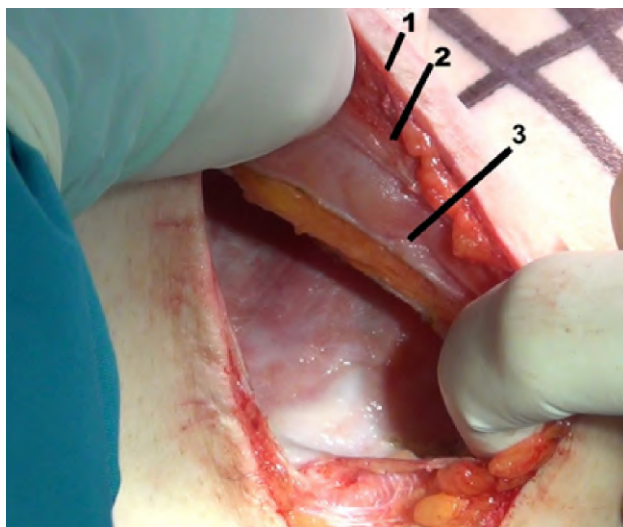


Рис. 3. Интраоперационное фото полоски фиброзной капсулы, оставленной после надсечения переднего листка капсулы эндопротеза. 1 — кожа; 2 — мышечный слой; 3 — полоска оставленного переднего листка капсулы эндопротеза вокруг разреза

Fig. 3. Intraoperative photo of a strip of fibrous capsule remaining after incision of the anterior leaflet of the endoprosthesis capsule. 1 — Skin; 2 — Muscle layer; 3 — Remaining anterior leaflet of the endoprosthesis capsule strip around the incision

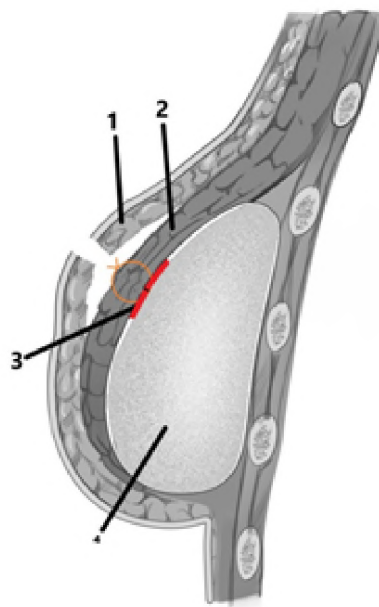


Рис. 4. Схематичное изображение установленного импланта с ушитой полоской фиброзной капсулы. 1 — кожа; 2 — мышечный слой; 3 — полоска оставленного переднего листка капсулы эндопротеза вокруг разреза; 4 — имплант  
Fig. 4. Schematic representation of the installed implant with a sutured strip of fibrous capsule: 1 — Skin; 2 — Muscle layer; 3 — Strip of remaining anterior endoprosthesis capsule leaflet around the incision; 4 — Implant

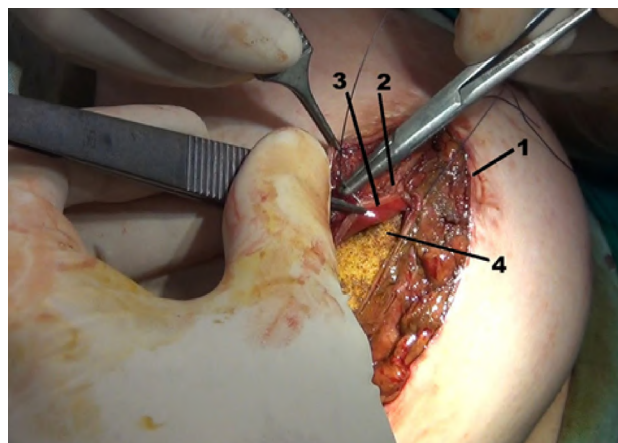


Рис. 5. Интраоперационное фото ушивания раны, первым слоем которого ушивается полоска фиброзной капсулы. 1 — кожа; 2 — мышечный слой; 3 — полоска оставленного переднего листка капсулы эндопротеза вокруг разреза; 4 — имплант  
Fig. 5. Intraoperative photo of wound suturing. The first layer is a strip of fibrous capsule: 1 — Skin; 2 — Muscle layer; 3 — Strip of the remaining anterior leaflet of the endoprosthesis capsule around the incision; 4 — Implant

## Результаты

Все пациенты находились в условиях круглосуточного стационара в течение 2 дней после операции. Среднее время наличия дренажей у пациентов составило  $2,8 \pm 1,03$  дня. После выписки из стационара перевязки и контрольные осмотры в течение первого месяца проводились 1 раз в неделю. На второй и третий месяцы после операции перевязки и контрольные осмотры проводились 1 раз в 2 недели.

В послеоперационном периоде у 4 (4,34 %) пациентов наблюдалась несостоятельность послеоперационного рубца в виде расхождения краев кожной раны от 0,5 до 1,5 см при измерении по ее ширине. Из 4 пациентов с несостоятельностью послеоперационного рубца одному был проведен курс ДЛТ на этапе установленного экспандера. Локализация диастаза раны у всех пациентов наблюдалась в месте, наиболее близком к участку максимального натяжения кожи. У одного пациента начало расхождения краев раны было обнаружено на сроке 11 дней после операции, у второго — 16 дней, у третьего — на 19-е сутки, у четвертого — на 21-е сутки после проведенной замены экспандера на имплант. При этом у 88 (95,66 %) пациентов к моменту снятия швов и при оценке течения послеоперационного периода в течение минимум 3 мес. проблем с заживлением раны выявлено не было.

Эксплантация потребовалась 2 (2,17 %) пациентам, что было обусловлено обнажением стенки импланта ввиду полнослойного расхождения краев послеоперационной раны. У 2 (2,17 %) пациентов наблюдалось только расхождение краев кожной раны, дном которой являлся участок капсулы эндопротеза, ушиваемый в первую очередь при применении разработанного метода и выполняющий опорную функцию. Таким образом, обнажения стенки импланта у этих больных не наблюдалось и потребовалось только проведение иссечения краев диастаза с мобилизацией кожи и реушивания раны.

У 5 (5,43 %) пациентов произошло клинически значимое скопление серозной жидкости в перипротезном пространстве после удаления дренажей, что потребовало проведения пункционной эвакуации серомы под УЗ-контролем. У 1 (1,08 %) пациента была обнаружена отграниченная гематома в перипротезном пространстве, которая вызвала необходимость проведения консервативной терапии, с дальнейшей ее эвакуацией под УЗ-контролем при наступлении лизиса сгустков. Ишемии и некроза покровных тканей после установки импланта ни у одного пациента не наблюдалось.

За период наблюдения ни у одного пациента признаков местного рецидива онкологического заболевания выявлено не было.

### Обсуждение

Анализ полученных результатов клинического применения, разработанного Исмагиловым А.Х. и соавт. метода укрепления послеоперационной раны, указывает на то, что основной причиной развития диастаза краев раны является воздействие силы растяжения, действующей

в противоположных направлениях от плоскости раны. На эту причину, в частности, указывают не только данные литературных источников, но и то, что локализация участка расхождения раны в проводимом исследовании находилась в месте, наиболее близком к области максимального натяжения кожи. Поэтому логичным моментом профилактики развития данного осложнения является надежное ушивание послеоперационной раны.

Надежное послойное ушивание послеоперационной раны в самостоятельном варианте также не всегда может полностью предотвратить расхождение раны. Это связано, с одной стороны, с тем, что рассасывающийся шовный материал после 9–15 дней нахождения в организме человека начинает терять свои прочностные характеристики; соответственно, снижается надежность удержания краев раны. На данный факт указывают не только данные литературы, но и то, что в проводимом исследовании начало расхождения краев раны наблюдалось с 11-й по 21-й дни после операции. В этот период кожа под действием давления импланта еще не до конца растянута, то есть присутствует сила натяжения на края раны, способствующая ее расхождению. Данные сроки развития диастаза краев раны согласуются с результатами других исследователей, согласно которым до 62 % всех случаев экспантации происходят в течение 30 дней после операции [6, 10].

С другой стороны, развитие диастаза раны обусловлено и прочностными характеристиками ушиваемых тканей. В частности, в классическом варианте послойного наложения швов при проведении двухэтапной реконструкции груди первым рядом ушивается мышечный слой, а далее уже сшивается дерма. Сократительная функция мышцы снижает силу давления импланта на вышележащий слой дермы, способствуя протеканию регенерации кожи в условиях сниженного натяжения. Однако после этапа экспандерной дерматензии толщина мышечного слоя сильно истончается, в результате чего швы, наложенные на волокнистую структуру такой мышечной ткани, могут приводить к ее разволокнению с потерей своей опорной функции и передачей давления импланта непосредственно на кожу. Поэтому важным моментом ушивания раны является не столько надежность наложения швов, сколько создание прочного опорного внутреннего слоя, способного максимальным образом сохранять свои прочностные характеристики при данном процессе.

Основой техники ушивания послеоперационной раны при использовании метода А.Х. Исмагилова является использование капсулы эндопротеза — разновидности рубцовой

ткани, состоящей из прочной соединительной ткани; поэтому швы, наложенные на нее, менее склонны к растяжению или прорезыванию. В рамках проводимого исследования у 2 (2,17 %) пациентов наблюдалось расхождение краев кожной раны и мышечного слоя, но при этом ушитый капсулярный слой позволил избежать обнажения стенки импланта. Таким образом, создание внутреннего слоя, состоящего из капсулы эндопротеза, позволяет дополнительно проводить изоляцию импланта от кожной раны, что также доказывает надежность использования капсулярной каймы, оставленной вокруг краев разреза как опорного слоя при ушивании раны.

Анализируя литературные источники, согласно которым эксплантация импланта, по данным различных авторов, происходит в 4,9–20 % случаев [6,7], можно сделать вывод о том, что применение метода укрепления послеоперационной раны А.Х. Исмагилова приводит к уменьшению риска экструзии эндопротеза до 2,17 % случаев. Таким образом, его применение в сравнении с данными других авторов более эффективно в качестве профилактики развития обнажения стенки импланта и необходимости его удаления в раннем послеоперационном периоде.

### Заключение

Анализ полученных результатов проведения второго этапа реконструкции молочной железы с использованием разработанного Исмагиловым А.Х. и соавт. метода укрепления послеоперационной раны подтверждает его эффективность в профилактике развития диастаза краев послеоперационной раны. Применение капсулы эндопротеза в качестве опорного слоя при ушивании раны обеспечивает повышение ее стабильности и надежности. Кроме того, важным преимуществом данного метода является его техническая простота, не приводящая к значительному увеличению длительности операции и позволяющая легко внедрить его в практическую деятельность.

#### 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. 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 of the 2013 Declaration of Helsinki protocol. Written

informed consent was obtained from all patients to participate in the study.

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Исмагилов А.Х. — идея публикации, разработка метода профилактики экструзии импланта и дизайна исследования;

Камалетдинов И.Ф. — обзор публикаций по теме статьи, проведение анализа результатов операции и их интерпретация;

Добров В.С. — написание текста статьи, оформление библиографии;

Карасев В.Е. — написание текста статьи, техническое 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

Artur Kh. Ismagilov proposed the idea for the publication and developed the method for preventing implant extrusion, as well as the study design.

Ilmur F. Kamaletdinov reviewed the publications on the topic of the article and analyzed and interpreted the surgical results. Vyacheslav S. Dobrov drafted the manuscript and designed the list of references.

Vladimir E. Karasev drafted the manuscript and did the technical editing.

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреев Д.А., Кашурников А.Ю., Завьялов А.А. Анализ объема хирургического лечения рака молочной железы в странах с низким ассоциированным индексом «смертность / заболеваемость» (обзор). *Злокачественные опухоли*. 2021; 11 (1): 9–19. [Andreev D.A., Kashurnikov A. Yu., Zavyalov A.A. Analysis of the volume of surgical treatment of breast cancer in countries with a low associated mortality/incidence index (review). *Malignant Tumours = Zlokačestvennye Opuholi*. 2021; 11(1): 9–19 (In Rus)].
2. GlobalSurg Collaborative and National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *Lancet*. 2021; 397 (10272): 387–397.-DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00001-5. Erratum in: *Lancet*. 2021; 397 (10277): 880.-DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00456-6.
3. Berkane Y., Oubari H., Dieren van L., et al. Tissue engineering strategies for breast reconstruction: a literature review of current advances and future directions. *Ann Transl Med*. 2024; 12(1).-DOI: 10.21037/atm-23-1724.
4. American society of plastic surgeons. 2019 Plastic Surgery Statistics Report.-URL: <https://www.plasticsurgery.org/documents/news/statistics/2019/plastic-surgery-statistics-report-2019.pdf>.

5. American society of plastic surgeons. 2023 Procedural Statistics Release.-URL: <https://www.plasticsurgery.org/documents/news/statistics/2023/plastic-surgery-statistics-report-2023.pdf>.
6. Ozturk C.N., Ozturk C., Soucise A., et al. Expander/implant removal after breast reconstruction: analysis of risk factors and timeline. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 42(1): 64-72.-DOI: 10.1007/s00266-017-1031-8.
7. Poppler L.H., Mundschenk M.B., Linkugel A., et al. Tissue Expander complications do not preclude a second successful implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 143(1): 24-34.-DOI: 10.1097/PRS.0000000000005131.
8. Соколов В.Н., Аветиков Д.С. Пластическая реконструктивно-восстановительная и косметическая хирургия. М.: 2004; 340. [Sokolov V.N., Avetikov D.S. Plastic reconstructive and cosmetic surgery. Moscow: 2004; 340 (In Rus)].
9. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Ахметзянов А.М., et al. Профилактика развития диастаза краев раны при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2024; 20 (2): 66–73. [Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F., Akhmetzyanov A.M., et al. Prevention of wound edge diastasis development during two-stage breast reconstruction. *Tumors of the Female Reproductive System.* 2024; 20(2): 66–73 (In Rus)].
10. Menezes R.A., Urban C.A., Dória M.T., et al. Exposed implant after immediate breast reconstruction — presentation and analysis of a clinical management protocol. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021; 43(9): 690-698.-DOI: 10.1055/s-0041-1735939.
11. Guan Q., Du X., Shao Y., et al. Three-dimensional simulation of scalp soft tissue expansion using finite element method. *Comput Math Methods Med.* 2014.-DOI: 10.1155/2014/360981.
12. Патент № 2766268, МПК А61В17/00. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Петрова Е.Ю., Иванова С.В. Способ профилактики экструзии импланта при двухэтапной реконструкции молочной железы. Рос. Фед. на: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дата приоритета: 26.06.2020. [Patent No. 2766268, IPC A61B17/00. Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F., Petrova E.Yu., Ivanova S.V. Method for preventing implant extrusion during two-stage breast reconstruction. Ros. Fed. at: Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Priority date 06/26/2020 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 24.02.2025  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.03.2025  
 Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Артур Халитович Исмагилов / Artur Kh. Ismagilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4205-6507>.  
 Ильнур Фаритович Камалетдинов / Ilnur F. Kamaletdinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4725-967X>.  
 Вячеслав Сергеевич Добров / Vyacheslav S. Dobrov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3498-5834>.  
 Владимир Евгеньевич Карасев / Vladimir E. Karasev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-8719>.





© Э.Э.Топузов<sup>1,2</sup>, В.А. Скворцов<sup>1,3</sup>, Р.В. Орлова<sup>1,3</sup>, А.Э. Талышинский<sup>3,4,5</sup>

## Прогнозирование удовлетворительности эстетическим результатом после реконструкции при раке молочной железы с помощью машинного обучения: промежуточные результаты

<sup>1</sup>Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>4</sup>Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астаны», Астана, Республика Казахстан  
<sup>5</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Мед-Рей», Москва, Российская Федерация

© Eldar E. Topuzov<sup>1,2</sup>, Vitaly A. Skvortsov<sup>1,3</sup>, Rashida V. Orlova<sup>1,3</sup>, Ali E. Talyshinskiy<sup>3,4,5</sup>

## Predicting Satisfaction with the Aesthetic Outcome after Breast Cancer Reconstruction Using Machine Learning: Preliminary Results

<sup>1</sup>City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>3</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>4</sup>NpJSC Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan  
<sup>5</sup>LLC 'Med-Ray', Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Несмотря на перспективность применения искусственного интеллекта (ИИ) в прогнозировании удовлетворительности эстетическим результатом после реконструкции при раке молочной железы, в отечественной литературе отсутствуют работы по изучению достоверности данной гипотезы. Имеющиеся перспективы ИИ основаны на малочисленных зарубежных публикациях.

**Цель.** Разработать модель предсказания эстетической удовлетворенности пациенток после реконструкции молочной железы по клинико-анамнестическим данным на основе машинного обучения.

**Материалы и методы.** Ретроспективно в период с 2015 по 2024 гг. на базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» была собрана информация в отношении 333 пациенток, которые ранее прошли комплексное лечение по поводу рака молочной железы и получили в процессе терапии одномоментную или отсроченную реконструкцию молочной железы. В качестве прогностических параметров использовались количественные и качественные клинико-анамнестические данные. Проводилось сравнение пяти различных алгоритмов машинного обучения: метод опорных векторов (Support Vector Machine, SVM), метод k-ближайших соседей (K-Nearest Neighbors, KNN), логистическая регрессия (Logistic Regression, LR), XGBoost, дерево решений (Decision Trees, DT).

**Результаты.** Логистическая регрессия продемонстрировала наилучшие показатели по всем ключевым метрикам, включая чувствительность (0,84) и точность (0,73). Наиболее прогностически значимым оказался фактор итогового веса перед операцией среди перенесших неoadъювантную химиотерапию и/или лучевую терапию пациенток, что подтверждает положительный эффект данного показателя. Противоположные результаты получены для начального

**Introduction.** Although artificial intelligence (AI) shows promise in predicting satisfaction with aesthetic outcomes after breast cancer reconstruction, there are no dedicated studies in Russia, and the available AI perspectives are based on a small number of foreign publications.

**Aim.** To develop and obtain preliminary performance metrics for a machine learning-based model that predicts aesthetic satisfaction of female patients after breast reconstruction, using clinical and anamnesis data.

**Materials and Methods.** In the period from 2015 to 2024, information was retrospectively collected on 333 patients who had previously undergone complex treatment for breast cancer at the St. Petersburg State Clinical Oncologic Dispensary and received one-stage or delayed breast reconstruction during treatment. The inputs comprised quantitative and qualitative clinical and anamnesis data. Five different machine learning algorithms were compared: Support Vector Machine (SVM), K-Nearest Neighbors (KNN), Logistic Regression (LR), XGBoost and Decision Trees (DT).

**Results.** Logistic regression demonstrated the best performance on all key metrics, including sensitivity (0.84) and accuracy (0.73). Among patients who had undergone neoadjuvant chemotherapy (NACT) and/or radiation therapy (RT), the factor of final weight before surgery was the most prognostically significant, confirming the positive effect of this metric. The opposite results were obtained for initial weight, indicating that being overweight has an inherently negative effect on patient

веса, что указывает на изначально негативное влияние избыточного веса на удовлетворенность пациенток после реконструкции. Важным критерием также является стаж хирурга, коморбидность, наличие послеоперационной лучевой терапии в анамнезе и стадия заболевания до операции. Итоговое значение ROC-AUC составило 0,7, что является приемлемым для разрабатываемых диагностических систем на промежуточном этапе разработки.

**Выводы.** Полученные метрики точности системы второго мнения для прогнозирования удовлетворительности эстетическим результатом после реконструкции при раке молочной железы являются многообещающими, учитывая очевидность имеющихся ограничений и способов их нивелирования с целью возможности включения иных показателей в прогностическую модель и воспроизводимости метрик точности при внешнем тестировании.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; реконструкция; удовлетворенность; искусственный интеллект

**Для цитирования:** Топузов Э.Э., Сковорцов В.А., Орлова Р.В., Талышинский А.Э. Прогнозирование удовлетворительности эстетическим результатом после реконструкции при раке молочной железы с помощью машинного обучения: промежуточные результаты. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 516-522.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2317

✉ Контакты: Сковорцов Виталий Александрович, viskvorcov@yandex.ru

satisfaction after reconstruction. The surgeon's experience, comorbidities, postoperative LT and preoperative disease stage were also important factors. The final ROC-AUC value was 0.7, which is acceptable for diagnostic systems under development at an intermediate stage.

**Conclusion.** The performance metrics obtained from the second opinion system for predicting satisfaction with the aesthetic outcome of breast cancer reconstruction are promising. This is despite the obvious limitations and approaches to leveling them so that other inputs can be included in the prognostic model, and so that the accuracy metrics can be reproduced in external testing.

**Keywords:** breast cancer; reconstruction; satisfaction; AI

**For Citation:** Eldar E. Topuzov, Vitaly A. Skvortsov, Rashida V. Orlova, Ali E. Talyshinskii. Predicting satisfaction with the aesthetic outcome after breast cancer reconstruction using machine learning: Preliminary results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 516-522.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2317

## Введение

В России, по данным на 2023 год, рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать лидирующее место (19,1%) среди злокачественных новообразований среди населения [1]. Несмотря на деэскалацию в хирургическом лечении РМЖ от радикальных мастэктомий в сторону органосохранного лечения, мастэктомия продолжает оставаться одной из приоритетных операций среди специалистов. В связи с тем, что около 29 % случаев приходится на молодой возраст (30–59 лет), увеличивается роль реконструктивно-пластических операций [2]. Активное внедрение реконструктивно-пластической хирургии в онкологическую практику, создание доступных баз для обучения реконструктивных хирургов и широкая доступность имплантатов на российском рынке привели к росту числа реконструктивных операций в последние годы [3]. Удовлетворенность результатом реконструктивной операции становится одним из основных индикаторов успешности вмешательства и определяет степень интеграции пациентки в социальную и профессиональную жизнь. Несмотря на достижения реконструктивно-восстановительной хирургии, удовлетворенность пациенток остается многофакторной и зависит от различных клиничко-анамнестических признаков [4].

Искусственный интеллект (ИИ) является неотъемлемой частью современного видения цифрового развития здравоохранения [5]. Благодаря возможности быстрой обработки больших данных, изначально требующих от специалистов значимого количества времени для их анализа и выстраивания причинно-следственных связей,

данное направление становится все более популярным в построении прогностических моделей вне зависимости от типа входных данных и позволяет выявить скрытые закономерности среди последних [6]. Подобные характеристики способны значительно повысить качество прогнозирования эстетической удовлетворенности пациенток и оптимизировать их предоперационное консультирование. Несмотря на перспективность применения ИИ в этой области, в отечественной литературе отсутствуют работы по изучению достоверности данной гипотезы и имеющиеся перспективы ИИ основаны на малочисленных зарубежных публикациях. Таким образом, проведенное исследование направлено на разработку модели предсказания эстетической удовлетворенности пациенток после реконструкции молочной железы с использованием методов машинного обучения на основе клиничко-анамнестических данных.

## Материалы и методы

Ретроспективно в период с 2015 по 2024 гг. на базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» была собрана информация в отношении 333 пациенток, прошедших комплексное лечение по поводу РМЖ, в процессе которого они получили одномоментную или отсроченную реконструкцию молочной железы.

В качестве прогностических параметров использовались клиничко-анамнестические данные, распределенные по типу переменных, а именно: категориальные (наличие коморбидности, проведение лучевой терапии (ЛТ) или неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) до операции, стадия

заболевания до операции) и численные (возраст, начальный вес, вес непосредственно перед последующими этапами операций, объем груди, стаж хирурга, *pinch*-тест, срок после НАХТ и ЛТ). Целевой прогнозируемой переменной являлась удовлетворенность пациенток, которая оценивалась по 10-балльной шкале. Для удобства дальнейшего анализа и применения нейросетевых классификаторов оценки были переведены в бинарный вид: менее 8 баллов (низкая удовлетворенность) и 8–10 баллов (высокая удовлетворенность). Для построения прогностической модели проводилось сравнение пяти различных алгоритмов машинного обучения: метода опорных векторов (Support Vector Machine, SVM), метода k-ближайших соседей (K-Nearest Neighbors, KNN), логистической регрессии (Logistic Regression, LR), XGBoost, дерева решений (Decision Trees, DT).

Для обеспечения надежности полученных результатов была проведена пятикратная кросс-валидация. Это позволяет избежать переобучения модели и дает более стабильную оценку ее производительности. Для балансировки данных использовались методы синтетического увеличения выборки для уменьшения дисбаланса между классами, что позволяет улучшить качество предсказания. Для анализа результатов классификации использовались следующие метрики:

точность, F-мера, *precision*, чувствительность, специфичность, площадь под характеристической кривой (ROC-AUC).

Описательная статистика проводилась с помощью ПО SPSS 26.0. Распределение данных оценивалось с помощью теста Колмогорова — Смирнова. В зависимости от последнего, центральная тенденция непрерывных данных представлялись в виде средней и медианы, в то время как меры вариативности — в виде стандартного отклонения или *min-max*-диапазона.

## Результаты

Данные пациенток представлены в табл. 1. Итоговые значения кросс-валидации изучаемых классификаторов — в табл. 2. Результаты исследования показали, что модель логистической регрессии продемонстрировала наилучшие показатели по всем ключевым метрикам, включая чувствительность (0,84) и точность (0,73).

Анализ весов модели логистической регрессии позволил выявить влияние различных факторов на уровень удовлетворенности (табл. 3). Наиболее значимым оказался фактор итогового веса перед операцией среди перенесших НАХТ и ЛТ пациенток, что подтверждает положительный эффект данного показателя (6,9917). Противоположные результаты получены для началь-

Таблица 1. Данные пациенток

Количество	333
Возраст	48,6 ± 9
Индекс массы тела до лечения	27,4 ± 3,9
Рост	164,7 ± 8,6
Вес непосредственно перед операцией	72,3 ± 12,5
Стаж хирурга	7,4 ± 2,7
Стадия до лечения	I — 84 IIa — 109 IIb — 77 IIIa — 36 IIIb — 26 IIIc — 1
Пинч-тест	4 — 4 5 — 55 6 — 38 7 — 37 8 — 41 9 — 16 10 — 38 11 — 6 12 — 21
Факторы риска	Да — 74 Нет — 259
ХТ до лечения	Да — 90 Нет — 243
ЛТ после операции	Да — 151 Нет — 182
Объем груди	441 ± 100,1
Вес до операции	72,5 ± 12,6

Table 1. Patients' demographics

Quantity, n	333
Age	48.6 ± 9
Body mass index before treatment	27.4 ± 3.9
Height	164.7 ± 8.6
Weight before surgery	72.3 ± 12.5
Surgical experience	7.4 ± 2.7
Pre-treatment stage	I — 84 IIa — 109 IIb — 77 IIIa — 36 IIIb — 26 IIIc — 1
Pinch-test	4 — 4 5 — 55 6 — 38 7 — 37 8 — 41 9 — 16 10 — 38 11 — 6 12 — 21
Risk factors	Yes — 74 No — 259
Neoadjuvant chemotherapy	Yes — 90 No — 243
Radiation therapy after surgery	Yes — 151 No — 182
Breast volume	441 ± 100.1
Weight before surgery	72.5 ± 12.6

Таблица 2. Наборы метрик для каждой модели

	Чувствительность	Специфичность	Достоверность	Точность	F-мера
SVM	0,75	0,33	0,6	0,67	0,71
KNN	0,75	0,58	0,69	0,76	0,76
LR	0,84	0,53	0,73	0,76	0,8
XGBoost	0,89	0,39	0,71	0,72	0,8
DT	0,73	0,56	0,67	0,74	0,74

Table 2. Performance metrics for each model

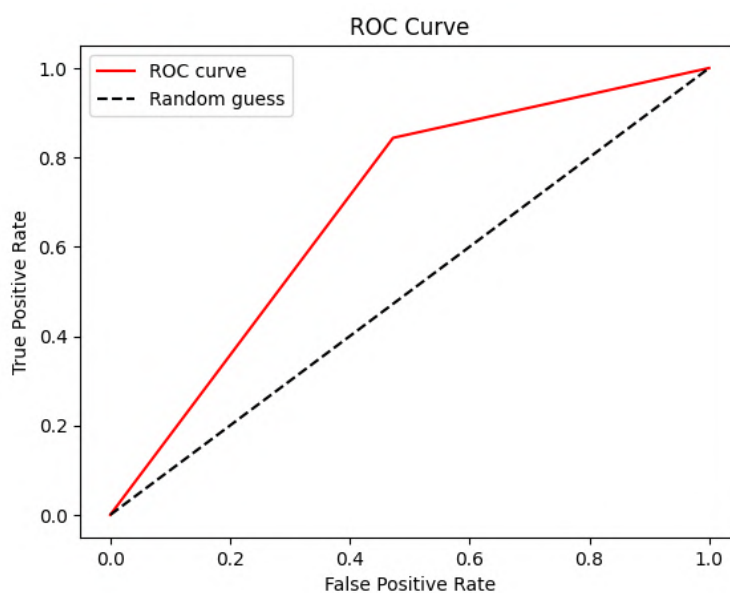
	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Precision	the Measure formula
SVM	0.75	0.33	0.6	0.67	0.71
KNN	0.75	0.58	0.69	0.76	0.76
LR	0.84	0.53	0.73	0.76	0.8
XGBoost	0.89	0.39	0.71	0.72	0.8
DT	0.73	0.56	0.67	0.74	0.74

Таблица 3. Значение весов входных данных в итоговой модели

Вес непосредственно перед операцией	6,9917
Стаж хирурга	1,9538
Стадия до лечения IIIA	1,6727
Стадия до лечения IIIB	1,3162
Пинч-тест	0,3520
Стадия до лечения I	-0,1712
Факторы риска	-0,4935
ХТ до лечения	-0,6244
Возраст	-1,5178
ЛТ после операции	-1,5260
Время после ЛТ	-2,1732
Объем груди	-4,8670
Вес до операции	-5,3192

Table 3. Inputs weight for the final model

Weight before surgery	6.9917
Surgical experience	1.9538
Pre-treatment stage IIIA	1.6727
Pre-treatment stage IIIB	1.3162
Pinch-test	0.3520
Pre-treatment stage I	-0.1712
Risk factors	-0.4935
Neoadjuvant chemotherapy	-0.6244
Age	-1.5178
Radiation therapy after surgery	-1.5260
Time after radiation therapy	-2.1732
Breast volume	-4.8670
Weight before surgery	-5.3192

Рис. Характеристическая кривая для итоговой модели  
Fig. ROC-AUC for the final model

ного веса ( $-5,3192$ ), что указывает изначально негативное влияние избыточного веса на удовлетворенность пациенток после реконструкции. Это заключение косвенно подтверждается обратным влиянием объема груди ( $-4,8670$ ). Важным показателем также является стаж хирурга ( $1,9538$ ). В то же время наличие факторов риска ( $-0,4935$ ) и ЛТ после операции ( $-1,5260$ ) оказали отрицательное влияние на удовлетворенность, что может быть связано с ухудшением заживления и развивающимися посттравматическими изменениями при реконструкции. Интересным является положительный вес IIIa стадии до операции по сравнению с I стадией ( $1,6727$  против  $0,1712$ ), что указывает на более высокие ожидания от одномоментной реконструкции среди пациенток с начальной стадией и необходимость их более тщательного консультирования. Итоговое значение ROC-AUC составило  $0,7$ , что является приемлемым для разрабатываемых диагностических систем на промежуточном этапе создания (рисунок).

### Обсуждение

В настоящее время имеется достаточное количество публикаций для подтверждения перспектив применения ИИ в различных аспектах введения и лечения пациенток с раком молочной железы и последующей реконструкцией [7]. Прогнозирование послеоперационной эстетической удовлетворенности пациенток не является исключением и также изучено в некоторых работах, однако одной группой авторов. Так, Pfof A. и соавт. [8] сравнили несколько классификаторов для прогнозирования удовлетворенности после реконструкции молочной железы с использованием данных 1553 пациенток и опросника BREAST-Q. Согласно результатам, наилучшее значение ROC-AUC варьировало в диапазоне  $0,84-0,87$  и достигнуто при использовании логистической регрессии. Примечательно, что тот же классификатор продемонстрировал лучшие метрики точности и в нашей работе. Таким образом, учитывая мировые тренды цифровизации здравоохранения и разработки систем второго мнения в различных ее отраслях, данное исследование является важным для популяризации подобных решений на территории Российской Федерации, а также совершенствования консультирования и ведения пациенток перед реконструкцией молочной железы на этапе комплексного лечения РМЖ. Несмотря на промежуточный этап исследования и первичное ознакомление аудитории с перспективами применения ИИ в данном аспекте, модель логистической регрессии не только показала высокую эффективность в

предсказании общей удовлетворенности, но и предоставила ценные данные о клинико-анамнестических факторах, влияющих на этот показатель. Так, повышение начального веса пациенток приводило к понижению эстетической удовлетворенности, что соответствует догме восприятия данного показателя в качестве фактора риска ассоциированных осложнений [9]. С другой стороны, среди пациенток, перенесших НАХТ и ЛТ, повышение веса непосредственно перед реконструкцией наоборот ассоциировалось с большей удовлетворенностью. Примечательно, что вес являлся более весомым предиктором по сравнению с индексом массы тела (ИМТ), тенденция веса которого склонялась к нулевому значению так же, как и для роста пациенток, в связи с чем отсутствуют данные в итоговой табл. 3. На этапе промежуточной разработки прогностической модели достигнуто значение ROC-AUC  $0,7$ , что несомненно является многообещающим, учитывая получение метрик точности на промежуточном этапе разработки системы второго мнения, а также в связи с очевидностью недостатков исследования и способов их нивелирования [10]. Проведенный анализ открывает новые горизонты для дальнейших исследований в области машинного обучения и медицины, направленных на улучшение качества жизни женщин после онкологических заболеваний.

Несмотря на оптимистичные результаты, необходимо отметить имеющиеся в работе недостатки. Исследование проводилось в одном медицинском учреждении, что ограничивает репрезентативность выборки и воспроизводимость получаемых результатов при внешнем тестировании [11]. Разные клиники могут иметь собственные подходы к лечению, уровень квалификации врачей и условия оказания медицинской помощи, что в свою очередь может существенно влиять на эстетическую удовлетворенность пациенток. Помимо этого, доказанным является влияние различных методик на эстетичность и восприятие больными результатов [12]. Уточнение методики реконструкции в качестве вводного показателя для обучения нейросети отсутствует в связи с высокой несбалансированностью выборки и значимым преобладанием некоторых методик, что требует продолжения сбора данных для уменьшения значимости данной характеристики датасета и в последующем повышения эффективности методов коррекции упомянутого дисбаланса [13]. На первый взгляд очевидное увеличение метрик точности при включении данного показателя является лишь гипотезой в связи с весомым различием между ИИ и общепринятыми статистическими тестами. Гипотеза должна быть проверена отдельно,

чему будет посвящено одно из наших будущих исследований.

Важным в разработке систем второго мнения с помощью ИИ также является использование универсального датасета без преобладания какого-либо класса в используемых признаках. В данной работе практически все пациентки принадлежат одной этнической группе, и внешнее тестирование нейросети в других странах может привести к неожиданному снижению метрик точности, что не является уникальной ситуацией для применения ИИ в описанной в исследовании задаче и характеризует ситуацию в целом [14].

Помимо этого, эстетическая удовлетворенность пациенток является обобщающим исходом и содержит в себе различные подгруппы ощущений, относящиеся как к физическому, так и к психическому благополучию. Необходимо стратифицировать прогнозируемые исходы для конкретизации эффекта различных вводных данных и обеспечения персонализированного подхода, что реализовано в одной тематической работе [15].

Наконец, использование моделей ИИ не позволяет проводить прямые причинно-следственные связи между входными данными и прогнозируемым событием, что ограничивает интерпретируемость систем второго мнения на основе ИИ. Данный недостаток не является специфичным для представленного исследования и характеризует отрасль ИИ в целом [16].

### Заключение

Полученные метрики точности системы второго мнения для прогнозирования удовлетворительности эстетическим результатом после реконструкции при раке молочной железы являются многообещающими, учитывая очевидность имеющихся ограничений и способов их нивелирования с целью возможности включения иных показателей в прогностическую модель и воспроизводимости метрик точности при внешнем тестировании.

#### 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

All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

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 made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В., et al. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(3): 375-84.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-3-375-384. [Semiglazov V.F., Merabishvili V.M., Semiglazov V.V., et al. Epidemiology and screening of breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2017; 63(3): 375-84.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-3-375-384 (In Rus)].
2. Бересток Т.С., Закиряходжаев А.Д., Ермошченкова М.В., et al. Осложнения после одномоментной и двухэтапной реконструкции имплантатами у больных раком молочной железы при проведении комбинированного/комплексного лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023; 12(3): 54-61.-DOI: 10.17116/onkolog20231203154. [Berestok T.S., Zakiryakhodzaev A.D., Ermoshenkova M.V., et al. Complications after single-stage and two-stage implant reconstruction in breast cancer patients during combined/complex treatment. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023; 12(3): 54-61.-DOI: 10.17116/onkolog20231203154 (In Rus)].
3. Nair A.G., Giannakeas V., Semple J.L., et al. Contemporary Trends in Breast Reconstruction Use and Impact on Survival Among Women with Inflammatory Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(13): 8072–8082.-DOI: 10.1245/s10434-022-12408-0.
4. Kim M., Vingan P., Boe L.A., et al. Satisfaction with breasts following autologous reconstruction: assessing associated factors and the impact of revisions. *Plast Reconstr Surg*. 2025; 155(2): 235-244.-DOI: 10.1097/PRS.00000000000011571.
5. Bajwa J., Munir U., Nori A., Williams B. Artificial intelligence in healthcare: transforming the practice of medicine. *Futur Healthc J*. 2021; 8(2): e188–e194.-DOI: 10.7861/fhj.2021-0095.
6. Mahesh N., Devishamani C.S., Raghu K., et al. Advancing healthcare: the role and impact of AI and foundation models. *Am J Transl Res*. 2024; 16(6): 2166-2179.-DOI: 10.62347/WQWV9220.
7. Maita K.C., Avila F.R., Torres-Guzman R.A., et al. The usefulness of artificial intelligence in breast reconstruction: a systematic review. *Breast Cancer*. 2024; 31(4): 562–571.-DOI: 10.1007/s12282-024-01582-6.
8. Pfof A., Mehrara B.J., Nelson J.A., et al. Machine learning to predict individual patient-reported outcomes at 2-year follow-up for women undergoing cancer-related mastectomy and breast reconstruction (INSPiRED-001). *Breast*. 2021; 60: 111–122.-DOI: 10.1016/j.breast.2021.09.009.
9. Srinivasa D.R., Clemens M.W., Qi J., et al. Obesity and Breast Reconstruction: Complications and Patient-Report-

- ed Outcomes in a Multicenter, Prospective Study. *Plast Reconstr Surg.* 2020; 145(3): 481E-490E.-DOI: 10.1097/PRS.00000000000006543.
10. Mandrekar J.N. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(9): 1315–1316.-DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d.
  11. Haibe-Kains B., Adam G.A., Hosny A., et al. Transparency and reproducibility in artificial intelligence. *Nature.* 2020;586(7829):E14. DOI: 10.1038/s41586-020-2766-y.
  12. Sungkar A., Yarso K.Y., Nugroho D.F., et al. Patients' satisfaction after breast reconstruction surgery using autologous versus implants: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2024; 25(4): 1205–1212.-DOI: 10.31557/APJCP.2024.25.4.1205.
  13. Gurcan F., Soylu A. Learning from imbalanced data: integration of advanced resampling techniques and machine learning models for enhanced cancer diagnosis and prognosis. *Cancers (Basel).* 2024; 16(19): 3417.-DOI: 10.3390/cancers16193417.
  14. Noseworthy P.A., Attia Z.I., Brewer L.P.C., et al. Assessing and mitigating bias in medical artificial intelligence: the effects of race and ethnicity on a deep learning model for ECG analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020; 13(3): e007988.-DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007988.
  15. Xu C., Pfof A., Mehrara B.J., et al. Enhanced surgical decision-making tools in breast cancer: predicting 2-year postoperative physical, sexual, and psychosocial well-being following mastectomy and breast reconstruction (INSPIRED 004). *Ann Surg Oncol.* 2023; 30(12): 7046–7059.-DOI: 10.1245/s10434-023-13971-w.
  16. Poon A.I.F., Sung J.J.Y. Opening the black box of AI-medicine. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36(3): 581–584.-DOI: 10.1111/jgh.15384.
- Поступила в редакцию / Received / 03.03.2025  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.03.2025  
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.03.2025

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Эльдар Эскендерович Топузов / Eldar E. Topuzov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>; eLibrary SPIN: 1065-4191; Researcher ID (WOS): O-9523-2015; Author ID (Scopus): 6701351647.

Виталий Александрович Скворцов / Vitaly A. Skvortsov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3366-4708>; Researcher ID (WOS): MFI-4927-2025.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; eLibrary SPIN: 9932-6170; Researcher ID (WOS): M-3681-2015; Author ID (Scopus): 22836067900.

Али Эльманович Талышинский / Ali E. Talyshinskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>; eLibrary SPIN: 7747-0117; Researcher ID (WOS): AFQ-8161-2022; Author ID (Scopus): 57216868363.





© А.Э. Гуляева<sup>1</sup>, Е.А. Ким<sup>1,3</sup>, Д.В. Хайленко<sup>1,2</sup>, Д.А. Денчик<sup>1</sup>, А.В. Петровский<sup>1,3</sup>

## Послеоперационные инфекционные осложнения в реконструктивной хирургии опухолей молочной железы с применением эндопротезов

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Anna E. Gulyaeva<sup>1</sup>, Elena A. Kim<sup>1,3</sup>, Denis V. Khaylenko<sup>1,2</sup>, Danila A. Denchik<sup>1</sup>, Alexander V. Petrovsky<sup>1,3</sup>

## Postoperative Infectious Complications in Reconstructive Surgery of Breast Tumors using Endoprostheses

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Несмотря на наметившуюся в последнее время тенденцию к дезэскалации хирургического лечения рака молочной железы, 25–35 % пациентов по-прежнему нуждаются в выполнении мастэктомии. В связи с повышением требований к качеству жизни больных особенно актуальным стало выполнение реконструктивных операций, в том числе с использованием эндопротезов. Наличие инородных материалов в ране, возможность формирования на их поверхности биопленок повышает риск развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, что может неблагоприятно сказаться на течении онкологического заболевания.

**Цель.** Оценка частоты возникновения инфекционных осложнений после реконструктивных операций с использованием эндопротеза у больных раком молочной железы.

**Материалы и методы.** Представлены результаты проспективного рандомизированного исследования сравнения эффективности стандартной короткой и пролонгированной антибиотикопрофилактики при реконструктивных операциях с использованием алломатериалов у больных раком молочной железы, проводимого на базе отделения опухолей молочной железы отдела онкомаммологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Оценены частота развития инфекций области хирургического вмешательства в исследуемых группах, а также влияние сезонности на риск возникновения раневой инфекции.

**Результаты.** В исследование включено 353 пациентки, которым выполнены реконструктивные операции на молочной железе с использованием экспандеров/ силиконовых имплантатов. Общая частота инфекций области хирургического вмешательства составила 7,4 %, в группе короткого курса антибиотикопрофилактики — 9,5 %, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики — 5,4 % ( $p = 0,132$ ). Следует отметить, что большинство инфекционных осложнений зафиксированы в летние месяцы

**Introduction.** Despite the recent trend towards less invasive surgical treatment for breast cancer, 25–35 % of patients still require a mastectomy. The increased demand for improved quality of life has made reconstructive surgeries, including those involving endoprostheses, especially relevant. The presence of foreign materials in the wound increases the risk of infectious complications during the postoperative period. This can have an adverse effect on the progression of the cancer.

**Aim.** To assess the incidence of infectious complications after reconstructive surgery involving an endoprosthesis in patients with breast cancer and to identify the main pathogens causing infection.

**Materials and Methods.** The article presents the results of a prospective randomized study comparing the effectiveness of standard short-term and prolonged antibiotic prophylaxis in reconstructive surgeries involving alloplastic materials in patients with breast cancer. The study was conducted at the Department of Breast Tumors in the Oncomammology Department at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The incidence of surgical site infections (SSI) in the study groups was assessed, as well as the effect of seasonality on the risk of wound infection.

**Results.** The study involved 353 patients who underwent reconstructive mammary gland surgery using expanders or silicone implants. The overall incidence of SSI was 7.4 %. In the short-course antibiotic prophylaxis group, it was 9.5 %. In the prolonged antibiotic prophylaxis group, it was 5.4 % ( $p = 0.132$ ). It should be noted that the majority of infectious complications occurred in the summer months ( $p < 0.001$ ). Only between June and August were the differences in the incidence of infectious complications between the two anti-

( $p < 0,001$ ). Только в июне-августе различия в частоте инфекционных осложнений между двумя режимами антибиотикопрофилактики оказались достоверно значимыми ( $p = 0,019$ ). В таксономической структуре выявленных возбудителей инфекций области хирургического вмешательства лидирующее положение занимает золотистый стафилококк (76 %).

**Выводы.** Результаты исследования демонстрируют повышенный риск развития инфекционных осложнений после реконструктивных операций на молочной железе с использованием алломатериалов в жаркое время. Только летом пролонгированное назначение антибактериальных препаратов показывает большую эффективность по сравнению с коротким однодневным курсом.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; инфекции области хирургического вмешательства; реконструктивные операции; алломатериалы; сезонность

**Для цитирования:** Гуляева А.Э., Ким Е.А., Хайленко Д.В., Денчик Д.А., Петровский А.В. Послеоперационные инфекционные осложнения в реконструктивной хирургии опухолей молочной железы с применением эндопротезов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 523-531.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2249

✉ Контакты: Гуляева Анна Эдуардовна, gulyaevaanna@lenta.ru

## Введение

В последнее время во всем мире наметилась тенденция к деэскалации хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ), расширяются показания к выполнению органосохраняющих операций. Однако в некоторых ситуациях мастэктомия по-прежнему остается единственной опцией хирургического лечения. Наличие противопоказаний для проведения адъювантной лучевой терапии, генетическая предрасположенность, обусловленная мутацией генов BRCA1/2, устойчиво положительные края резекции после повторного иссечения, наличие диффузных микрокальцинатов не позволяют сохранить молочную железу [1]. Психологические последствия мастэктомии негативно сказываются на качестве жизни больных, что в настоящее время особенно актуально, поскольку РМЖ в большинстве случаев является излечимым заболеванием; долгосрочную выживаемость можно ожидать у многих женщин. Выполнение реконструктивно-пластических операций одномоментно или отсрочено улучшает эстетический результат, повышает удовлетворенность пациенток грудью и обеспечивает их психосоциальное благополучие [2]. Однако применяемые в большинстве случаев биомедицинские устройства — имплантаты, могут оказаться объектами контаминации и стать причиной развития инфекций. По данным литературы, частота инфекционных осложнений после реконструктивных операций на молочной железе варьирует от 4 до 35 % [3, 4]. Несмотря на проводимую консервативную, антибактериальную терапию, около 60 % больных требуется выполнение повторного оперативного вмешательства [5]. Это приводит к ухудшению

отического prophylaxis regimens statistically significant ( $p = 0.019$ ). *Staphylococcus aureus* occupies a leading position (76 %) in the taxonomic structure of the identified SSI pathogens.

**Conclusion.** Our study shows that there is an increased risk of infectious complications after reconstructive surgery on the breast using alloplastic materials in hot weather. Prolonged administration of antibacterial drugs only shows greater effectiveness compared to a short, one-day course in summer.

**Keywords:** breast cancer; surgical site infections (SSI); reconstructive surgeries; alloplastic materials; seasonality

**For Citation:** Anna E. Gulyaeva, Elena A. Kim, Denis V. Khaylenko, Danila A. Denchik, Alexander V. Petrovsky. Post-operative infectious complications in reconstructive surgery of breast tumors using endoprostheses. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 523-531. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2249

эстетического результата, и что самое главное, возникающие послеоперационные осложнения могут нарушать план комбинированного и комплексного лечения. Из-за послеоперационных осложнений откладываются сроки проведения мероприятий адъювантной терапии, что ухудшает прогноз онкологического заболевания. В связи с этим проблема профилактики инфекционных осложнений в онкологии в целом и в хирургии опухолей молочной железы в частности особенно актуальна. Целью исследования является оценка частоты возникновения инфекционных осложнений после аллопластических реконструктивных операций у больных РМЖ в хирургическом стационаре в зависимости от проводимого режима антибиотикопрофилактики.

## Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование III фазы, включавшее пациенток отделения опухолей молочной железы отдела онкомаммологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, которым была выполнена реконструкция молочной железы за период с октября 2023 по август 2024 г. Критерии включения в исследование: наличие у пациентки гистологически верифицированного РМЖ, объем лечения — одномоментные или отсроченные онкопластические операции на молочной железе с использованием экспандеров и/или силиконовых имплантатов. Критериями невключения стали: повышенная чувствительность, непереносимость антибиотиков группы пенициллинов и других бета-лактамов, беременность и период лактации, наличие у пациентки тяжелой сопутствующей патологии (почечная, печеночная

недостаточность и др). Потеря эндопротеза до истечения периода наблюдения по причинам, не связанным с инфекционными осложнениями, а также отказ больной от дальнейшего участия — критерии исключения из исследования. Операции выполнялись с соблюдением всех требований санитарно-эпидемиологического контроля: подготовка операционного поля с использованием спиртосодержащих антисептиков, ограничение операционного поля стерильным бельем, обработка рук хирурга, смена перчаток операционной бригадой перед установкой эндопротеза. Кроме того, эндопротез перед вскрытием герметичной упаковки орошался раствором водного повидон-йода с целью предотвращения образования на его поверхности биопленки. В качестве периоперационной антибиотикопрофилактики всем больным за 30 мин до начала операции внутривенно вводился ампициллин/сульбактам 3,0 гр. При продолжительности операции более 2 ч дополнительно интраоперационно вводился антибиотик в той же дозе. С помощью компьютерной программы проводилась стратификационная рандомизация пациенток на две группы в зависимости от длительности применения антибиотика в послеоперационном периоде в соотношении 1 : 1. Одна группа больных получала ампициллин/сульбактам в течение 24 ч, другая группа получала пролонгированный курс антибактериального препарата в течение 5 дней 1,5 гр 3 раза в сутки. Факторами стратификации являлись предшествующая химиотерапия и лучевая терапия. Период наблюдения за пациентами составил 90 дней. Первичная конечная точка исследования — частота развития инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) в исследуемых группах. Критериями определения случая ИОХВ были: выделение микроорганизмов в содержимом дренажей, пунктатов, а также гиперемия кожи над эндопротезом, лихорадка

до 39 °С, боль в области послеоперационной раны, диастаз послеоперационного шва, протрузия эндопротеза, выраженная лимфорея, мутное, гнойное отделяемое из полости раны. При отсутствии субстрата для проведения микробиологического исследования, диагноз устанавливался на основании клинической картины. При выявлении раневой инфекции всем пациентам назначалась эмпирическая антибактериальная терапия с последующей коррекцией по результатам антибиотикограммы.

Расчет статистической выборки осуществлен на основе литературной оценки частоты развития инфекционных осложнений в электронном калькуляторе. Допустимый уровень односторонней ошибки первого рода ( $\alpha$ ) — 5 %. Допустимый уровень ошибки второго рода ( $\beta$ ) — 20 %, что соответствует итоговой мощности исследования 80 %. Чтобы продемонстрировать отсутствие достоверных различий между группами и опровергнуть нулевую гипотезу превосходящей эффективности длительного назначения антибиотиков при аллопластических реконструктивных операциях (*non-inferiority*-дизайн), в исследование, с учетом возможной потери данных 10 %, включены 352 пациентки. Статистическая обработка проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistic 27. Значения  $p$  для изучаемых конечных точек имеют описательный характер. Для сравнения результатов количественных переменных использовался  $\chi^2$ , для малых выборок — точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

За период с октября 2023 по август 2024 г. в отделении опухолей молочной железы отдела онкомамологии НМИЦ онкологии им. Н.Н.

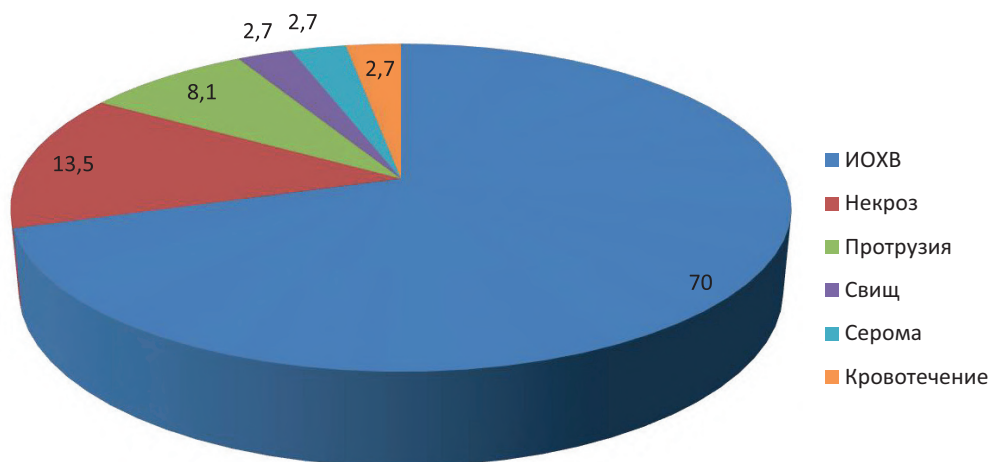


Рис. 1. Структура осложнений после реконструктивных операций с использованием алломатериалов  
Fig. 1. Structure of complications after reconstructive surgeries using alloplastic materials

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных

Признак	Группа короткого курса антибиотикопрофилактики (168 человек)	Группа длительного курса антибиотикопрофилактики (185 человек)	p
Возраст	42,5 ± 0,38	42 ± 0,36	1
Стадия			
– 0	6 (3,6 %)	6 (3,2 %)	0,866
– IA	19 (11,4 %)	27 (14,7 %)	0,36
– IB	0	0	1
– IIA	50 (29,8 %)	51 (27,6 %)	0,649
– IIB	22 (13 %)	26 (14 %)	0,793
– IIIA	15 (8,9 %)	20 (10,8 %)	0,646
– IIIB	38 (22,6 %)	36 (19,5 %)	0,467
– IIIC	17 (10,1 %)	18 (9,7 %)	0,903
– IV	1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	0,946
Фенотип			
– Тройной негативный	45 (26,8 %)	57 (30,8 %)	0,405
– Люминальный A	26 (15,5 %)	34 (18,4 %)	0,469
– Люминальный B Her +	14 (8,3 %)	15 (8,1 %)	0,939
– Люминальный B Her –	63 (37,5 %)	53 (28,7 %)	0,078
– Нелюминальный Her +	15 (8,9 %)	20 (10,8 %)	0,555
– Неинвазивный рак	5 (3 %)	6 (3,2 %)	0,886
Индекс массы тела			
– < 18,5	7 (4,2 %)	12 (6,5 %)	0,335
– 18,5–24,9	86 (51,2 %)	98 (53 %)	0,738
– 25–29,9	53 (31,5 %)	48 (26 %)	0,243
– 30–34,9	15 (8,9 %)	21 (11,3 %)	0,453
– 35–39,9	5 (3 %)	3 (1,6 %)	0,394
– > 40	2 (1,2 %)	3 (1,6 %)	0,733
Наличие мутации			
– не обнаружено	106 (63 %)	101 (54,6 %)	0,106
– BRCA1	39 (23,3 %)	60 (32,5 %)	0,055
– BRCA2	16 (9,5 %)	21 (11,4 %)	0,576
– CHECK2	5 (3 %)	2 (1 %)	0,203
– ATM	1 (0,6 %)	0	0,294
– PALB2	1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	0,946

Table 1. Comparative characteristics of patients

Sign	Short course antibiotic prophylaxis group (168 people)	Long-term antibiotic prophylaxis group (185 people)	p
Age	42.5 ± 0.38	42 ± 0.36	1
Stage			
– 0	6 (3.6 %)	6 (3.2 %)	0.866
– IA	19 (11.4 %)	27 (14.7 %)	0.36
– IB	0	0	1
– IIA	50 (29.8 %)	51 (27.6 %)	0.649
– IIB	22 (13 %)	26 (14 %)	0.793
– IIIA	15 (8.9 %)	20 (10.8 %)	0.646
– IIIB	38 (22.6 %)	36 (19.5 %)	0.467
– IIIC	17 (10.1 %)	18 (9.7 %)	0.903
– IV	1 (0.6 %)	1 (0.5 %)	0.946
Phenotype			
– Triple negative	45 (26.8 %)	57 (30.8 %)	0.405
– Luminal A	26 (15.5 %)	34 (18.4 %)	0.469
– Luminal B Her +	14 (8.3 %)	15 (8.1 %)	0.939
– Luminal B Her -	63 (37.5 %)	53 (28.7 %)	0.078
– Non-luminal Her +	15 (8.9 %)	20 (10.8 %)	0.555
– Non-invasive cancer	5 (3 %)	6 (3.2 %)	0.886
Body mass index			
– < 18.5	7 (4.2 %)	12 (6.5 %)	0.335
– 18.5–24.9	86 (51.2 %)	98 (53 %)	0.738
– 25–29.9	53 (31.5 %)	48 (26 %)	0.243
– 30–34.9	15 (8.9 %)	21 (11.3 %)	0.453
– 35–39.9	5 (3 %)	3 (1.6 %)	0.394
– > 40	2 (1.2 %)	3 (1.6 %)	0.733
Presence of mutation			
– not found	106 (63 %)	101 (54.6 %)	0.106
– BRCA1	39 (23.3 %)	60 (32.5 %)	0.055
– BRCA2	16 (9.5 %)	21 (11.4 %)	0.576
– CHECK2	5 (3 %)	2 (1 %)	0.203
– ATM	1 (0.6 %)	0	0.294
– PALB2	1 (0.6 %)	1 (0.5 %)	0.946

Блохина 353 пациенткам выполнены реконструктивные операции на молочной железе с использованием алломатериалов. У 37 больных (10,5 %) в послеоперационном периоде развились различные осложнения, 26 (70 %) из них в конечном итоге потребовалось выполнение повторного оперативного вмешательства. Структура осложнений представлена на рис. 1.

Наиболее часто встречающимся осложнением были инфекции области хирургического вмешательства (26 случаев — 70 %). Первая группа больных (168 человек — 47,6 %) в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики получала ампициллин/сульбактам в течение 24 ч после операции, вторая группа (185 — 52,4 %) пациенток получала антибиотик в течение 5 дней после операции. Сравнительная характеристика больных представлена в табл. 1.

Большинство операций — 213 (60 %), были одномоментными, то есть реконструкция проходила сразу после онкологического этапа (мастэктомии), в то время как в 140 случаях выполнялась отсроченная реконструкция. При этом 221 операция была односторонней, 132 — двухсторонними. Необходимость выполнения вмешательства на контрлатеральной молочной железе была обусловлена либо наличием мутации,

либо желанием пациентки увеличить здоровую молочную железу для симметрии. Структура операций представлена в табл. 2.

За период наблюдения было зафиксировано 26 случаев инфекционных осложнений. Таким образом, общая частота ИОХВ составила 7,4 %. В группе короткого курса антибиотикопрофилактики — 9,5 % (16 случаев), в группе длительного курса — 5,4 % (10 случаев). Однако следует отметить, что данные различия статистически оказались не значимыми ( $p = 0,132$ ).

Была проанализирована зависимость частоты инфекционных осложнений от времени года, результаты представлены в табл. 3.

Отмечено статистически значимое увеличение частоты послеоперационных инфекционных осложнений в жаркое время года (июнь-август) по сравнению остальными месяцами ( $p < 0,001$ ).

Подгрупповой анализ показал, что именно в летние месяцы различия в частоте инфекционных осложнений между двумя группами пациенток, получавших различные режимы антибиотикопрофилактики, были статистически значимыми ( $p = 0,019$ ). Пролонгированная антибиотикопрофилактика оказалась более эффективной мерой в предотвращении развития ИОХВ. В другие месяцы статистически значимые различия между двумя группами получены не были.

**Таблица 2. Структура реконструктивных операций с использованием алломатериалов**

Объем операции	Группа короткого курса антибиотикопрофилактики (168 человек, 226 операций)	Группа длительного курса антибиотикопрофилактики (185 человек, 259 операций)
Мастэктомия с установкой экспандера	25 (11 %)	33 (12,7 %)
Подкожная/ кожносохранная мастэктомия с установкой экспандера	13 (5,8 %)	15 (5,8 %)
Подкожная/ кожносохранная мастэктомия с установкой имплантата	83 (36,7 %)	147 (56,8 %)
Отсроченная реконструкция (замена экспандера на имплантат)	90 (39,8 %)	43 (16,6 %)
Отсроченная реконструкция экспандером	4 (1,8 %)	11 (4,2 %)
Торакодорсальный лоскут (ТДЛ) с установкой экспандера	0	2 (0,8 %)
ТДЛ с установкой имплантата	0	5 (1,9 %)
Аугментация	11 (4,9 %)	3 (1,2 %)

**Table 2. Structure of reconstructive operations using alloplastic materials**

Operation type	Short course antibiotic prophylaxis group (168 people, 226 operations)	Long-term antibiotic prophylaxis group (185 people, 259 operations)
Mastectomy with expander installation	25 (11 %)	33 (12.7 %)
Subcutaneous/skin-sparing mastectomy with expander installation	13 (5.8 %)	15 (5.8 %)
Subcutaneous/skin-sparing mastectomy with implant placement	83 (36.7 %)	147 (56.8 %)
Delayed reconstruction (replacement of expander with implant)	90 (39.8 %)	43 (16.6 %)
Delayed reconstruction with expander	4 (1.8 %)	11 (4.2 %)
Thoracodorsal flap (TDL) with expander installation	0	2 (0.8 %)
TDL with implant installation	0	5 (1.9 %)
Augmentation	11 (4.9 %)	3 (1.2 %)

Таблица 3. Сезонность инфекционных осложнений

	Всего		24 ч		5 дней		Р
	Число операций	Число осложнений	Число операций	Число осложнений	Число операций	Число осложнений	
Октябрь-ноябрь	83	4 (4,8 %)	39	2 (5,1 %)	44	2 (4,5 %)	0,9
Декабрь-февраль	76	5 (6,6 %)	39	3 (7,7 %)	37	2 (5,4 %)	0,69
Март-май	103	3 (2,9 %)	51	1 (2 %)	52	2 (3,8 %)	0,57
Июнь-август	91	14 (15,3 %)	39	10 (25,6 %)	52	4 (7,7 %)	0,019

Table 3. Seasonality of infectious complications

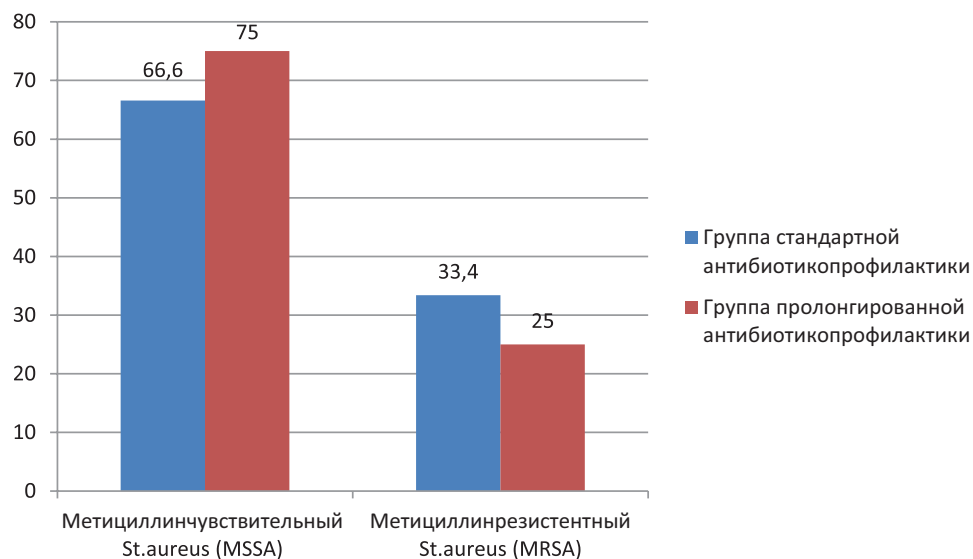
	Total		24 h		5 days		P
	No of operations	No of complications	No of operations	No of complications	No of operations	No of complications	
Oct — Nov	83	4 (4.8 %)	39	2 (5.1 %)	44	2 (4.5 %)	0,9
Dec — Feb	76	5 (6.6 %)	39	3 (7.7 %)	37	2 (5.4 %)	0,69
March — May	103	3 (2.9 %)	51	1 (2 %)	52	2 (3.8 %)	0,57
Jun — Aug	91	14 (15.3 %)	39	10 (25.6 %)	52	4 (7.7 %)	0,019

Таблица 4. Сроки возникновения ИОХВ

Срок возникновения	Группа короткого курса антибиотикопрофилактики (16 осложнений)	Группа длительного курса антибиотикопрофилактики (10 осложнений)	Р
1–14 дней	13 (81,3 %)	4 (40 %)	0,032
15–30 дней	2 (12,5 %)	1 (10 %)	0,847
31–60 дней	0	5 (50 %)	0,002
61–90 дней	1 (6,2 %)	0	0,421

Table 4. Timing of occurrence of SSI

Date of occurrence	Short course antibiotic prophylaxis group (16 complications)	Long-term antibiotic prophylaxis group (10 complications)	p
1–14 days	13 (81.3 %)	4 (40 %)	0.032
15–30 days	2 (12.5 %)	1 (10 %)	0.847
31–60 days	0	5 (50 %)	0.002
61–90 days	1 (6.2 %)	0	0.421

Рис. 2. Структура *St. aureus* в исследуемых группах  
Fig. 2. Structure of *St. aureus* in the studied groups

Следует отметить, что в группе короткого курса антибиотикопрофилактики большинство инфекционных осложнений развились в первые две недели после операции (81,3 %), в то время как в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики ИОХВ происходили в более позднее время (табл. 4).

Среди 26 пациенток с инфекционными осложнениями посев был взят в 21 случае (81 %). У остальных больных диагноз был установлен клинически на основании характерной симптоматики, в связи с отсутствием субстрата для микробиологического исследования.

Основным возбудителем ИОХВ в отделении отделения опухолей молочной железы отдела онкомамологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, по данным микробиологических исследований, является золотистый стафилококк — 16 случаев (76 %). В одном случае (4,8 %) выделен эпидермальный стафилококк MRSA, еще в одном (4,8 %) — *Aeromonas hydrophila*; в трех случаях, несмотря на выраженную клиническую симптоматику, рост микроорганизмов не обнаружен. Следует отметить, что в пяти случаях из 16 (31,2 %) золотистый стафилококк был метициллинрезистентным (MRSA). В группе короткого курса антибиотикопрофилактики 33,4 %, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики — 25 %, разница не значима ( $p = 0,756$ ). Структура *St. aureus* в исследуемых группах представлена на рис. 2.

Всем пациенткам эмпирически назначалась антибактериальная терапия. 9 человек на момент возникновения раневой инфекции находились в стационаре. 3 пациенткам была назначена комбинация цефоперазон / сульбактам с ванкомицином, три пациентки получали пиперацillin / тазобактам с ванкомицином, еще 3 больных — ванкомицин в монорежиме в стандартных дозах. Для пациентов, проходящих лечение амбулаторно (17 человек), основной схемой был клиндамицин + антибиопленочный препарат ципрофлоксацин. После получения результатов микробиологического исследования, в случае роста MRSA золотистого стафилококка, антибиотики менялись на даптомицин в стационаре и на линезолид в амбулаторных условиях. Остальным лечение продолжено в прежнем режиме. У 16 пациентов из 26 (61,5 %) в конечном итоге потребовалось выполнение повторного оперативного вмешательства. В группе короткого курса 62,5 % (10 случаев), в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики — 60 % (6 случаев). Разница не значима ( $p = 0,899$ ). Всем пациентам эндопротез был удален, и предложено выполнение отсроченной реконструкции. Лишь в одном случае была предпринята попытка уста-

новки нового эндопротеза одномоментно, однако в связи с развившимся кровотечением в раннем послеоперационном периоде имплантат все равно был удален. У 10 (38,5 %) пациентов на фоне антибактериальной терапии была отмечена положительная динамика, в течение полугода после операции признаков рецидива инфекции не зафиксировано.

### Обсуждение

Инфекционные осложнения являются одной из ведущих причин повторных вмешательств после реконструктивных операций у больных РМЖ. Так, в исследовании Шиманкевич М. и соавт., опубликованном в 2019 г. у 47 пациенток из 648 (7,3 %) эндопротез был удален, причем в 83 % случаев причиной были именно инфекционные осложнения [6]. Данные многих крупных зарубежных исследований свидетельствуют о большей частоте инфекционных осложнений у пациенток, перенесших реконструкции молочных желез, по сравнению с другими «чистыми» операциями. В работе Edward H. Liu и соавт., опубликованной в 2022 г., авторы сообщают об общей заболеваемости инфекциями области хирургического вмешательства в исследуемой когорте 14 % (95 % ДИ: 11,3–17 %). При этом в 12 % случаев потребовались повторные операции. В исследовании Weichman K. и соавт. (2013) у 103 пациенток из 902 включенных в анализ (11,4 %) развилась раневая инфекция [7]. В нашем исследовании частота ИОХВ составила 7,4 %, причем в 61,5 % случаев имплантат сохранить не удалось, что является сопоставимым с данными мировой литературы. При этом статистически значимой разницы между двумя режимами периоперационной антибиотикопрофилактики отмечено не было ( $p = 0,132$ ) [3].

Интересным является факт, что большинство осложнений (14 случаев — 54 %) возникло в летний период (июнь-август), тогда как за семь предшествующих месяцев суммарно было выявлено только 12 осложнений (46 %). Min K. и соавт. в 2022 г. представили результаты ретроспективного исследования данных пациентов, перенесших реконструкцию молочной железы с использованием имплантатов. У 42 пациенток из 460 проанализированных (9,1 %) развилась инфекция. Среди них у 15 больных (35,7 %) случаи ИОХВ выявлены в жаркое (июль-август) время года ( $p = 0,003$ ). При температуре выше 25 °C, риск заражения увеличивался на 45,2 % на каждый 1 °C повышения, что было статистически значимо (отношение шансов, 1,452, 95 % доверительный интервал, 1,198–1,76,  $p < 0,001$ ). В заключение авторы подчеркивают важность

более тщательного соблюдения санитарно-гигиенических мер в операционной, перевязочной в летние месяцы [8].

Грамположительные бактерии, особенно виды *Staphylococcus*, доминируют в микробиологическом ландшафте инфекций при реконструкции молочной железы с использованием эндопротезов. В нашем учреждении у 76 % пациенток высевался золотистый стафилококк. В исследовании Vittorio A. и соавт., опубликованном в 2024 г. также было показано преобладание грамположительных бактерий по сравнению с грамотрицательными микроорганизмами ( $p = 0,007$ ) [9].

В настоящий момент в мире не существует единой тактики ведения пациентов с инфицированными эндопротезами. В одних исследованиях однозначно рекомендовано их удаление и хирургическая санация с последующей антибактериальной терапией, в других отдается предпочтение консервативному лечению. В этом случае показана длительная антибактериальная терапия. Мы в своей практике стандартного подхода также не разработали и действуем в зависимости от клинической ситуации. Всем пациентам с развившейся имплантат-ассоциированной инфекцией мы назначаем эмпирически антибиотик широкого спектра действия до получения результатов антибиотикограммы с последующей возможной коррекцией антибактериальной терапии. При инфекции легкой степени тяжести, выраженном клиническом ответе на проводимую антибактериальную терапию имплантат сохраняется или возможно его удаление с одномоментной установкой нового аналогичного имплантата. При отсутствии эффекта на фоне лечения (сохранение лихорадки, нарастание местных проявлений), а также при изначально выраженных симптомах инфекции (гнойное отделяемое по дренажу или в пунктате, протрузия или наличие свищевого отверстия) эндопротез удаляется, проводится санация и дренирование раны. Одномоментно новый эндопротез мы стараемся не ставить, чтобы избежать рецидива инфекции; пациентке предлагаются различные виды отсроченных реконструкций, в том числе с использованием аутологичных лоскутов.

Асаад М. и соавт. в 2022 г. представили результаты ретроспективного исследования пациенток, перенесших вторую реконструкцию молочной железы после неудачи, связанной с инфицированием ложа эндопротеза. Всего было включено 6093 пациентки, 298 из них удалили устройство из-за инфекции. 83 больным в итоге установили 92 имплантата во второй раз. Инфекция развилась повторно в 25 % случаев. Авторы приходят к выводу о целесообразности

предлагать женщинам вторую попытку реконструкции после эксплантации из-за инфекции, однако необходимо заранее обсуждать повышенные хирургические риски [10].

## Заключение

Таким образом, результаты исследования и данные литературы показывают, что использование инородных материалов при проведении реконструктивных операций в онкомамологии сопряжено с повышенным риском развития инфекционных осложнений. Ключевую роль в решении проблемы раневой инфекции играет антибиотикопрофилактика. Причем только в летние месяцы пролонгированное назначение антибактериальных препаратов показывает большую эффективность по сравнению с коротким однодневным курсом. В случае развития ИОХВ необходимо принимать индивидуализированные, ориентированные на пациента решения о лечении.

### 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.

### Funding

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 substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Артамонова Е.В., Воротников И.К., Вышинская Г.В., et al. Онкомаммология. Под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова. М.: МЕДпрессинформ. 2015; 328.-ISBN: 978-5-00030-237-8. [Artamonova E.V., Vorotnikov I.K., Vyshinskaya G.V., et al. Oncomammology. Ed. by V.A. Khailenko, D.V. Komov. M.: MEDpressinform. 2015; 328.-ISBN: 978-5-00030-237-8 (In Rus)].
2. Bailey C.R., Ogbuagu O., Baltodano P.A., et al. Quality-of-life outcomes improve with nipple-sparing mastectomy and breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2017; 140(2): 219-226.-DOI: 10.1097/PRS.0000000000003505.
3. Liu E.H., Tong M., Kim G.Y., et al. Antibiotic prophylaxis in alloplastic breast reconstruction: regimens and outcomes. *Plast Surg (Oakv)*. 2022; 30(1): 25-31.-DOI: 10.1177/2292550321995730.
4. Long C., Sue G.R., Chattopadhyay A., et al. Critical evaluation of risk factors of infection following 2-stage implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017; 5(7): e1386.-DOI: 10.1097/GOX.0000000000001386.
5. Monroig K., Ghosh K., Marquez J.E., et al. Do postoperative prophylactic antibiotics reduce highly virulent infections?: An analysis of 660 tissue expander breast reconstructions. *Ann Plast Surg*. 2020; 85 (S1 Suppl 1): S50-S53.-DOI: 10.1097/SAP.0000000000002325.
6. Szymankiewicz M., Nowikiewicz T., Biedka M. Significance of infections in implant loss after breast reconstruction in the course of breast cancer treatment. *Pol J Microbiol*. 2019; 68(3): 343-351.-DOI: 10.33073/pjm-2019-037.
7. Weichman K.E., Levine S.M., Wilson S.C., et al. Antibiotic selection for the treatment of infectious complications of implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2013; 71(2): 140-3.-DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182590924.
8. Min K., Jeong S.S., Han H.H., et al. Seasonal and temperature-associated effect on infection in implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2022; 88(1): 32-37.-DOI: 10.1097/SAP.0000000000002732.
9. Lisa A.V.E., Zeneli F., Mazzucco M., et al. Microbiology of periprosthetic infections following implant-based breast reconstruction surgery: a multicentric retrospective study. *Front Surg*. 2024; 11: 1477023.-DOI: 10.3389/fsurg.2024.1477023.
10. Asaad M., Slovacek C., Mitchell D., et al. Implant-based breast reconstruction following infected device explantation: Is a second attempt worth it? *Plast Reconstr Surg*. 2022; 150(2): 247e-259e.-DOI: 10.1097/PRS.0000000000009289.

Поступила в редакцию / Received / 20.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 03.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

## Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анна Эдуардовна Гуляева / Anna E. Gulyaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1339-1089>; SPIN-code: 4930-0048.

Елена Анатольевна Ким / Elena A. Kim / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-8770>; SPIN-code: 5072-2908.

Денис Викторович Хайленко / Denis V. Khaylenko / <https://orcid.org/0009-0005-5399-0380>.

Данила Александрович Денчик / Danila A. Denchik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2547>; SPIN-code: 4480-8298.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>; SPIN-code: 5441-2747.





© И.А. Акулова, Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, П.В. Криворотко,  
Т.Т. Табагуа, А.С. Емельянов, Т.С. Яганова, С.В. Канаев, А.М. Беляев

## Использование режимов умеренного и ультрагипофракционирования при проведении лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения

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

© Irina A. Akulova, Zhanna V. Bryantseva, Sergey N. Novikov, Petr V. Krivorotko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Tatyana S. Yaganova, Sergey V. Kanaev, Alexey M. Belyaev

## Clinical Results of Moderate and Ultrahypofractionated Postoperative Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Patients with Early Breast Cancer

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

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность режима ультрагипофракционирования при проведении лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения.

**Материалы и методы.** В сравнительный анализ умеренного- и ультра- гипофракционированных режимов облучения включено 194 больных РМЖ. У 90 женщин лечение проводилось за 5 ежедневных фракций (ПОД 5,2 Гр до СОД 26 Гр), у 104 женщин — лечение за 16 ежедневных фракций (2,66 Гр до СОД 42,56 Гр) с последующим дополнительным облучением ложа удаленной опухоли в СОД 10-16 Гр. Все больные получали лучевую терапию на линейных ускорителях True Beam (Varian) и Clinac (Varian) с энергией фотонов 6 или 10 МэВ. Частота локальных рецидивов рассчитывалась в соответствии с методом Kaplan – Meier. Для анализа косметического результата использовались данные динамического наблюдения и результаты телефонного опроса включенных в исследование больных с использованием русскоязычной версии анкеты BREAST-Q™ - Version 2.0.

**Результаты.** При использовании режима умеренного гипофракционирования дозы локальный пятилетний контроль достигнут в 96,2 % случаев, после облучения в режиме ультрагипофракционирования — в 97,8 % ( $p = 0,259$ ). Анализ косметических результатов лечения показал наличие существенных различий в частоте гиперпигментации кожных покровов в зоне облучения: у 30 пациенток (33,3 %) после облучения в режиме ультрагипофракционирования дозы и только у 18 женщин (17,3 % случаев) — после использования умеренного гипофракционирования ( $p = 0,01$ ). Частота и степень выраженности других «косметических» показателей, таких как выраженность телеангиоэктазий, сухости и раздражения кожи, интенсивности болевых ощущений, отека кожи, достоверно не отличались в обеих группах.

**Выводы.** Проведенный сравнительный анализ указывает на сопоставимую эффективность и безопасность режимов умеренного и ультрагипофракционирования дозы при послеоперационном облучении оставшихся тканей молоч-

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of ultrahypofractionated postoperative irradiation of remaining breast tissue following breast-conserving surgery.

**Materials and methods.** A comparative analysis of moderate- and ultra-hypofractionated postoperative irradiation for early-stage breast cancer was performed on 194 patients. For 90 women, the treatment consisted of five daily fractions of 5/2 Gy each, to a total dose of 26 Gy. In 104 women, postoperative irradiation consisted of 16 daily fractions of 2.66 Gy, to a total dose of 42.56 Gy, followed by additional irradiation of the tumor bed, with a total dose of 10–16 Gy. The frequency of local recurrences was calculated using the Kaplan–Meier method. Data from dynamic observation and the results of telephone surveys of the patients included in the study were analyzed to evaluate cosmetic outcomes using the Russian version of the BREAST-Q™ - Version 2.0 questionnaire.

**Results.** Local control was achieved for five years in 97.8 % of patients after ultrahypofractionated radiotherapy and in 96.2 % after moderate hypofractionation ( $p = 0.259$ ). Analysis of cosmetic outcomes revealed a significant difference in the frequency of skin hyperpigmentation. It was observed in 30 patients (33.3 %) in the extreme hypofractionation group, compared to 18 patients (17.3 % of cases) who received moderately hypofractionated irradiation ( $p = 0.01$ ). There was no significant difference in the frequency or severity of other 'cosmetic' indicators, such as telangiectasia severity, skin dryness and irritation, pain intensity and skin edema, between the two groups.

**Conclusion.** The comparative analysis indicates that moderate and extreme hypofractionation regimens are equally effective and safe for the postoperative irradiation of residual breast tissue, and they may be considered for inclusion in clinical guidelines.

ной железы. Облучение оставшихся тканей молочной железы в режиме ультрагипофракционирования может быть рекомендовано для включения в клинические рекомендации.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; лучевая терапия; косметические результаты; ультрагипофракционирование

**Для цитирования:** Акулова И.А., Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Яганова Т.С., Канаев С.В., Беляев А.М. Использование режимов умеренного и ультрагипофракционирования при проведении лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 532-541.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2320

✉ Контакты: Акулова Ирина Александровна, Akulova\_irina91@mail.ru

**Keywords:** breast cancer; radiotherapy; cosmetic outcomes; ultrahypofractionation

**For Citation:** Irina A. Akulova, Zhanna V. Bryantseva, Sergey N. Novikov, Petr V. Krivorotko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Tatyana S. Yaganova, Sergey V. Kanaev, Alexey M. Belyaev. Clinical results of moderate and ultrahypofractionated postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with early breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 532-541.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2320

## Введение

На протяжении многих десятилетий стандартным режимом подведения дозы при проведении послеоперационной лучевой терапии у больных раком молочной железы (РМЖ) был режим 25 фракций по 2 Гр за фракцию на протяжении 5 нед. облучения («классическое фракционирование дозы»). За время широкого клинического использования классического фракционирования дозы были накоплены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности этого подхода к проведению лучевой терапии [1, 2]. Однако в связи с высокой длительностью лечения при использовании классического фракционирования дозы, низкой пропускной способностью радиотерапевтических отделений, неудобствами продолжительного лечения для больных, с конца прошлого века стали предприниматься попытки использования режимов облучения с более высокой дозой за фракцию (от 2,66 Гр до 6 Гр) и более короткой продолжительностью лучевой терапии. Многочисленные крупные проспективные многоцентровые рандомизированные исследования и метаанализы этих исследований показали сопоставимую эффективность и безопасность режимов классического и умеренно гипофракционированного (13-16 фракций по 2,66-3,3 Гр) облучения оставшихся тканей молочной железы или грудной стенки, в т. ч. при необходимости включения в объем облучения путей регионарного лимфооттока [3, 4, 5, 6]. Более того, отечественный и зарубежный опыт указывает на возможность безопасной замены классического фракционирования на умеренное гипофракционирование дозы при облучении больных РМЖ после выполнения реконструктивно-пластических вмешательств [7, 8]. На основании накопленного клинического опыта, варианты умеренного гипофракционирования дозы на сегодняшний день абсолютным большинством экспертов рассматриваются как стандартные режимы подведения дозы. Наиболее

востребованным оказался режим облучения в виде 15-16 фракций по 2,67-2,66 Гр [9].

Вместе с тем в настоящее время появились многообещающие данные, указывающие на то, что при проведении лучевой терапии на оставшуюся ткань молочной железы можно эффективно и безопасно использовать более жесткие режимы гипофракционирования дозы — 5 фракций по 5,2-6 Гр за фракцию [10, 11]. Одним из наиболее важных достоинств подобного ультрагипофракционирования дозы является трехкратное сокращение длительности курса лучевой терапии, значительное увеличение пропускной способности радиотерапевтического оборудования и снижение стоимости лечения, особенно при реализации современных высокотехнологичных вариантов лучевой терапии с контролем положения мишени на лечебном столе, облучении на задержке дыхания в фазу глубокого вдоха и т. д. [12, 13].

К сожалению, российский опыт применения ультрагипофракционирования дозы при послеоперационной лучевой терапии больных раком молочной железы крайне ограничен и в настоящее время не позволяет убедительно рекомендовать включение этого режима в клинические рекомендации, что и послужило основанием для проведения проспективного исследования эффективности и безопасности послеоперационного облучения оставшихся тканей молочной железы после органосохраняющих операций у больных старшей возрастной группы и сравнения полученных данных с опытом послеоперационной лучевой терапии в режимах классического фракционирования дозы.

## Материалы и методы

В сравнительный анализ эффективности и безопасности стандартного и ультра-гипофракционированного режимов послеоперационного облучения включено 194 больных с IA–IIВ стадиями РМЖ в возрасте от 37 до 88 лет, средний возраст — 62 года. Всем пациенткам проведено

органосохраняющее хирургическое лечение с удалением первичной опухоли молочной железы, ограниченной лимфодиссекцией или биопсией сигнальных лимфатических узлов. У всех больных, вошедших в исследование, при анализе патоморфологического материала определялся «чистый хирургический край» в области резекции первичной опухоли, а также было установлено отсутствие морфологических признаков поражения подмышечных/сигнальных лимфатических узлов. В связи с этим всем пациенткам в послеоперационном периоде планировалось проведение дистанционной лучевой терапии с облучением только оставшихся тканей прооперированной молочной железы.

С апреля 2020 г. после одобрения этическим комитетом (17.03.2020 г.) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится одноцентровое наблюдательное исследование, в рамках которого облучение оставшихся тканей молочной железы выполняется в режиме ультрагипофракционирования в виде 5 ежедневных фракций (с перерывом на выходные дни) по 5,2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 26 Гр. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли в СОД 10-16 Гр выполнено в 14 случаях. В период с 04.2020 до 12.2021 гг. в протокол было включено 90 женщин, которые составили исследовательскую группу.

В контрольной группе, состоящей из 104 пациенток, был проведен ретроспективный анализ результатов лучевой терапии, которая осуществлялась в период с 01.2018 по 04.2020 гг. В этой группе облучение выполнялось в режиме стандартного умеренного гипофракционирования дозы — 16 ежедневных фракций (5 фракций в нед.) по 2,66 Гр до СОД 42,56 Гр. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли в СОД 10-16 Гр проведено во всех случаях.

Технология топометрической подготовки, планирования и реализации дистанционной лучевой терапии в обеих группах не отличались. Во всех случаях облучение оставшейся ткани молочной железы было начато через 6-12 нед. после хирургического лечения или через 3 нед. после завершения химиотерапии. Топометрическая подготовка проводилась на виртуальном симуляторе с широкой апертурой гантри — компьютерном томографе Simens Definition. Пациентки располагались на плоской деке стола симулятора с использованием фиксирующих приспособлений Quest в положении «руки за головой». У больных с локализацией опухолевого процесса в левой молочной железе предлучевая подготовка и дальнейшее лечение осуществлялись в фазу глубокого вдоха на задержке дыхания (Deep Inspiration Breath Hold) под контролем системы «RPM Respiratory Gating» (Varian).

Топометрическое КТ сканирование проводилось с толщиной среза 1 мм с включением в объем сканирования молочной железы с отступом не менее 3 см в каудальном и краниальном направлениях, всего объема ипсилатерального легкого, сердца и коронарных сосудов. Основной технологией лучевой терапии в обеих группах было тангенциальное облучение или облучение методом «поле в поле».

Планирование лучевой терапии во всех случаях выполнялось на трехмерной планирующей системе Eclipse (Varian). Оконтуривание мишени (оставшихся тканей молочной железы и ложа опухоли) осуществлялось в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями: верхняя граница — пальпируемый край молочной железы или нижний край грудино-ключичного сочленения, нижняя граница — субмаммарная складка, вентральная — на 5 мм глубже кожи, дорзальная — передняя грудная стенка, (большая грудная мышца, ребра и межреберные мышцы) медиальная — парастеральная линия (латеральнее от внутренних перфорантных сосудов), латеральная — срединная аксиллярная линия (кпереди от боковой грудной артерии). Оконтуривание основных органов риска (противоположная молочная железа, ипсилатеральное легкое, сердце и коронарные сосуды) выполнялось согласно клиническим рекомендациям ESTRO [14]. Формирование планируемого объема облучения (PTV) проводилось с помощью стандартного 5 мм отступа во всех направлениях или 7 мм отступ при планировании лечения в фазу глубокого вдоха на задержке дыхания (ЛТЗВ).

При выборе размера, направления и глубины радиационных полей учитывалась радиационная нагрузка на противоположную молочную железу, ипсилатеральное легкое, сердце и коронарные сосуды. При оптимизации дозиметрических планов использовались следующие параметры: 95 % от запланированной дозы должно покрывать 95 % PTV, 105 % от запланированной дозы должно покрывать менее 5 % объема PTV, 107 % от запланированной дозы должно покрывать менее 2 % объема PTV, максимально допустимая доза — менее 110 % от запланированной. При оценке радиационной нагрузки на критические органы для умеренного гипофракционирования объем ипсилатерального легкого, получающего 12,0 Гр, должен быть менее 15 %, объем сердца, получающего 2,0 Гр и 10,0 Гр, должен быть менее 30 % и 5 % соответственно. Для ультрагипофракционирования объем ипсилатерального легкого, получающего 8,0 Гр, должен быть менее 15 %. Объем сердца, получающего 1,5 Гр и 7,0 Гр, должен быть менее 30 % и 5 % соответственно. Максимальная доза на коронарные сосуды не более 10 Гр [11].

Все больные получали лучевую терапию на линейных ускорителях True Beam (Varian) и Clinac (Varian) с энергией фотонов 6 или 10 МэВ, снабженных мультилепестковыми коллиматорами и системой синхронизации облучения с дыханием. Во всех случаях осуществлялся контроль и коррекция положения мишени на столе линейного ускорителя: на первой укладке — с помощью КТ сканирования в kV конусном пучке, при последующих сеансах облучения — ортогональных kV снимков (ежедневно) и портальных снимков «из поля» (1 раз в 5 дней).

Эффективность различных режимов фракционирования дозы оценивалась путем сравнения показателей 5-летнего локального контроля. При расчете безрецидивной выживаемости рассчитывалось время от выполнения хирургического вмешательства до момента возникновения рецидива. Частота локальных рецидивов рассчитывалась в соответствии с методом Kaplan – Meier. Различия в показателях локального контроля между группами оценивались с помощью Logrank test. Сравнение клинических характеристик между анализируемыми группами выполнялось с помощью теста хи-квадрат или теста Фишера.

Для анализа косметического результата использовались данные динамического наблюдения и результаты телефонного опроса включенных в исследование больных. Опрос больных проводился в октябре 2024 г. сотрудниками колл-центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России, с использованием русскоязычной версии анкеты BREAST-QTM - Breast Cancer Core Checklist (Postoperative)

Version 2.0: Adverse Effects Of Radiation. Пациентам предлагалось ответить на вопросы о наличии и степени выраженности наиболее часто возникающих постлучевых изменений со стороны кожных покровов и ткани молочной железы, включающих гиперпигментацию, телеангеоэктазии, сухость кожи, а также появление таких симптомов, как боль или отек тканей.

## Результаты

Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных режимов фракционирования при послеоперационном облучении молочной железы проведен у 194 женщин. Основные клинические характеристики больных исследовательской (ультрагипофракционирование) и контрольной группы приведены в табл. 1. Статистический анализ указывает на сопоставимость обеих групп по основным прогностическим факторам.

Сравнительный анализ кривых выживаемости без признаков локального рецидива, построенных с помощью метода Kaplan – Meyer, указывает на отсутствие достоверных различий между изучаемыми группами (рисунок). При использовании режима умеренного гипофракционирования дозы локальный контроль достигнут в 96,2 % случаев, после облучения в режиме ультрагипофракционирования — в 97,8 %. Достоверных различий в частоте возникновения локальных рецидивов у пациенток из исследовательской и контрольной групп не обнаружено ( $p = 0,259$ ).

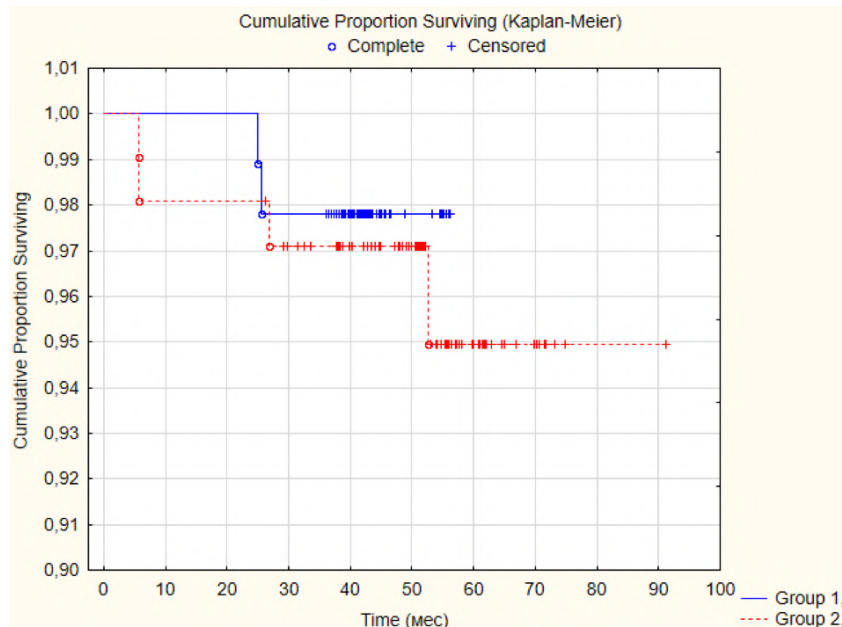


Рис. Кривые безрецидивной выживаемости. Group 1 — женщины, у которых лечение проводилось за 5 ежедневных фракций РОД 5,2 Гр до СОД 26 Гр ( $n = 90$ ); Group 2 — женщины, у которых лечение проводилось за 16 ежедневных фракций РОД 2,66 Гр до СОД 42,56 Гр ( $n = 104$ )

Fig. Curves of disease-free survival. Group 1: women who received treatment in 5 daily fractions of 5.2 Gy, for a total dose of 26 Gy ( $n = 90$ ). Group 2: women who received treatment in 16 daily fractions of 2.66 Gy, for a total dose of 42.56 Gy ( $n = 104$ )

**Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных, включенных в сравнительный анализ**

	16 фракций (n-104)	5 фракций (n-90)
Средний возраст	51 (28-80)	61 (37-88)
Сторона:		
Левая	53 (51 %)	44 (48,9 %)
Правая	51 (49 %)	46 (51,1 %)
Стадия:		
0	2 (1,9 %)	4 (4,5 %)
IA	65 (62,5 %)	39 (43,3 %)
IIA	29 (27,9 %)	36 (40 %)
IIB	7 (6,7 %)	10 (11,1 %)
IIIA	1 (1 %)	1 (1,1 %)
Степень злокачественности:		
1	10 (9,6 %)	11 (12,2 %)
2	53 (51 %)	46 (51,1 %)
3	41 (39,4 %)	33 (36,7 %)
ИГХ-подтип:		
Люминальный A	52 (50 %)	38 (42,2 %)
Люминальный B	20 (19,2 %)	20 (22,2 %)
Люминальный B Her2 +	12 (11,5 %)	10 (11,1 %)
Her2 +	4 (3,9 %)	5 (5,6 %)
Трижды негативный	16 (15,4 %)	17 (18,9 %)

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the comparative analysis**

	16 fractions (n-104)	5 fractions (n-90)
Mean age	51 (28-80)	61 (37-88)
Side:		
Left	53 (51 %)	44 (48.9 %)
Right	51 (49 %)	46 (51.1 %)
Stage:		
0	2 (1.9 %)	4 (4.5 %)
IA	65 (62.5 %)	39 (43.3 %)
IIA	29 (27.9 %)	36 (40 %)
IIB	7 (6.7 %)	10 (11.1 %)
IIIA	1 (1 %)	1 (1.1 %)
Grade of malignancy:		
1	10 (9.6 %)	11 (12.2 %)
2	53 (51 %)	46 (51.1 %)
3	41 (39.4 %)	33 (36.7 %)
Subtype:		
Luminal A	52 (50 %)	38 (42.2 %)
Luminal B	20 (19.2 %)	20 (22.2 %)
Luminal B Her2+	12 (11.5 %)	10 (11.1 %)
Her2 +	4 (3.9 %)	5 (5.6 %)
Triple-negative	16 (15.4 %)	17 (18.9 %)

**Таблица 2. Косметические результаты лечения пациенток после облучения в режиме ультрагипофракционирования (5 фракций СОД 26 Гр)**

	Изменения отсутствуют	Слабо выраженные изменения	Выраженные изменения
Гиперпигментация	59 (65,6 %)	30 (33,3 %)	1 (1,1 %)
Телеангеоэктазии	86 (95,6 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Сухость кожи	75 (83,3 %)	14 (15,6 %)	1 (1,1 %)
Боль	79 (87,8 %)	11 (12,2 %)	0
Отек	75 (83,3 %)	15 (16,7 %)	0
Раздражение кожи	87 (96,7 %)	3 (3,3 %)	0

**Table 2. Cosmetic results of treatment in patients after irradiation in ultra-hypofractionated mode (5 fractions with a total dose of 26 Gy)**

	No changes	Mild changes	Significant changes
Hyperpigmentation	59 (65.6 %)	30 (33.3 %)	1 (1.1 %)
Telangiectasias	86 (95.6 %)	3 (3.3 %)	1 (1.1 %)
Dry skin	75 (83.3 %)	14 (15.6 %)	1 (1.1 %)
Pain	79 (87.8 %)	11 (12.2 %)	0
Swelling	75 (83.3 %)	15 (16.7 %)	0
Skin irritation	87 (96.7 %)	3 (3.3 %)	0

**Таблица 3. Косметические результаты лечения пациенток после облучения в режиме гипофракционирования (16 фракций СОД 42,56 Гр) с «boost» на ложе удаленной опухоли**

	Изменения отсутствуют	Слабо выраженные изменения	Выраженные изменения
Гиперпигментация	85 (81,7 %)	18 (17,3 %)	1 (1 %)
Телеангеоэктазии	96 (92,3 %)	6 (5,8 %)	2 (1,9 %)
Сухость кожи	85 (81,7 %)	18 (17,3 %)	1 (1 %)
Боль	92 (91,3 %)	8 (7,7 %)	4 (3,8 %)
Отек	91 (87,5 %)	8 (7,7 %)	5 (4,8 %)
Раздражение кожи	100 (96,1 %)	1 (1 %)	3 (2,9 %)

**Table 3. Cosmetic results of treatment in patients after irradiation in hypofractionated mode (16 fractions with a total dose of 42.56 Gy) with a 'boost' on the bed of the resected tumor**

	No changes	Mild changes	Significant changes
Hyperpigmentation	85 (81.7 %)	18 (17.3 %)	1 (1 %)
Telangiectasias	96 (92.3 %)	6 (5.8 %)	2 (1.9 %)
Dry skin	85 (81.7 %)	18 (17.3 %)	1 (1 %)
Pain	92 (91.3 %)	8 (7.7 %)	4 (3.8 %)
Swelling	91 (87.5 %)	8 (7.7 %)	5 (4.8 %)
Skin irritation	100 (96.1 %)	1 (1 %)	3 (2.9 %)

Результаты самооценки косметических результатов облучения с использованием различных режимов фракционирования дозы представлены в табл. 1 и 2.

После проведения лучевой терапии в режиме 5 фракций по 5,2 Гр гиперпигментация наблюдалась у 30 из 90 (33,3 %) облученных больных, однако 17 из 30 указанных женщин отметили, что изменения со стороны кожных покровов, проявившиеся сразу после завершения курса лучевой терапии, восстановились в течение последующих 3 лет. У оставшихся 13

пациенток сохраняется незначительная гиперпигментация в проекции радиационных полей. Обращает на себя внимание то, что гиперпигментация зоны облучения встречалась несколько реже (в 17,3 % случаев) после проведения лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования. Таким образом, у 59 женщин (65,6 %) из группы ультрагипофракционирования и у 85 пациенток (81,7 %) из контрольной группы гиперпигментация не отмечалась. Указанные различия были статистически значимы ( $p = 0,01$ ).

Телеангиоэктазии, характеризующиеся локальной дилатацией мелких сосудов, приводящих к покраснению кожи, наблюдались у 3 пациенток (3,3 %), получавших лучевое лечение в режиме ультрагипофракционирования дозы, и у 6 пациенток (5,8 %) — после облучения в режиме умеренного гипофракционирования. Указанные различия оказались статистически не достоверными ( $p = 0,426$ ). Следует отметить, что только в одном случае пациентка из группы ультрагипофракционирования охарактеризовала постлучевые изменения со стороны кожных покровов как «выраженные» и была приглашена на очную консультацию. При объективном осмотре больной врачом-радиотерапевтом проводился подсчет числа телеангиэктазий на 1 см<sup>2</sup> облученных кожных покровов. Было выявлено, что телеангиэктазии покрывают около 10 % исследуемой площади, что характерно для II степени изменений, согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 (2017). Также было отмечено наличие выраженной гиперпигментации кожи, которая сохранялась на протяжении 4 лет после завершения лучевой терапии.

Одним из симптомов, наблюдаемых у женщин после проведения лучевой терапии, является сухость кожи в проекции радиационных полей. В исследуемой группе (ультрагипофракционирование) незначительное проявление сухости кожных покровов определялось в 15,6 % случаев, в некоторых случаях ощущение сухости кожных покровов сопровождалось слабой эритемой или зудом. В одном случае (1,1 %) пациентка характеризовала свои ощущения как «наличие тусклой и шелушащейся кожи, с тонкой, как бумага, текстурой», что расценивалось нами как проявление сухости кожных покровов III степени, согласно критериям CTCAE. В оставшихся 83,3 % случаев пациентки не отмечали явлений сухости облученных кожных покровов.

В контрольной группе после облучения в режиме умеренного гипофракционирования дозы выраженная сухость кожи III степени, согласно критериям CTCAE, отмечалась в 1 % случаев, незначительная сухость кожи — у 17,3 % опрошенных женщин, отсутствие жалоб на сухость кожи установлено в 81,7 % наблюдений. Указанные различия оказались статистически не достоверными ( $p = 0,358$ ).

Боль или раздражение кожи при контакте с одеждой в исследованной группе отмечалось в незначительном количестве случаев — 12,2 % (11 женщин) и 3,3 % (3 женщины) соответственно. Как правило, пациентки описывали боль в области послеоперационного рубца или неприятные ощущения при пальпации или контакте с одеждой, однако 6 из них отметили, что не

могут точно связать данные симптомы с проведенной лучевой терапией или операцией. Ни в одном случае при жалобах на боль или раздражение кожи не потребовалось симптоматического лечения.

У пациенток из контрольной группы частота возникновения боли и раздражения кожи полей облучения была сходна с женщинами, которым лечение проводилось в режиме ультрагипофракционирования. Указанные различия оказались статистически достоверными ( $p = 0,01$ ).

Отек ипсилатеральной молочной железы наблюдался у 16,7 % пациенток после облучения за 5 фракций и у 12,5 % — после облучения за 16 фракций. Большинство из указанных пациенток характеризовали изменения как немного более плотную кожу или отек, которые не вызывали дискомфорт и не требовали симптоматического лечения. Только в одном случае больная после облучения в режиме умеренного гипофракционирования дозы описывала изменения в проекции радиационного поля как наличие симптома «апельсиновой корки». В целом отсутствие признаков отека молочной железы после облучения в режиме ультрагипофракционирования или умеренного гипофракционирования дозы установлено в 83,3 % и 87,5 % случаев соответственно, указанные различия достоверны ( $p = 0,009$ ).

## Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности послеоперационной лучевой терапии в режиме умеренного и ультрагипофракционирования дозы — частота локальных рецидивов составила 3,8 % и 2,2 % соответственно. В одном из первых проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих возможности послеоперационного облучения молочной железы в режиме классического гипофракционирования дозы (25 фракций с РОД 2 Гр за 5 нед.) и ультрагипофракционирования (5 фракций с РОД 5,2 Гр за 1 нед.), также не было отмечено достоверных отличий в частоте локальных рецидивов, которые составили 0,7 и 1,7 соответственно [10].

В последовавшем за ним многоцентровом рандомизированном исследовании 3 фазы FAST-Forward проводилось изучение эффективности и безопасности адъювантной лучевой терапии в двух режимах ультрагипофракционирования дозы (5 ежедневных фракций по 5,2 Гр и 5 ежедневных фракций по 5,4 Гр), по сравнению со стандартным 3-недельным режимом облучения в режиме умеренного гипофракционирования дозы [4]. Частота возникновения локального рецидива при пятилетнем наблюдении достоверно

не отличалась в исследованных группах и составила 2,1 % для облучения за 15 фракций, 1,7 % — для лечения за 5 фракций до СОД 27 Гр, и 1,4 % — для облучения за 5 фракций до СОД 26 Гр.

Безопасность лечения является еще одним чрезвычайно важным аспектом при сравнении различных режимов послеоперационной лучевой терапии у больных РМЖ. В уже упомянутом исследовании FAST при анализе 10-летних результатов лечения было установлено отсутствие достоверных отличий в кожной токсичности при сравнении режима классического фракционирования дозы и облучения в режиме 5 фракций по 5,7 Гр. Однако даже небольшое повышение разовой дозы до 6 Гр привело к существенному увеличению кожной токсичности и ухудшению косметических результатов лечения [11]. Подробный анализ безопасности различных режимов гиподифракционирования дозы при послеоперационном облучении молочной железы выполнен в исследовании FAST FORWARD. Частота острых кожных реакций 3 степени, по критериям RTOG, составила 14 % для облучения за 15 фракций, снизилась до 10 % при облучении за 5 фракций по 5,4 Гр и оказалась равной 6 % при лучевой терапии в режиме 5 фракций по 5,2 Гр. Частота отсроченной кожной токсичности 3 степени во всех указанных группах была незначительной и составила 0 %, 2,4 % и 0 % соответственно [11].

В проведенном нами исследовании анализ косметического результата лечения показал отсутствие существенных различий в частоте постлучевых осложнений у пациенток контрольной (умеренное гиподифракционирование) и экспериментальной (ультрагиподифракционирование) групп. Наиболее существенная разница в постлучевых изменениях, вызванных изменением режима фракционирования, выявлена при анализе частоты гиперпигментации кожных покровов в зоне облучения. Изменения в окраске кожных покровов выявлены у 30 пациенток (33,3 %) после облучения в режиме ультрагиподифракционирования дозы и только у 18 женщин (17,3 % случаев) после лучевой терапии в режиме стандартного (умеренного) гиподифракционирования. Частота и степень выраженности других «косметических» показателей, таких как выраженность телеангеоэктазий, сухости и раздражения кожи, интенсивности болевых ощущений, отека кожи, достоверно не отличались в обеих группах.

Одним из наиболее важных преимуществ гиподифракционированных режимов облучения молочной железы перед классическими режимами подведения дозы является существенное сокращение времени лечения, что, в свою очередь, приводит к увеличению пропускной спо-

собности радиотерапевтических отделений, сокращению стоимости лечения, снижению затрат пациентов в связи с сокращением времени нетрудоспособности, уменьшению транспортных расходов. В частности, анализ экономической эффективности различных подходов к лучевому лечению больных РМЖ показал, что замена режимов классического фракционирования на умеренное гиподифракционирование дозы позволяет сократить затраты на лечение на 33 % [12]. Можно легко рассчитать, что переход от режимов умеренного гиподифракционирования к ультрагиподифракционированию дозы сокращает расходы еще на 68,2 %. Следует отметить, что особенно выражен экономический эффект гиподифракционирования при использовании современных технологий облучения больных с левосторонней локализацией РМЖ. В частности, Jagsi и соавт. (2018) указывают на то, что стоимость лучевой терапии в фазе задержки дыхания на глубоком вдохе в 1,2-2,1 раза превосходит затраты на проведение стандартной 3D-конформной лучевой терапии. Можно предположить, что внедрение методов гиподифракционирования дозы может компенсировать временные и экономические затраты на использование технологии ЛТЗВ — метода, который обеспечивает выраженное снижение вероятности возникновения постлучевых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

### Заключение

Таким образом, проведенный сравнительный анализ указывает на сопоставимую эффективность и безопасность режимов умеренного и ультрагиподифракционирования дозы при послеоперационном облучении оставшихся тканей молочной железы и может рассматриваться как основание для включения указанных режимов лучевой терапии в клинические рекомендации.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The work was performed without external funding.

#### Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 1/352 от 17.03.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

*Compliance with the rules of bioethics*

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the 2013 Declaration of Helsinki Protocol. The research protocol was reviewed and approved by the local ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Protocol No. 1/352, dated 17/03/2020. All patients gave written informed consent to participate in the study.

*Участие авторов*

Акулова И.А. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;

Брянцева Ж.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных; Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи;

Криворотко П.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;

Табагуа Т.Т. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных;

Емельянов А.С. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных;

Яганова Т.С. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных; Канаев С.В., Беляев А.М. — научное 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*

Irina A. Akulova developed the study design, reviewed relevant publications, collected and analyzed the data, performed statistical analysis, and drafted the manuscript; Zhanna V. Bryantseva collected and analyzed the data, and performed statistical analysis;

Sergey N. Novikov developed the study design, analyzed the obtained data, drafted the manuscript and edited the article; Petr V. Krivorotko developed the study design, obtained and analyzed the data, and edited the article;

Tengiz T. Tabagua reviewed relevant publications and performed statistical processing;

Alexander S. Emelyanov analyzed the data and performed statistical processing;

Tatyana S. Yaganova collected and analyzed the data and performed statistical analysis;

Sergey V. Kanaev and Alexey M. Belyaev carried out the scientific editing.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including the appropriate resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(16): 1233-1241.-DOI: 10.1056/NEJMoa022152.
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(16): 1227-1232.-DOI: 10.1056/NEJMoa020989.
3. Yarnold J., Ashton A., Bliss J., et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol.* 2005; 75(1): 9-17.-DOI: 10.1016/j.radonc.2005.01.005.
4. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2006; 7(8): 620]. *Lancet Oncol.* 2006; 7(6): 467-471.-DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70699-4.
5. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(6): 513-520.-DOI: 10.1056/NEJMoa0906260.
6. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11): 1086-1094.-DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
7. Тимошкина Е.В., Ткачев С.И., Глебовская В.В., et al. Влияние гипофракционного режима адъювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами. *Медицинский алфавит.* 2023; (10): 18-24.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-18-24. [Timoshkina E.V., Tkachev S.I., Glebovskaya V.V., et al. Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction. *Medical alphabet.* 2023; (10): 18-24.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-18-24 (In Rus)].
8. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г., et al. Влияние режима фракционирования дозы адъювантной лучевой терапии на косметические результаты у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций с одномоментной установкой эндопротеза. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(6): 22-31.-DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-22-31. [Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., Ulrikh D.G., et al. Impact of dose fractionation regimen of adjuvant radiotherapy on cosmetic outcomes after immediate breast reconstruction. *Siberian journal of oncology.* 2024; 23(6): 22-31.-DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-22-31 (In Rus)].
9. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008; 371(9618): 1098-1107.-DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7.
10. Brunt A.M., Haviland J.S., Sydenham M., et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(28): 3261-3272.-DOI: 10.1200/JCO.19.02750.
11. Brunt A.M., Haviland J.S., Wheatley D.A., et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395(10237): 1613-1626.-DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6.

12. Brunt A.M., Haviland J.S., Wheatley D.A., et al. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. *Health Technol Assess.* 2023; 27(25): 1-176.-DOI: 10.3310/WWBF1044.
13. Lanni T., Keisch M., Shah C., et al. A cost comparison analysis of adjuvant radiation therapy techniques after breast-conserving surgery. *Breast J.* 2013; 19(2): 162-167.-DOI: 10.1111/tbj.12075.
14. Jaggi R., Griffith K.A., Moran J.M., et al. A randomized comparison of radiation therapy techniques in the management of node-positive breast cancer: primary outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 101(5): 1149-1158.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.075.

Поступила в редакцию / Received / 15.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

### Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.  
 Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.  
 Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.  
 Петр 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>.  
 Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.  
 Татьяна Сергеевна Яганова / Tatyana S. Yaganova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>.  
 Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.  
 Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.





© Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.Н. Новиков, П.В. Криворотко,  
П.И. Крживицкий, А.А. Хорошавина, А.О. Горина, Т.С. Яганова, Т.Т. Табагуа,  
А.С. Емельянов, С.В. Канаев, А.М. Беляев

## Эффективность и безопасность ускоренного частичного облучения молочной железы с помощью внутритканевой брахитерапии высокой мощности дозы у больных ранним раком молочной железы

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

© Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Sergey N. Novikov, Petr V. Krivorotko,  
Pavel I. Krzhivitskii, Alina A. Khoroshavina, Arina O. Gorina, Tatyana S. Yaganova,  
Tengis T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Sergey V. Kanaev, Alexey M. Belyaev

## Efficiency and Safety of Accelerated Partial Breast Irradiation with High-Dose-Dosage Brachytherapy in Breast Cancer Patients

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

**Актуальность.** В отечественной литературе публикации о возможностях ускоренного частичного (парциального) облучения молочной железы (УПОМЖ) с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir192 высокой мощности дозы (ВМБТ) у больных раком молочной железы (РМЖ) встречаются крайне редко, а опыт использования ВМБТ для этих целей фактически отсутствует.

**Цель.** Провести сравнительный анализ пятилетних показателей эффективности (пятилетней безрецидивной выживаемости и показателей локального контроля) и безопасности (косметические результаты по результатам самооценки) УПОМЖ в сравнении со стандартной послеоперационной лучевой терапией в объеме облучения всей оставшейся молочной железы (ОВМЖ).

**Материалы и методы.** С 2016 по 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у 185 больных ранним РМЖ (pT1-2N0M0) после органосохраняющей операции проводилась лучевая терапия, из них у 64 пациенток — УПОМЖ на область ложа удаленной опухоли, у оставшихся 121 — ОВМЖ с последующим дополнительным облучением ложа удаленной опухоли. Кроме того, дополнительно проведен телефонный опрос 185 больных РМЖ с целью оценки удовлетворенности косметическим результатом после проведенного лучевого лечения, у 127 пациенток получены ответы на вопросы опросника BREAST-Q VERSION 2.0.

**Результаты.** Медиана наблюдения в группе больных, которым проведена УПОМЖ с помощью ВМБТ, составила 79 мес. [71, 83]. У 121 больной после ОВМЖ с последующим дополнительным облучением ложа удаленной опухоли медиана наблюдения составила 58 мес. [48, 76]. Пятилетняя выживаемость без рецидива в ipsilateral молочной железе составила 98 % в группе УПОМЖ, 98,3 % — в группе пациенток после ОВМЖ ( $p = 0,95$ ). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах составила 93,8 % после УПОМЖ и 95,9 % — после облучения всей молочной железы ( $p = 0,52$ ). Все 53 пациентки (100 %), у которых проводилось изучение кос-

**Introduction.** Publications in the Russian literature on the use of intrathecal high-dose rate brachytherapy (HDRB) with a high-dose-rate Ir192 source (HDRI) for accelerated partial-breast irradiation (APBI) in breast cancer (BC) patients are extremely rare. In fact, there is no experience of using HDRI for this purpose.

**Aim.** To conduct a comparative analysis of the five-year efficiency indicators including five-year recurrence-free survival (RFS) and local control rates, as well as the safety including cosmetic results according to self-assessment, of APBI compared to standard whole breast irradiation (WBI).

**Materials and Methods.** From 2016 to 2020, 185 patients underwent breast-conserving surgery and postoperative radiotherapy (RT) for early BC (pT1-2N0M0) at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Of these patients, 64 underwent APBI, while 121 underwent WBI followed by an additional boost to the tumor bed. A follow-up telephone survey assessing satisfaction with post-RT cosmetic outcomes was conducted with the 185 patients; 127 patients completed the BREAST-Q v2.0 questionnaire.

**Results.** The median follow-up for the group that received APBI with HDR brachytherapy was 79 months [71, 83]. For the group of 121 patients who underwent WBI followed by additional irradiation of the tumor bed, the median follow-up was 58 months [48, 76]. Five-year local control rates in the ipsilateral breast were 98 % in the APBI group and 98.3 % in the WBI group ( $p = 0.95$ ). The five-year RFS rates in the two groups were as follows: 93.8 % after APBI and 95.9% after WBI ( $p = 0.52$ ). The cosmetic result after APBI was rated as 'excellent' by all 53 patients evaluated (100 %). Among those who underwent WBI, the cosmetic result was rated as 'excellent' by 63 out of 74 (85.2 %) surveyed patients ( $p = 0.003$ ).

метического результата после УПОМЖ, оценили его как «отличный». В группе пациенток после ОВМЖ с последующим дополнительным облучением ложа удаленной опухоли косметический результат оценивался как «отличный» у 63 (85,2 %) из 74 опрошенных пациенток ( $p = 0,003$ ).

**Выводы.** Применение УПОМЖ с помощью ВМБТ у больных ранним РМЖ характеризуется сопоставимым уровнем локального контроля в сравнении с ОВМЖ и лучшим косметическим результатом.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; брахитерапия; парциальная лучевая терапия

**Для цитирования:** Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Крживицкий П.И., Хоршавина А.А., Горина А.О., Яганова Т.С., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Канаев С.В., Беляев А.М. Эффективность и безопасность ускоренного частичного облучения молочной железы с помощью внутритканевой брахитерапии высокой мощности дозы у больных ранним раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 542-551.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2322

✉ Контакты: Брянцева Жанна Викторовна, zhanna-dr@mail.ru

## Введение

Органосохраняющее лечение, включающее в себя резекцию опухоли молочной железы и послеоперационную лучевую терапию, является эффективной альтернативой мастэктомии и наиболее востребованным методом радикального лечения больных ранним раком молочной железы. Рандомизированные исследования показали, что при проведении органосохраняющего лечения адъювантная лучевая терапия на область оставшейся ткани молочной железы значительно снижает риск локального рецидива и обеспечивает хороший и отличный косметический результат у большинства пациенток [1, 2, 3, 4]. Следует особо отметить, что метаанализ рандомизированных исследований показал, что снижение числа локо-регионарных рецидивов, связанное с проведением адъювантной лучевой терапии, приводит к достоверному улучшению показателей общей выживаемости [5]. В большинстве этих исследований отмечается, что наиболее часто рецидивы в молочной железе возникают в ложе удаленной опухоли или в непосредственной близости от него [2, 4]. Эти наблюдения легли в основу предположения о том, что облучение только ложа удаленной опухоли с прилежащими тканями молочной железы может быть достаточным для достижения стойкого локального контроля [6].

Ускоренное парциальное (частичное) облучение молочной железы (УПОМЖ) представляет собой метод лучевой терапии, который предназначен для решения указанной задачи — облучения ложа удаленной опухоли и окружающих тканей молочной железы с отступом на 1–2 см. Основным достоинством представленного подхода к проведению послеоперационной лучевой терапии является значительное уменьшение

**Conclusion.** Local control in early BC patients treated with APBI using HDRB is comparable to that after WBI, with higher satisfaction with cosmetic results.

**Keywords:** breast cancer; brachytherapy; accelerated partial breast irradiation

**For Citation:** Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Sergey N. Novikov, Petr V. Krivorotko, Pavel I. Krzhivitskii, Alina A. Khoroshavina, Arina O. Gorina, Tatyana S. Yaganova, Tengis T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Sergey V. Kanaev, Alexey M. Belyaev. Efficiency and safety of accelerated partial breast irradiation with high-dose-dosage brachytherapy in breast cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 542-551.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2322

объема облучаемых тканей молочной железы, что позволяет подводить более высокие дозы за фракцию и сократить длительность лучевой терапии, обеспечивает условия для улучшения косметических результатов, дает возможность снизить радиационную нагрузку на, так называемые, «критические органы» (сердце, коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожу и подкожную жировую клетчатку).

Одни из первых исследований, проведенные в 1982 и 1986 гг., сравнивали эффективность УПОМЖ с помощью дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) без КТ планирования с облучением всего объема молочной железы (ОВМЖ) [7, 8, 9]. Было установлено, что частота локальных рецидивов у женщин, получавших УПОМЖ, оказалась выше, чем у пациенток, которым проводилось облучение всей молочной железы. Авторы объясняли различия погрешностями в определении топографии ложа удаленной опухоли при проведении УПОМЖ без КТ-топометрии и планирования. С развитием современных методов прецизионной ЛТ интерес к УПОМЖ возобновился. Были разработаны различные техники подведения дозы, включая внутритканевую брахитерапию источником Ir192 высокой мощности дозы (ВМБТ), интраоперационную лучевую терапию и методы ДЛТ с КТ планированием.

К сожалению, в отечественной литературе публикации о возможностях УПОМЖ встречаются крайне редко, а опыт использования ВМБТ для этих целей фактически отсутствует. По этой причине с 2016 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было инициировано проспективное исследование, посвященное изучению возможностей проведения УПОМЖ с помощью ВМБТ (одобрено протоколом локального этического комитета № 4). В предлагаемой публикации будет представлен анализ пятилетних показателей

эффективности (пятилетней безрецидивной выживаемости и показателей локального контроля) и безопасности (косметические результаты по результатам самооценки) УПОМЖ, в сравнении со стандартной послеоперационной лучевой терапией в объеме облучения всей оставшейся молочной железы.

### Материалы и методы

С 2016 по 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у 206 больных ранним РМЖ (pT1-2N0M0) были выполнены органосохраняющие операции с удалением злокачественных новообразований молочной железы, интраоперационной маркировкой ложа удаленной опухоли рентгеноконтрастными метками и последующей адъювантной лучевой терапией. ОВМЖ с последующим подведением дополнительной дозы на ложе удаленной опухоли проведено у 141 больной, оставшимся 65 женщинам проведено УПОМЖ с помощью ВМБТ.

В первой группе больных, которым выполнялось ОВМЖ, 20 из 141 женщин были потеряны для наблюдения, поэтому в сравнительный анализ оказалась включена 121 пациентка. Большинство больных этой группы (113 случаев) получили послеоперационную лучевую терапию в режиме умеренного гипофракционирования дозы — 15–16 фракций по 2,66 Гр до суммарной эквивалентной дозы 48–50 Гр ( $\alpha/\beta = 3$ ), оставшиеся 8 пациенток в режиме «классического» фракционирования дозы — 25 фракций по 2 Гр. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли осуществлялось во всех случаях: в 71 наблюдении — с помощью дистанционной лучевой терапией электронами, в оставшихся 50 случаях — с использованием ВМБТ. Облучение оставшихся тканей молочной железы выполнялось на линейных ускорителях электронов тормозным излучением 6–10 МэВ по стандартной методике 3D конформной лучевой терапии с помощью тангенциальных полей. При облучении левой молочной железы лечение проводилось при синхронизации с дыханием — на задержке вдоха.

У 65 пациенток второй группы УПОМЖ осуществлялось с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir192 высокой мощности дозы с использованием режима фракционирования дозы — 8 фракций по 4 Гр каждая, 2 фракции в день с перерывом не менее 6 ч., до суммарной эквивалентной дозы 50 Гр ( $\alpha/\beta = 3$ ). Одна из пациенток не закончила курс УПОМЖ в полном объеме в связи с семейными обстоятельствами и была исключена из сравнительного анализа. Следует отметить, что все пациентки, которым выполнялось УПОМЖ с помощью

ВМБТ соответствовали критериям отбора для проведения этого лечения, сформулированными экспертами GEC ESTRO [10]. Подробно процедура проведения и планирования УПОМЖ с помощью ВМБТ была представлена нами ранее [11]. Коротко ее можно представить следующим образом: во время хирургического этапа лечения ложе удаленной опухоли молочной железы в обязательном порядке маркируется рентгеноконтрастными метками, после анализа первичных дооперационных изображений опухоли на КТ симуляторе выполняется топометрическое КТ исследование в положении пациентки на спине, определяется топография внутритканевых меток, планируется место введения и выведения игл-интрастатов, осуществляется разметка маркером, обработка и подготовка операционного поля. На следующем этапе в соответствии с разработанным планом введения осуществляется установка пластиковых интрастатов с расстоянием между ними 1,5 см в несколько рядов в шахматном порядке в соответствии с «Парижской системой» внутритканевой брахитерапии. При необходимости при введении игл может производиться КТ контроль траектории введения интрастатов. После завершения процедуры имплантации выполняется топометрическое КТ исследование области ложа удаленной опухоли, полученная информация передается в систему трехмерного планирования внутритканевой лучевой терапии Oncentra Brachy (Elekta), осуществляется оконтуривание клинического объема облучения, введенных интрастатов и проводится индивидуальное планирование сеансов брахитерапии.

Подробные клинические, морфологические и демографические характеристики больных обеих групп, включенных в сравнительный анализ, представлены в табл. 1.

В группе 64 пациенток, которым проводилось УПОМЖ с помощью ВБДТ, медиана возраста составила 61 год [58, 66]. Большинство пациенток имели опухоль до 2 см (87,5 %), люминальный А подтип РМЖ выявлялся в 79,7 % случаев. Все пациентки в послеоперационном периоде получали гормонотерапию и только 6,3 % — адъювантную химиотерапию.

В группе 121 больной, которым проводилось ОВМЖ с последующим дополнительным облучением ложа удаленной опухоли, медиана возраста составила 57 лет [54, 63]. Большая часть пациенток (89,3 %) из данной группы имели размер опухолевого узла менее 2 см, люминальный А подтип диагностирован в 66,9 % случаев. Практически все пациентки этой группы после хирургического лечения также получали гормонотерапию (98,3 %), в 14 % наблюдений — адъювантную химиотерапию.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток

		УПОМЖ, 64 пациентки		ОВМЖ, 121 пациентка	
		n	%	n	%
Медиана возраста пациенток		61	-	57	-
≤ 50		5	7,8	8	6,6
> 50 до ≤ 60		23	35,9	71	58,7
> 60 до ≤ 70		28	43,8	33	27,3
> 70		8	12,5	9	7,4
Стадии заболевания					
Ia		56	87,5	108	89,3
IIa (pT2N0)		8	12,5	13	10,7
Подтип опухоли					
Люм А		51	79,7	81	66,9
Люм В		11	17,2	34	28,1
Люм В HER2+		1	1,6	6	5
HER2+		1	1,6	0	0
Степень дифференцировки опухоли					
G1		22	34,4	17	14
G2		37	57,8	76	62,8
G3		5	7,8	28	23,2
Системное лечение					
Неоадьювантная гормонотерапия	Да	3	4,7	0	0
	Нет	61	95,3	121	100
Адьювантная полихимиотерапия	Да	4	6,3	17	14
	Нет	60	93,8	104	86
Адьювантная гормонотерапия	Да	64	100	119	98,3
	Нет	0	0	2	1,7

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

		APBI, 64 patients		WBI, 121 patients	
		n	%	n	%
Median age patients		61	-	57	-
≤ 50		5	7.8	8	6.6
> 50 до ≤ 60		23	35.9	71	58.7
> 60 до ≤ 70		28	43.8	33	27.3
> 70		8	12.5	9	7.4
Stages of the disease					
Ia		56	87.5	108	89.3
IIa (pT2N0)		8	12.5	13	10.7
Tumor subtype					
Lum A		51	79.7	81	66.9
Lum B		11	17.2	34	28.1
Lum B HER2+		1	1.6	6	5
HER2+		1	1.6	0	0
Degree of tumor differentiation					
G1		22	34.4	17	14
G2		37	57.8	76	62.8
G3		5	7.8	28	23.2
Systemic treatment					
Neoadjuvant endocrine therapy	Yes	3	4.7	0	0
	No	61	95.3	121	100
Adjuvant chemotherapy	Yes	4	6.3	17	14
	No	60	93.8	104	86
Adjuvant endocrine therapy	Yes	64	100	119	98.3
	No	0	0	2	1.7

Для изучения удовлетворенности больных проведенным лечением нами был проведен телефонный опрос пациенток, которым проводилось УПОМЖ с помощью внутритканевой ВМБТ или облучение всей оставшейся ткани молочной железы с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли. Получить ответы на вопросы опросника BREAST-Q VERSION 2.0. удалось у 127 женщин. Опросник позволяет оценить удовлетворенность косметическим результатом после проведенного лучевого лечения путем ответа на шесть вопросов: 1) Кожа облученной груди выглядит иначе?; 2) Есть ли метки на коже груди, вызванные облучением?; 3) Кожа облученной груди сухая?; 4) Есть ли боль при прикосновении?; 5) Кожа облученной груди ощущается неестественно толстой при прикосновении к ней?; 6) На коже облученной груди появляется раздражение от одежды, которую Вы носите?

Пациентки ответили на каждый вопрос об изменениях молочной железы в виде полуколичественной оценки степени выраженности изменений, определенных в баллах: 1 балл — «Совсем нет»; 2 балла — «Немного»; 3 балла — «Сильно». После получения ответов от пациентки на шесть вопросов сумма баллов находится в диапазоне от 6 до 18 баллов, где 6 наилучший результат, а 18 — наихудший. Для упрощения подсчета результатов весь диапазон баллов от 6 до 18 нами был разделен на 4 интервала: от 6 до 8 баллов — результат оценивался как «отличный», за исключением тех случаев, когда хотя бы один ответ на вопрос оценивался в 3 балла; от 9 до 11 баллов — «хороший», за исключением тех случаев, когда хотя бы один ответ оценивался в 3 балла; от 12 до 14 баллов — «удовлетворительный»; от 15 до 18 баллов — «неудовлетворенный» результат.

Статистический анализ. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Все тесты были двусторонними и  $P$  значения менее 0,05 считались значимыми. Все расчеты проводились в программе SPSS версия 26.0.

При проведении анализа в качестве первичной конечной точки нами оценивалась пятилетняя частота возникновения локального рецидива (ЛР) в ипсилатеральной молочной железе, время возникновения рецидива определялось от момента окончания лучевой терапии до времени морфологически подтвержденного рецидива. В качестве вторичной конечной точки оценивалась пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ), которая определялась, как время от момента окончания лучевой терапии до времени любого морфологически подтвержденного рецидива или прогрессирования заболевания, а также смерти больной от РМЖ.

## Результаты

С 2016 по 2020 г. у 185 больных ранним РМЖ после органосохраняющей операции молочной железы проведена послеоперационная лучевая терапия. Время наблюдения у всех включенных в анализ пациенток после завершения лучевого лечения превысило 48 мес. Медiana наблюдения в группе больных, которым проведена УПОМЖ с помощью ВМБТ, составила 79 мес. [71, 83]. У 121 больной после облучения всего объема молочной железы с последующим дополнительным облучением ложа удаленной опухоли медиана наблюдения составила 58 мес. [48, 76].

В группе женщин, которым выполнялось УПОМЖ с помощью внутритканевой ВМБТ, пятилетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе составила 98 %: в течение первых 60 мес. наблюдения установлен 1 случай локального рецидива, возникший через 44 мес. При последующем наблюдении также диагностирован локальный рецидив через 84 мес. после завершения облучения. Рецидив, диагностированный через 44 мес. после УПОМЖ (рис. 1 а, б), возник у края поля облучения и имел схожую гистологическую и иммуногистохимическую картину с первичной опухолью. В связи с возникшим рецидивом пациентке проведена ампутация пораженной молочной железы, выполнена смена препарата из группы гормонотерапии. У второй женщины, спустя 84 мес. после УПОМЖ, диагностирован локальный рецидив в другом квадранте молочной железы (рис. 2, а, б) на расстоянии не менее 2 см от облученного ложа удаленной опухоли. Обнаруженный рецидив имел другой (отличный от первичной опухоли) биологический подтип РМЖ (люминальный В HER2+), что может соответствовать опухоли *de novo*. Пациентке также было проведено хирургическое лечение в объеме ампутации молочной железы и назначена адъювантная системная химиотерапия в комбинации с таргетной терапией.

В группе 121 пациентки, которым выполнялось ОВМЖ с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли, пятилетняя выживаемость без локального рецидива в ипсилатеральной молочной железе составила 98,3 %. В этой группе выявлены два локальных рецидива через 5 и 15 мес. после завершения лучевой терапии. При ретроспективном анализе нами не установлено достоверных различий в частоте возникновения локальных рецидивов в двух сравниваемых группах ( $p = 0,95$ ). Кривые пятилетней выживаемости без признаков локального рецидива представлены на рис. 3.

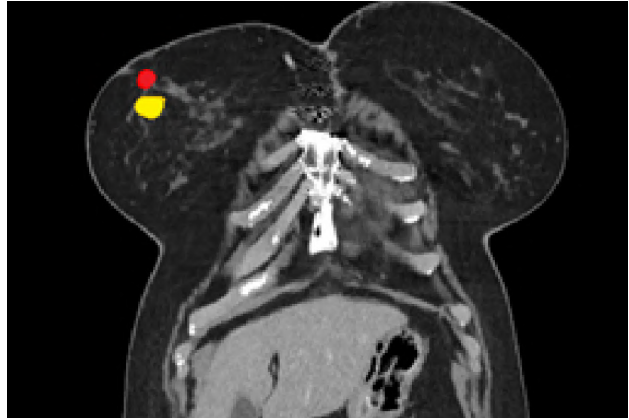
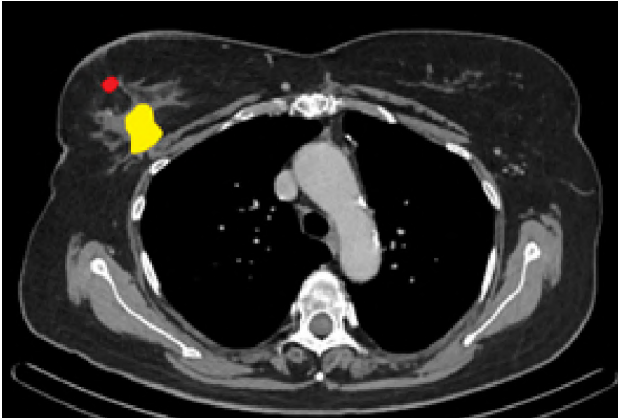


Рис. 1. а, б. КТ изображение пациентки Р. с рецидивом рака молочной железы по краю облученного объема ложа удаленной опухоли. Рецидивный очаг оконтурен красным цветом, границы облученного объема при проведении ускоренного частичного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии оконтурены желтым цветом по изодозе 36 Гр (100 % предписанной дозы)

Fig. 1. а, б. CT image of patient R. with BC recurrence at the edge of the irradiated volume of the tumor bed. The recurrent focus is outlined in red, and the boundaries of the irradiated volume during of APBI with HDRB irradiation are outlined in yellow according to the isodose of 36 Gy (100 % of the prescribed dose)

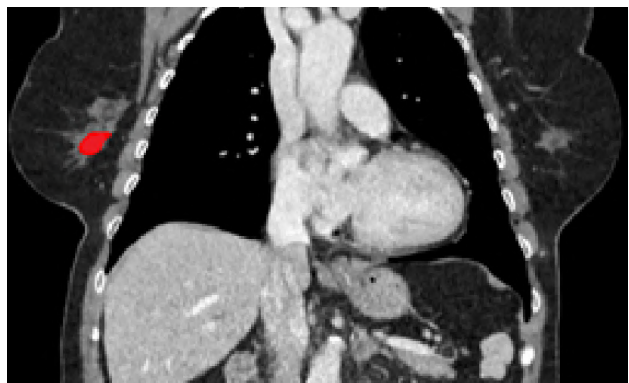
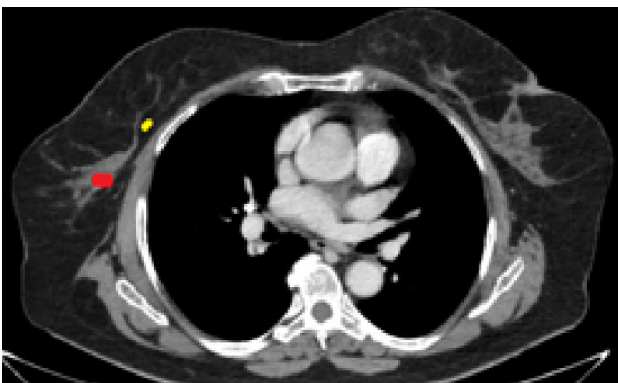


Рис. 2. а, б. КТ изображение пациентки И. с рецидивом рака молочной железы на расстоянии более 2см от облученного объема ложа удаленной опухоли. Рецидивный очаг оконтурен красным цветом, границы облученного объема при проведении ускоренного частичного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии оконтурены желтым цветом по изодозе 36 Гр (100 % предписанной дозы)

Fig. 2. а, б. CT image of patient I. with BC recurrence at a distance of more than 2 cm from of the irradiated volume of the tumor bed. The recurrent focus is outlined in red, and the boundaries of the irradiated volume during of APBI with HDRB irradiation are outlined in yellow according to the isodose of 36 Gy (100 % of the prescribed dose)

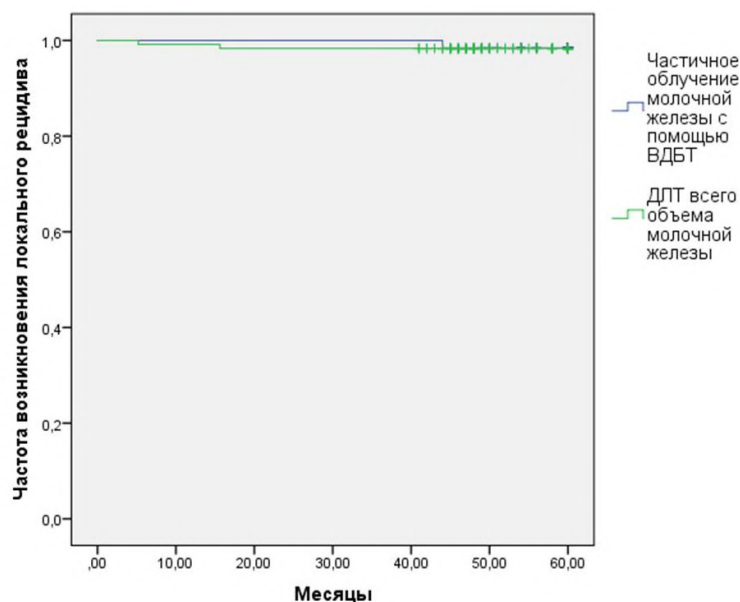


Рис. 3. График пятилетней выживаемости без признаков локального рецидива в молочной железе  
Fig. 3. Five-year local recurrence-free survival value for breast cancer

Пятилетняя безрецидивная выживаемость в сравниваемых группах составила 93,8 % после УПОМЖ, и 95,9 % — после облучения всей молочной железы, различия не достоверны,  $p = 0,52$ . После УПОМЖ с помощью ВМБТ прогрессирование заболевания установлено у четырех пациенток, одна из них скончалась от рака молочной железы. Во второй группе рецидивы рака молочной железы выявлены у 5 больных: в 2 случаях — рецидивы в регионарных лимфоузлах, в трех — генерализация процесса с поражением скелета, печени и легких. Одна из указанных 3 больных умерла от прогрессирования заболевания.

Дополнительно, для оценки удовлетворенности косметическим результатом проведен телефонный опрос 64 больных после УПОМЖ. Исчерпывающие ответы на шесть вопросов опросника BREAST-Q VERSION 2.0. смогли дать 53 пациентки, таким образом, результаты опроса этих пациенток вошли в дальнейший анализ. Так, ответив на шесть вопросов, 39 пациенток (73,6 %) суммарно, оценили косметический результат в 6 баллов, 11 (20,8 %) и 3 (5,7 %) больные в 7 и 8 баллов соответственно. Таким образом, все 53 пациентки оценили косметический результат после УПОМЖ в диапазоне от 6 до 8 баллов, что соответствует показателю «отличный».

В группе пациенток, которым проводилось ОВМЖ с последующим дополнительным облучением ложа удаленной опухоли, также проведен телефонный опрос, смогли ответить на все шесть вопросов опросника BREAST-Q VERSION 2.0 74 женщины. При анализе ответы оказались распределены следующим образом: в 6 баллов косметический результат оценили 38 пациенток (51,4 %), 16 (21,6 %) и 9 (12,2 %) женщин указали 7 и 8 баллов соответственно. Таким образом, в диапазоне от 6 до 8 баллов «отличный» косметический результат оценили 63 женщины (85,2 %). Оставшиеся 9 (12,2 %) и 2 (2,6 %) пациенток оценили косметический результат как «хороший» и «удовлетворительный». Различия в удовлетворенности косметическим результатом между группами больных после УПОМЖ с помощью ВМБТ и ОВМЖ статистически достоверны ( $p = 0,003$ ).

### Обсуждение

Основной задачей проведенного сравнительного анализа была оценка частоты возникновения локальных рецидивов после проведения УПОМЖ с помощью ВМБТ и попытка ответить на вопрос «увеличивается ли риск возникновения локальных рецидивов при выполнении УПОМЖ вместо «стандартной» лучевой терапии

на весь объем оставшейся молочной железы?». При медиане наблюдения 79 мес. [71, 83] пятилетняя частота возникновения локального рецидива после УПОМЖ выявлена в 2 % случаев, в сравнении с 1,7 % после «стандартной» лучевой терапии. Кроме того, сравнительный анализ указывает на отсутствие достоверных различий между группами по показателям пятилетней безрецидивной выживаемости.

В крупном проспективном многоцентровом исследовании Strnad V. и соавт. также анализировались показатели пятилетнего локального контроля в группе пациенток, получивших УПОМЖ с помощью внутритканевой ВМБТ, частота локальных рецидивов, по данным авторов, составила 1,44 % (9 из 633 случаев) [12]. В другом, более раннем исследовании Polgár и соавт. [13], у 128 женщин, которым выполнялось УПОМЖ с помощью ВМБТ или облучения электронами, пятилетняя частота локальных рецидивов в молочной железе составила 4,7 %. Результаты метаанализа 15 рандомизированных исследований, которые оценивали эффективности УПОМЖ, в сравнении с облучением всей молочной железы у больных ранним РМЖ, при исключении из анализа УПОМЖ, проведенных с помощью ДЛТ без планирования по КТ и интраоперационной лучевой терапии, частота локальных рецидивов в ипсилатеральной молочной железе составила 3,3 % [14]. Еще в одном мета-анализе С. Shah и соавт. [15], куда были включены данные о лечении 9 758 больных ранним РМЖ (4840 получали УПОМЖ, 4 918 — облучение всей оставшейся молочной железы), через 5 лет наблюдения не было отмечено статистически значимых различий в частоте локальных рецидивов после УПОМЖ (1,8 %) или облучения всей молочной железы (1,7 %), при этом частота локальных рецидивов после УПОМЖ с помощью ВМБТ и дистанционной лучевой терапии составили 2,2 и 1,7 % соответственно. Таким образом, можно сделать заключение, что в изученной нами группе больных частота локальных рецидивов после УПОМЖ соответствовала данным других исследователей.

При анализе результатов УПОМЖ особый интерес вызывает вопрос о топографии локальных рецидивов, так как он, с одной стороны, позволяет уточнить оптимальные отступы от маркированного ложа опухоли при формировании клинического объема облучения, с другой стороны, свидетельствует об информативности современных методов диагностики мультицентричного рака молочной железы. В метаанализе Goldberg M. и соавт. [14] отдельно была изучена частота возникновения истинного или краевого локального рецидива и рецидивов, расположенных в других квадрантах ипсилатеральной

молочной железы, то есть за пределами облученного ложа удаленной опухоли. Авторы пришли к выводу, что риск истинных локальных рецидивов был одинаковым при УПОМЖ и «стандартном» облучении всей молочной железы, однако риск возникновения рецидива в других квадрантах ипсилатеральной молочной железы был выше у пациенток, получавших УПОМЖ [16]. В указанном метаанализе отмечается, что примерно 60 % локальных рецидивов возникали вне области ложа удаленной опухоли молочной железы, что позволяет предположить, что некоторые из этих рецидивов могут представлять собой новые случаи РМЖ, а другие могут рассматриваться как дальнейший рост не диагностированных очагов мультицентричного РМЖ. В нашем исследовании после проведения УПОМЖ выявлено два локальных рецидива, которые возникли за пределами облученного ложа удаленной опухоли, однако один рецидив может рассматриваться как «краевой».

Дополнительно в нашей работе 127 пациенток ответили на шесть вопросов опросника BREAST-Q VERSION 2.0. По результатам этого опроса мы смогли оценить косметический результат после проведенного лучевого лечения. Проведенный сравнительный анализ косметических результатов после УПОМЖ и облучения всей ткани молочной железы указывает на преимущества УПОМЖ — у всех больных этой группы отмечается «отличный» косметический результат. В исследовании С. Polgár и соавт. [17] установлено, что через 5 лет после УПОМЖ с помощью ВМБТ из 541 больной РМЖ у 498 женщин (92 %) отмечались отличные или хорошие косметические результаты. Можно предположить, что одной из причин установленных различий в косметических результатах после УПОМЖ и ОБМЖ являются значительные отличия в объеме облучаемых тканей молочной железы. Кроме того, следует отметить, что выполненный нами ранее анализ установил существенные преимущества ВМБТ перед УПОМЖ с помощью дистанционной лучевой терапией: при использовании ВМБТ объем облучаемых тканей молочной железы оказался существенно меньше [18].

### Заключение

Таким образом, выполненный анализ указывает на то, что у больных ранним РМЖ использование УПОМЖ с помощью ВМБТ не приводит к увеличению риска развития локальных рецидивов в сравнении со стандартной методикой облучения всей молочной железы с подведением дополнительной дозы на ложе удаленной опухоли. Кроме того, УПОМЖ с помощью

ВМБТ позволяет достигать высоких показателей безрецидивной выживаемости при сохранении отличного косметического результата у всех опрошенных больных.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 4. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of FSBI National Medicine Research Center of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, protocol No 4. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Брянцева Ж.В. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;  
Акулова И.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных;  
Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи;  
Криворотко П.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;  
Крживицкий П.И. анализ материала, редактирование статьи;  
Хорошавина А.А. — сбор и обработка материала по теме статьи, подготовка иллюстраций;  
Горина А.О. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных;  
Яганова Т.С. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных;  
Табагуа Т.Т. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных;  
Емельянов А.С. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных;  
Канаев С.В. — редактирование статьи;  
Беляев А.М. — редактирование статьи, окончательное одобрение 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

Bryantseva Zh.V. — developed the study design, reviewed publications on the article's topic, obtained data for analysis, analyzed the data, processed it statistically, and drafted the manuscript;

Akulova I.A. — obtained data for analysis, analyzed the data and performed statistical processing;

Novikov S.N. — developed the study design, analyzed the data, drafted the manuscript and edited the article;

Krivorotko P.V. — developed the study design, obtained data for analysis, analyzed the data and edited the article;

Krzhevitskii P.I. — analyzed the material and edited the article;

Khoroshavina A.A. — collected and edited the material and prepared the illustrations;

Gorina A.O. — reviewed publications on the topic of the article and processed the data statistically;

Yaganova T.S. — obtained data for analysis and statistical processing, and analyzed the obtained data;

Tabagua T.T. — reviewed publications on the topic of the article and statistically processed the data;

Emelyanov A.S. — analyzed the data and performed statistical processing;

Kanaev S.V. — edited the article;

Belyaev A.M. — edited the article and approved the final version for publication.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fisher B., Anderson S., Bryant J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1233-1241.-DOI: 10.1056/NEJMoa022152.
- Veronesi U., Marubini E., Mariani L., et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol*. 2001; 12(7): 997-1003.-DOI: 10.1023/a:1011136326943.
- Clark R.M., Whelan T., Levine M., et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(22): 1659-1664.-DOI: 10.1093/jnci/88.22.1659.
- Liljegren G., Holmberg L., Bergh J., et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2326-2333.-DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2326.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9804): 1707-1716.-DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
- Polgár C., Major T., Fodor J., et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60(4): 1173-1181.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.012.
- Ribeiro G.G., Dunn G., Swindell R., et al. Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: interim report of a clinical trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1990; 2(1): 27-34.-DOI: 10.1016/s0936-6555(05)80215-8.
- Ribeiro G.G., Magee B., Swindell R., et al. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1993; 5(5): 278-283.-DOI: 10.1016/s0936-6555(05)80900-8.
- Dodwell D.J., Dyker K., Brown J., et al. A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005; 17(8): 618-622.-DOI: 10.1016/j.clon.2005.07.018.
- Polgár C., Van Limbergen E., Pötter R., et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010; 94(3): 264-273.-DOI: 10.1016/j.radonc.2010.01.014.
- Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., et al. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2019; 2(4): 26-34.-DOI: 10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34. [Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Novikov S.N., et al. High Dose Rate Brachytherapy in Treatment of Breast Cancer Patients. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; 2(4): 26-34.-DOI: 10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34 (In Rus)].
- Strnad V., Ott O.J., Hildebrandt G., et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10015): 229-238.-DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
- Polgár C., Fodor J., Major T., et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(3): 694-702.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.022.
- Goldberg M., Bridhikitti J., Khan A.J., et al. A meta-analysis of trials of partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023; 115(1): 60-72.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.09.062.
- Shah C., Jia X., Hobbs B.P., et al. Outcomes with partial breast irradiation vs. whole breast irradiation: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(9): 4985-4994.-DOI: 10.1245/s10434-020-09447-w.
- Olivetto I.A., Whelan T.J., Parpia S., et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2013; 31(32): 4038-4045.-DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5511.
- Polgár C., Ott O.J., Hildebrandt G., et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(2): 259-268.-DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
- Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Яганова Т.С., et al. Сравнительный анализ дозиметрических планов при ускоренном частичном облучении больных раком молочной железы методом высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии. *Онкологический журнал: лучевая*

диагностика, лучевая терапия. 2024; 7(3): 34-40.-DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-3-34-40. [Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Yaganova T.S., et al. Dosimetric comparison of accelerated partial breast irradiation techniques: multicatheter interstitial brachytherapy and conformal external beam radiotherapy. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology And*

*Radiotherapy*. 2024; 7(3): 34-40.-DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-3-34-40. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 16.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

#### Сведения об авторах / Author information / ORCID

Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.

Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.

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

Павел Иванович Крживицкий / Pavel I. Krzhivitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.

Алина Алексеевна Хорошавина / Alina A. Khoroshavina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7920>.

Арина Олеговна Горина / Arina O. Gorina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9921-9642>.

Татьяна Сергеевна Яганова / Tatyana S. Yaganova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>.

Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.

Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.

Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.

Алексей Михайлович Беяев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>, SPIN-code: 9545-9473.





© Е.К. Жильцова, П.В. Криворотко, Д.Г. Ульрих, Д.А. Еналдиева,  
А.С. Емельянов, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, Н.С. Амиров, Р.С. Песоцкий, В.В. Мортада,  
А.В. Комяхов, С.С. Ерещенко, К.С. Николаев, Я.И. Бондарчук, В.Е. Левченко,  
В.Ф. Семиглазов

## Необходимость проведения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с люминальным В HER2-негативным раком молочной железы

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

© Elena K. Zhiltsova, Petr V. Krivorotko, Darya G. Ulrich, Diana A. Enaldieva,  
Alexander S. Emelyanov, Tengiz T. Tabagua, Larisa P. Gigolaeva, Nikolay S. Amirov,  
Roman S. Pesotsky, Viktoria V. Mortada, Alexander V. Komyakhov, Sergey S. Yerechshenko,  
Kirill S. Nikolaev, Yana I. Bondarchuk, Valeriy E. Levchenko, Vladimir F. Semiglazov

## The Need for Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Luminal B HER2-Negative Breast Cancer

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

**Введение.** Роль неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) при люминальном В HER2-негативном раке молочной железы (РМЖ) до сих пор остается вопросом дискуссии, так как нет достоверных данных о факторах-предикторах эффективности лекарственной терапии.

**Цель.** Оценка эффективности НАХТ у больных с люминальным В HER2-негативным РМЖ и сопоставление современных систем оценки патоморфологического ответа.

**Материалы и методы.** Стояла задача оценить ответ опухоли на современные схемы НАХТ у 158 больных с люминальным В HER2-негативным РМЖ II–III стадий. Медиана возраста пациенток составила 47,5 (21–75) года, первично операбельные стадии заболевания (cT1–3N0–1) были диагностированы у 82,1 % больных, местнораспространенный РМЖ (cT1–3N2) — у 17,88 %. До начала НАХТ морфологическая характеристика РМЖ была следующей: степень злокачественности G1–2 и G3 отмечена, соответственно, в 47 и 38,4 % случаев. Уровень Ki-67 составлял от 20 до 90 %, медиана — 45 %. Статус HER2 был 0, 1+ и 2+ при отсутствии амплификации гена у 66,89, 29,49 и 6,62 % больных соответственно. После проведения НАХТ с включением антрациклинов и таксанов пациенткам выполнено хирургическое лечение (мастэктомия с одномоментной реконструкцией или без нее или радикальная секторальная резекция молочной железы) с оценкой ответа опухоли на НАХТ.

**Результаты.** Полный патоморфологический ответ (pCR) был зарегистрирован у 13,9 % больных, что соответствовало классу RCB-0 и патоморфологической стадии ypT0N0. Факторами-предикторами достижения pCR при люминальном В HER2-негативном раке молочной железы были G3, Ki-67 > 50 %.

**Заключение.** Уровень Ki-67 > 50 %, G3 до начала НАХТ поможет выделить группу пациентов с высокой чувствительностью к химиотерапии и определить группу пациентов, которым нецелесообразно проведение НАХТ при люминальном В HER2-негативном РМЖ.

**Introduction.** The role of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in luminal B HER2-negative breast cancer (BC) is still a matter of debate, since there are no reliable data on the predictors of the effectiveness of drug therapy.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of NACT in patients with luminal B HER2-negative BC and to compare modern systems for assessing the pathological response.

**Materials and Methods.** The aim is to evaluate the tumor response to modern NACT regimens in 158 patients with luminal B, HER2-negative BC in stages II–III. The median age of the patients was 47.5 years (21–75). The primary resectable stages of the disease (cT1–3N0–1) were diagnosed in 82.1% of patients and locally advanced BC (cT1–3N2) in 17.88%. Before the start of NACT, the morphological characteristics of BC were as follows: G1-2 and G3 malignancy was noted in 47% and 38.4% of cases, respectively. The Ki-67 level ranged from 20% to 90%, with a median of 45%. In the absence of gene amplification, the HER2 status was 0, 1+ or 2+ in 66.89%, 29.49% and 6.62% of patients, respectively. Following NACT involving anthracyclines and taxanes, the patients underwent surgery (mastectomy with or without simultaneous reconstruction, or radical sectoral resection of the mammary gland), during which the tumor response to NACT was assessed.

**Results.** A complete pathomorphological response (pCR) was observed in 13.9% of patients, corresponding to RCB class 0 and pathomorphological stage ypT0N0. The predictors of achieving pCR in luminal B HER2-negative BC were G3 and Ki-67 >50%.

**Conclusion.** The level of Ki-67 > 50 %, G3 before the start of NACT will help to identify a group of patients with high sensitivity to chemotherapy. It will also help to determine which patients with luminal B HER2-negative BC should not undergo NACT.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; люминальный В HER2-негативный подтип; факторы-предикторы достижения pCR; остаточная патоморфологическая стадия ypTN; остаточная опухолевая нагрузка по системе RCB

**Для цитирования:** Жильцова Е.К., Криворотко П.В., Ульрих Д.Г., Еналдиева Д.А., Емельянов А.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Амиров Н.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Комяхов А.В., Ерещенко С.С., Николаев К.С., Бондарчук Я.И., Левченко В.Е., Семиглазов В.Ф. Необходимость проведения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с люминальным В HER2-негативным раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 552-557.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2309

**Keywords:** breast cancer; luminal B HER2-negative subtype; prognostic factors for achieving pCR; residual pathological stage ypTN; residual tumor load according to the RCB system

**For Citation:** Elena K. Zhiltsova, Petr V. Krivorotko, Darya G. Ulrich, Diana A. Enaldieva, Alexander S. Emelyanov, Tengiz T. Tabagua, Larisa P. Gigolaeva, Nikolay S. Amirov, Roman S. Pesotsky, Viktoria V. Mortada, Alexander V. Komnyakhov, Sergey S. Yerechshenko, Kirill S. Nikolaev, Yana I. Bondarchuk, Valeriy E. Levchenko, Vladimir F. Semiglazov. The need for neoadjuvant chemotherapy in patients with luminal B HER2-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 552-557.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2309

✉ Контакты: Жильцова Елена Константиновна, ziltsova@yandex.ru

## Введение

Согласно последним статистическим данным по раку, рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему является наиболее распространенным видом рака и второй по частоте причиной смертности от рака у женщин во всем мире. Заболеваемость РМЖ у женщин продолжает ежегодно расти, поэтому становится необходимым более точное индивидуальное лечение [1].

Хотя большинство пациенток с раком молочной железы на ранней стадии получают хирургическое вмешательство в сочетании с послеоперационной адъювантной терапией, увеличивается использование неoadъювантной химиотерапии (НАХТ), которая играет важнейшую роль в лечении рака молочной железы на ранней стадии (РМЖ). Ранее она применялась только при местнораспространенном неоперабельном раке молочной железы, но ее показания были расширены после проведенных в начале 2000-х гг. основных исследований NSABP и теперь включают операбельный рак молочной железы (ОРМЖ). Это способствует не только увеличению частоты выполнения органосохраняющих операций, но также сокращению объема подмышечной хирургии до биопсии сигнальных лимфоузлов при трансформации cN+ в cyN0.

Оценка эффективности НАХТ в процессе лечения (контрольная МГ, УЗИ, маммолимфосцинтиграфия) и детальное исследование опухоли и лимфоузлов после операции позволяют оценить эффективность выбранного режима лечения у каждой пациентки, а в случае выявления резидуальной опухоли — оптимизировать дальнейшее адъювантное лечение [2–5].

Исследования, включенные в анализ, в которых участвовали пациенты со всеми подтипами рака молочной железы, отобранные только исходя из размеров их опухоли и поражения лимфатических узлов, показали значительное улучшение выживаемости в основном у больных с HER2-положительным (HER2+) и трижды негативным (TN) раком молочной железы [6].

Последующие неoadъювантные исследования, предназначенные для таргетной терапии, подтвердили прогностическую роль полного патоморфологического ответа (pCR) при HER2+ и TN ОРМЖ, а НАХТ (плюс таргетная терапия при HER2+ опухолях) стала стандартным методом лечения HER2+ и TN ОРМЖ II–III стадий. Помимо хирургического вмешательства, выявление пациентов с другим долгосрочным прогнозом после НАХТ позволяет адаптировать адъювантную терапию для этих двух подтипов опухолей, особенно после результатов исследований CREATE-X и KATHERINE, которые продемонстрировали пользу от «спасательной» терапии капецитабином и T-DM1 у пациенток с TN- и HER2-положительными опухолями соответственно и остаточным заболеванием после НАХТ [7, 8].

Однако как эта развивающаяся парадигма применима к раннему РМЖ с положительным гормональным рецептором (HR+) и отрицательным HER2 (HER2-)?

В объединенном анализе 12 рандомизированных исследований, которые включали около 12 тыс. пациентов, HR+/HER2 представляли около 22 % всех опухолей. В целом, значительная корреляция с выживаемостью без событий (EFS) была показана в данной популяции (HR = 0,49, 95 % ДИ: 0,33–0,71), однако преимущество было обусловлено, в основном, низкодифференцированными опухолями, которые достигли в два раза более высокого уровня pCR по сравнению с опухолями G1/G2 (16,2 % против 7,5 %) [7]. Те же результаты были также сообщены [8] в анализе семи рандомизированных исследований НАХТ, проведенных Немецкой группой по изучению молочной железы (GBG) и AGO, которые включали > 6000 пациентов, и выделили HR+ опухоли в соответствии с иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием люминальные А и В, которые достигли уровня pCR 8,9 и 15,4 % соответственно. Опять же pCR был прогностическим только в последней группе [9]. Большое исследование ACOSOG Z1701

Alliance включало 701 пациента с T0–T4 с cN+ раком молочной железы независимо от подтипа опухоли. В целом pCR был получен у 27,8 % пациентов в опухолях HER2+ и TN (45,1 и 42 % соответственно) и был связан с улучшенной пятилетней выживаемостью, специфичной для РМЖ, и пятилетней общей выживаемостью (ОВ) [10]. Из 323 пациентов с опухолями HR+/HER2-pCR был получен только у 11,5 %, но он был связан с улучшенной выживаемостью, специфичной для РМЖ (100 против 78,3 %, 95 % ДИ: 70,4–84,3) и ОВ (97,1, 95 % ДИ: 80,9–99,6 против 74,4 %, 95 % ДИ: 66,2–80,9;  $p = 0,033$ ) по сравнению с пациентами с остаточным заболеванием [11]. Интересно, что изменение от cN+ до ypN0 после НАХТ привело к значительно более длительной выживаемости без признаков заболевания (DFS;  $p = 0,004$ ) и тенденции к улучшению общей выживаемости ( $p = 0,055$ ) по сравнению с ypN+ [12]. С другой стороны, несмотря на относительно небольшое количество pCR, пациенты с опухолями HR+/HER2 в целом имели улучшенный долгосрочный результат по сравнению с пациентами с TN и HER2+ОРМЖ с остаточной опухолью. Мы можем предположить, что назначение эндокринной терапии работает как «терапия спасения» при опухолях HR+/HER2. Однако назначение эндокринной терапии не зависит от ответа на НАХТ и резидуальной опухоли, поэтому, в отличие от других подтипов рака, ответ на предоперационную химиотерапию не определяет выбор послеоперационного лечения. Цель исследования — оценка эффективности НАХТ у больных с люминальным В HER2-негативным РМЖ.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 158 пациенток с люминальным В HER2-негативным РМЖ II–III стадий, которые получали комплексное лечение (НАХТ, радикальную операцию, адъювантную эндокринотерапию с лучевой терапией или без нее) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2017 по 2020 г. Все пациентки имели морфологически подтвержденный люминальный В HER2-негативный подтип опухоли (РМЖ с положительной экспрессией рецепторов эстрогенов (ЭР) и отсутствием гиперэкспрессии HER2 в сочетании с уровнем Ki-67 > 20 %). В биопсийном материале до начала НАХТ были определены следующие факторы: гистологический подтип опухоли, степень ее злокачественности, статус ЭР, рецепторов прогестерона ПР, HER2, индекс пролиферативной активности Ki-67.

Была проанализирована частота достижения pCR в первичной опухоли, оценены остаточная опухоль по системе RCB и морфологическая стадия по системе ypTN, а также сопоставлены системы оценок патоморфологического ответа. Проанализированы факторы, коррелирующие с достижением pCR при люминальном В HER2-негативном раке, кордантность степени злокачественности опухоли G и уровня Ki-67.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова.

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 %-ные доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера — Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Характеристика включенных в исследование: возраст пациенток составил от 21 до 72 лет (медиана возраста —  $47,65 \pm 11,23$  года); пациентки перменопаузального возраста (21–50 лет)  $N = 95$ –62,9 %, постменопаузальные пациентки  $N = 36$ –37,1 %. Первично операбельные стадии заболевания (cT1–3N0–1) были диагностированы у 124 человек — 82,1 % метастораспространенные стадии cT1–3N2 у 27 — 17,88 %. Степень злокачественности опухоли соответствовала G1–2 и G3 в 47,01 и 38,41 % случаев соответственно. У 21,9 % случаев G определен не был. Уровень экспрессии ЭР был низким (1–10 %,) в семи (4,64 %) случаях; у 95,36 % больных уровень экспрессии ЭР составил > 10 %. У всех пациенток в исследовании был HER2-негативный статус: HER2-0 — у

66,89 %, HER2 1+ — в 26,49 % случаев и HER2 2+ при отсутствии амплификации гена HER2 был установлен у 6,62 % пациенток. Уровень Ki-67 в опухолях составил от 20 до 90 %, медиана уровня — Ki-67 — 45 %; следует отметить, что 57,7 % случаев уровень Ki-67 был < 51 %, Ki-67  $\geq$  51 — 40,8 % случаев.

Пациентки получали НАХТ, использовались три режима лечения:

Шесть циклов АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) — у 40 (25,3 %) женщин.

Четыре цикла АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) с переключением на 12 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> — у 94 (59,5 %) женщин;

12 циклов паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> — у 24 (15,2 %) у женщин.

Завершили химиотерапию 41,1 %, количество пациенток, по каким-либо причинам получивших не все циклы НАХТ, составило 58,9 %. Полный патоморфологический ответ (pCR) на лечение имели 22 (13,9 %) из 158 больных, что соответствовало классу RCB-0 и патоморфологической стадии ypT0N0. После окончания НАХТ всем больным было выполнено оперативное вмешательство (мастэктомия без или с первичной реконструкцией — 95 (60,1 %), органосохраняющие операции — 63 (39,9 %). Регионарное лечение включало биопсию сигнального лимфоузла (ЛУ) в 59 (37,3 %) случаях и аксиллярную лимфодиссекцию в 99 (66,7 %). Адювантную гормонотерапию получили все пациентки. Пременопаузальным молодым (возраст от 21–48 лет) пациенткам (N = 22, 14,5 %), у которых сохранилась менструальная функция на фоне НАХТ, была назначена гормонотерапия ингибиторами ароматазы в сочетании с агонистами гонадотропин-релизинг-гормона (аГнРГ). Тамоксифен был назначен в 49 % случаев, ингибиторы ароматазы — в 30,46 % случаев, 6,04 % — свитч-терапия (2 года тамоксифен с переходом на 3 года ингибиторов ароматазы).

*Факторы-предикторы достижения pCR при люминальном В HER2-негативном РМЖ*

Оценена предикторная роль клинических и морфологических факторов для достижения pCR в первичной опухоли и регионарных ЛУ при люминальном В HER2-негативном РМЖ. Не было отмечено влияния ни одного из клинических факторов на частоту достижения pCR, включая возраст больной, менструальный статус, размер опухоли, статус ЛУ и режим НАХТ, а также получили ли пациентки в полном объеме химиотерапию или она была прервана по каким-либо причинам (p > 0.5) (табл. 1).

**Таблица 1. Режимы неoadъювантной химиотерапии**

Режим НАХТ	RCB — pCR	p
АС, N = 40	6 (15 %)	p > 0,5
АС/паклитаксел, N = 94	12 (12,7 %)	
Паклитаксел, N = 24	4 (20,83 %)	
Завершенная НАХТ, N = 65	12 (18,46 %)	p = 0,2
Незавершенная НАХТ, N = 93	10 (10,7 %)	

**Table 1. Neoadjuvant chemotherapy regimens**

Regimens NACT	RCB — pCR	p
АС, N = 40	6 (15 %)	p > 0.5
АС/paclitaxel, N = 94	12 (12.7 %)	
Paclitaxel, N = 24	4 (20.83 %)	
Completed NACT N = 65 (41.06)	12 (18.46 %)	p = 0.2
Unfinished NACT N = 93 (58.94 %)	10 (10.7 %)	

Значимыми факторами-предикторами достижения pCR оказались только морфологические характеристики опухоли, такие как степень ее злокачественности, уровень Ki-67 (табл. 2). В наше исследование включались только больные с уровнем Ki-67 > 20 %. Достижение pCR и ypT0 достоверно значимо выше при Ki67 > 50 %, что совпадает с данными других клинических исследований [5, 12].

**Таблица 2. Морфологические характеристики опухоли**

Морфологические характеристики опухоли	pCR	p
G1–2, N = 71 G3, N = 58	1 (1,41 %) 13 (22,4 %)	p = 0,002
Ki67, 20–50 %, N = 99 Ki67, 51–90 %, N = 52	4 (4,04) 13 (25 %)	P = 0,001

**Table 2. Morphological characteristics of the tumor**

Morphological characteristics of the tumor	pCR	p
G1–2, N = 71 G3, N = 58	1 (1.41 %) 13 (22.4 %)	p = 0.002
Ki67, 20–50 %, N = 99 Ki67, 51–90 %, N = 52	4 (4.04 %) 13 (25 %)	p = 0.001

Уровень экспрессии HER2 не оказался значимым фактором в достижении полного патоморфологического ответа (табл. 3).

Рецидив заболевания был зарегистрирован у 35 (23,18 %) пациентов, из них у 5 — RCB-pRC, RCB1–2 — у 12.

Таблица 3. Морфологические характеристики опухоли

Морфологические характеристики опухоли	ypT0		pCR	
	N (%)	p	N (%)	p
HER2-0, N = 101	13 (12,8 %)	p = 0,2	10 (9,9 %)	p = 0,2
HER2-1+, HER2-2+ N = 50	8 (16 %)		7 (14 %)	

Table 3. Morphological characteristics of the tumor

Morphological characteristics of the tumor	ypT0		pCR	
	N (%)	p	N (%)	p
HER2-0, N = 101	13 (12,8 %)	p = 0.2	10 (9,9 %)	p = 0.2
HER2-1+, HER2-2+, N = 50	8 (16 %)		7 (14 %)	

### Обсуждение

Какие пациенты должны быть кандидатами на НАХТ и почему?

Результаты нашего исследования по оценке эффективности НАХТ у больных с люминальным В HER2-негативным РМЖ в рутинной практике весьма схожи с результатами метаанализа [12]. Интересной и важной находкой оказалось отсутствие влияния завершенности химиотерапии, а также схем НАХТ для достижения полного патоморфологического ответа. Степень злокачественности опухоли, соответствующая G3, в 58 случаях (41,73 %) коррелирует с высоким индексом пролиферации Ki-67  $\geq 50$  %. Анализ пациенток с люминальным В HER2-негативным РМЖ позволил достаточно четко сформулировать факторы-предикторы ответа на НАХТ: степень злокачественности G3 — частота достижения pCR 22,4 %, и уровень Ki67  $\geq 50$  % — частота достижения pCR 25 %.

### Заключение

НАХТ имеет преимущества в уменьшении первичной опухоли, в возможности чаще выполнять органосохраняющие операции и в мониторинге ответа на химиотерапию, однако есть и недостатки в виде задержки хирургического лечения, индукции резистентности к химиотерапии и увеличения риска прогрессирования заболевания. Поэтому использование НАХТ является спорным для некоторых типов опухолей, не чувствительных к химиотерапии.

#### 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. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

#### 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). All included patients received therapy in routine clinical practice after providing informed consent for the therapy. No personal patient data were used in the study.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

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. 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 substantially to the conception of the work, the acquisition and analysis of data, and the drafting and editing of the article. They also contributed to the revision and final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахнозовой, М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024. [Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin. V.V. Starinskii. A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia. 2024 (in Rus)].
2. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L., et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage II-IIIa breast cancer. *Ann Oncol.* 1994; 5; 591-595. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058929.
3. Артемьева А.С., Амиров Н., Криворотько П.В., et al. Патоморфологическая оценка операционного материала у пациенток с диагнозом рак молочной железы после неoadъювант-

- ной терапии. Учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2023; 48. [Artemyeva A.S., Amirov N., Krivorotko P.V., et al. Pathomorphologic evaluation of surgical material in patients diagnosed with breast cancer after neoadjuvant therapy. Manual for doctors and students in the system of higher and additional professional education. St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2023; 48 (in Rus)].
4. Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В., et al. Клинико-морфологические аспекты эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021; 17(4): 37-48.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-38-47. [Morozov D.A., Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., et al. Clinical and morphological aspects of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with aggressive luminal HER2-negative breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2021; 17(4): 38-47.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-38-47 (In Rus)].
  5. Занозина Е.А., Болотина Л.В., Рассказова Е.А., et al. Неoadъювантная химиотерапия и полный патоморфологический ответ при гормон-положительном HER2-отрицательном раке молочной железы: влияние экспрессии рецепторов прогестерона, гистологической степени злокачественности и уровня Ki-67. *MD-Onco*. 2024; 4(4): 41-46.-DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-4-41-46. [Zanozina E.A., Bolotina L.V., Rasskazova E.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response in hormone-positive HER2-negative breast cancer: influence of progesterone receptor expression, tumor grade and Ki-67. *MD-Onco*. 2024; 4(4): 41-46.-DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-4-41-46 (In Rus)].
  6. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938): 164-72.-DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
  7. Bonnefoi H., Litière S., Piccart M., et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and twostep approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*. 2014; 25(6): 1128-36.-DOI: 10.1093/annonc/mdu118.
  8. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2147-2159.-DOI: 10.1056/NEJMoa1612645.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28564564>.
  9. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15): 1796-1804.-DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508812>.
  10. Boughey J.C., McCall L.M., Ballman K.V., et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg*. 2014; 260(4): 608-614; discussion 614-606.-DOI: 10.1097/SLA.0000000000000924.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203877>.
  11. Boughey J.C., Ballman K.V., McCall L.M., et al. Tumor biology and response to chemotherapy impact breast cancer-specific survival in node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: long-term follow-up from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2017; 266(4): 667-676.-DOI: 10.1097/SLA.0000000000002373.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657941>.
  12. Torrisi R., Marrazzo E., Agostinetto E., et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: When, why and what? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 160: 103280.-DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103280.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33667658>.

Поступила в редакцию / Received / 06.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

#### Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID: 0000-0002-2029-4582; eLibrary SPIN: 3045-1704.  
 Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: 000-0002-4898-9159; Scopus Author ID: 36600762900; eLibrary SPIN: 2448-7506.  
 Дарья Глебовна Ульрих / Darya G. Ulrich / ORCID ID: 0000-0002-1346-933X; eLibrary SPIN: 8231-5996.  
 Диана Артуровна Еналдиева / Diana A. Enaldieva / ORCID ID: 0000-0002-2773-3111; eLibrary SPIN: 2372-3622.  
 Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: 0000-0002-0528-9937.  
 Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: 0000-0003-1471-9473.  
 Лариса Павловна Гиголаева / Larisa P. Gigolaeva / ORCID ID: 0000-0001-7654-4336; eLibrary SPIN: 3521-7448.  
 Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: 0000-0002-2421-3284; eLibrary SPIN: 7793-4290; Scopus Author ID: 1172114.  
 Роман Сергеевич Песоский / Roman S. Pesotsky / ORCID ID: 0000-0002-2573-2211.  
 Виктория Владимировна Мортада / Viktoria V. Mortada / ORCID ID: 0000-0002-1982-5710.  
 Александр Валерьевич Комяхов / Alexander V. Komyakhov / ORCID ID: 0000-0002-6598-1669.  
 Сергей Сергеевич Ерещенко / Sergey S. Yerechshenko / ORCID ID: 0000-0002-5090-7001.  
 Кирилл Станиславович Николаев / Kirill S. Nikolaev / ORCID ID: 0000-0003-3377-6369; eLibrary SPIN: 5627-6696.  
 Яна Игоревна Бондарчук / Yana I. Bondarchuk / ORCID ID: 0000-0002-6442-0106; eLibrary SPIN: 9546-3222.  
 Валерий Евгеньевич Левченко / Valeriy E. Levchenko / ORCID ID: 0009-0003-6597-376X.  
 Владимир Федорович Семглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: 0000-0003-0077-9619; Scopus Author ID: 18838622600; eLibrary SPIN: 3874-9539.





© Е.И. Коваленко<sup>1</sup>, Т.А. Титова<sup>1</sup>, Я.А. Жуликов<sup>1</sup>, В.А. Федько<sup>1</sup>,  
М.В. Хорошилов<sup>1</sup>, А.В. Петровский<sup>1,4</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1,2,3</sup>

## Эффективность неoadъювантной гормонотерапии в сравнении с химиотерапией при РЭ+HER2-негативном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе: предварительные результаты одноцентрового когортного исследования

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Elena I. Kovalenko<sup>1</sup>, Tatiana A. Titova<sup>1</sup>, Yaroslav A. Zhulikov<sup>1</sup>, Vladimir A. Fedko<sup>1</sup>,  
Maxim V. Khoroshilov<sup>1</sup>, Alexander V. Petrovskiy<sup>1,4</sup>, Elena V. Artamonova<sup>1,2,3</sup>

## Efficacy of Neoadjuvant Endocrine Therapy Compared to Chemotherapy in ER+HER2-Negative Breast Cancer in Postmenopausal Patients: Preliminary Results of a Single-Center Matched-Cohort Study

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Выбор тактики лечения пациенток с эстроген-рецептор-позитивным, HER2-негативным раком молочной железы (РЭ+HER2-РМЖ) представляет сложную терапевтическую задачу. Ранее проведенные исследования показали сопоставимые результаты неoadъювантной гормонотерапии (НАГТ) и комбинированной химиотерапии (ХТ) по частоте органосохранных операций (ОСО) и частоте объективных ответов (ЧОО), но прямых сравнений современной антрациклин-таксан-содержащей неoadъювантной химиотерапии (А-Т НАХТ) и НАГТ по RCB (индекса остаточной опухолевой нагрузки) не проводилось. Роль НАГТ в деэскалации ХТ также остается неясной.

**Цель.** Сравнительная оценка частоты полного патоморфологического ответа (pCR), а также RCB 0+1 и axillary pCR при НАГТ ингибиторами ароматазы (ИА) по сравнению с А-Т НАХТ при РМЖ II–III стадий у пациенток в постменопаузе. RCB 0+1 в качестве конечной точки был выбран из-за сопоставимых долгосрочных результатов при РЭ+HER2-РМЖ по данным метаанализа.

**Материалы и методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование были включены пациентки с РЭ+HER2-РМЖ II–III стадий, которым проводилась НАГТ или НАХТ в одном центре с августа 2018 по ноябрь 2023 г.

**Результаты.** В исследование было включено 206 пациенток: 96 получали НАГТ ИА, 110 — А-Т НАХТ. По-

**Introduction.** Selecting a treatment strategy for patients with Estrogen-Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer (ER+HER2-BC) is a complex therapeutic challenge. Previous studies have shown that the outcomes of neoadjuvant endocrine therapy (NET) and combined chemotherapy (CT) are comparable in terms of breast-conserving surgery rates and clinical response. However, no direct comparisons have been conducted between modern anthracycline-taxane chemotherapy (A-T NACT) and NET with regard to RCB (Residual Cancer Burden). The role of NET in de-escalating chemotherapy also remains unclear.

**Aim.** A comparative assessment of the frequency of pathological Complete Response (pCR), RCB 0+1, and axillary pCR during NET compared to A-T NACT in stage II–III BC in postmenopausal patients. RCB 0+1 was chosen as an endpoint due to comparable long-term outcomes in ER+HER2-BC based on meta-analysis data.

**Materials and Methods.** A retrospective single-center study included patients with stage II–III ER+HER2-BC who underwent NET or NACT at a single center between August 2018 and November 2023.

**Results.** A total of 206 patients were included in the study: 96 received NET with AI, and 110 underwent A-T NACT.

сле псевдорандомизации в окончательный анализ вошли по 69 пациентов из каждой группы. Большинство (94,2–91,3 %) имели III стадию, медиана возраста составила 64,6–58,2 года, медиана ki67 — 34,2–39,5 %. Частота pCR: 1,4 % при НАГТ против 10,1 % при НАХТ ( $p = 0,06$ ), RCB 0+1 — 4,3 % против 20,2 % ( $p = 0,008$ ), *axillary clearance* — 3,5 % против 27,6 % ( $p < 0,001$ ). После операции 53,6 % пациентов НАГТ получили АХТ, 46,3 % — нет. Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 92,8 против 87,0 % ( $p = 0,6$ ).

**Выводы.** Предварительные результаты исследования показывают, что НАГТ демонстрирует значительно более низкую частоту RCB 0+1 и *axillary clearance* по сравнению с А-Т НАХТ. Однако это не привело к различиям в показателях БСВ (бессобытийной выживаемости), что, вероятно, обусловлено проведением адъювантной химиотерапии (АХТ), назначенной 53,6 % пациентов, и небольшим периодом наблюдения. НАГТ позволила избежать ХТ у 46,3 % пациентов или деэскалировать ее у 23,2 %.

**Ключевые слова:** местнораспространенный люминальный HER2-негативный рак молочной железы; неoadъювантная гормонотерапия; неoadъювантная химиотерапия

**Для цитирования:** Коваленко Е.И., Титова Т.А., Жуликов Я.А., Федько В.А., Хорошилов М.В., Петровский А.В., Артамонова Е.В. Эффективность неoadъювантной гормонотерапии в сравнении с химиотерапией при РЭ+HER2-негативном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе: предварительные результаты одноцентрового когортного исследования. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 558–566. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2304

✉ Контакты: Федько Владимир Александрович, v.a.fedko@yandex.ru

## Введение

Наиболее распространенным подтипом рака молочной железы (РМЖ) является эстроген-рецептор-позитивный, HER2-негативный (РЭ+HER2-) рак, на долю которого приходится 65–75 % случаев [1–3].

Лечение местнораспространенного РЭ+HER2-РМЖ основано на мультимодальной стратегии, включающей химиотерапию (ХТ), гормонотерапию (ГТ), хирургическое вмешательство и лучевую терапию. У пациенток в постменопаузе с местнораспространенным РМЖ применяются неoadъювантная ХТ (НАХТ) и ГТ (НАГТ), однако критерии выбора вида лекарственного лечения пока не разработаны. НАХТ предпочтительна при агрессивных опухолях (G3, высокий Ki67, низкая экспрессия РЭ и РП), тогда как НАГТ в реальной клинической практике чаще назначается пожилым пациенткам или при сопутствующих патологиях. Такой подход позволяет либо полностью избежать применения ХТ (при выраженном ответе на НАГТ), либо существенно снизить ее объем до 6 или даже 4 курсов, что способствует уменьшению токсичности лечения и, как следствие, лучшему качеству жизни.

Индекс остаточной опухолевой нагрузки (*residual cancer burden*, RCB) является ключевым методом оценки эффективности неoadъювантной терапии. Объединенный анализ данных 11 955 пациентов из 12 исследований по НАХТ

After pseudo-randomization, 69 patients from each group were included in the final analysis. The majority (94.2–91.3 %) had stage III disease. The median age was 64.6–58.2 years, and the median Ki67 was 34.2–39.5 %. The pCR rate was 1.4 % in the NET group vs 10.1 % in the NACT group ( $p = 0.06$ ), RCB 0+1 was 4.3 vs 20.2 % ( $p = 0.008$ ), and axillary clearance was 3.5 vs 27.6 % ( $p < 0.001$ ). After surgery, 53.6 % of NET patients received adjuvant chemotherapy (ACT), while 46.3 % did not. The three-year Event-Free Survival (EFS) was 92.8 vs 87.0 % ( $p = 0.6$ ).

**Conclusion.** Our preliminary results suggest that NET has a significantly lower rate of RCB 0+1 and axillary clearance than A-T NACT. However, it does not translate into differences in EFS so far, probably due to adjuvant CT, which was administered to 53.6 % of patients. NET allowed to avoid CT in 46.3 % of patients or de-escalate it (to 6 or 4xTC) in 23.2 %.

**Keywords:** locally advanced luminal HER2-negative breast cancer; endocrine; neoadjuvant chemotherapy

**For Citation:** Elena I. Kovalenko, Tatiana A. Titova, Yaroslav A. Zhulikov, Vladimir A. Fedko, Maxim V. Khoroshilov, Alexander V. Petrovskiy, Elena V. Artamonova. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared to chemotherapy in ER+HER2-negative breast cancer in postmenopausal patients: preliminary results of a single-center matched-cohort study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 558–566. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2304

продемонстрировал, что полный патоморфологический ответ на НАХТ (pCR, ypT0ypN0 или ypT0/is ypN0) ассоциируется с улучшением как бессобытийной (БСВ), так и общей выживаемости (ОВ) при всех подтипах РМЖ. Частота pCR при РЭ+HER2-РМЖ остается низкой (7,5 % при G1 и до 16,2 % при G3), однако недостижение pCR в меньшей степени сказывается на прогнозе, чем при более агрессивных подтипах [4]. Это связано не только с особенностями течения болезни, проводимой адъювантной гормонотерапией, но и с тем, что неполный патоморфологический ответ, соответствующий классу RCB I, при РЭ+HER2-РМЖ характеризуется удовлетворительным прогнозом, сопоставимым с pCR (RCB 0). По данным крупного метаанализа, пятилетняя БСВ составляет 93 и 90 % при RCB 0 и I соответственно, тогда как при RCB II и III она ниже (76 и 53 %) [5]. Следовательно, при оценке эффективности неoadъювантной терапии целесообразно учитывать не только категорию RCB 0, но и комбинированный показатель RCB 0+I.

Достижение pCR в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) (*axillary clearance* или *axillary pCR*) также ассоциировано с улучшением долгосрочных результатов. Согласно исследованию Mougalian S.S. et al. (2016), десятилетняя ОВ при *axillary pCR* составила 84 против 57 % при наличии остаточной опухоли в ЛУ ( $P < 0,001$ ). Десятилетняя БРВ также была

выше: 79 против 50 % ( $P < 0,001$ ). Поданализ показал, что *axillary* pCR имеет значительное влияние на десятилетнюю ОВ, даже при наличии остаточной опухоли в молочной железе [6].

В большинстве ранее проведенных исследований, направленных на сравнение НАХТ и НАГТ, оценивались преимущественно частота объективных ответов (ЧОО) и частота выполнения органосохранных операций (ОСО), но не показатели выживаемости и патоморфологический ответ как в первичной опухоли, так и в региональных ЛУ. Кроме того, схемы ХТ, применявшиеся в некоторых работах, не соответствуют современным стандартам лечения, а сами исследования — небольшие по объему, что ограничивает их клиническую значимость (табл. 1) [7–9].

Метаанализ Spring L. et al. (2016), включивший данные 20 исследований с 3490 пациентками с РЭ (эстроген-рецептор-позитивным) РМЖ, показал сопоставимую эффективность НАГТ и НАХТ по клиническому ( $p = 0,85$ ) и радиологическому ( $p = 0,12$ ) ответам, а также частоте ОСО ( $p = 0,07$ ). При этом НАХТ ассоциировалась с большей токсичностью, что подчеркивает несомненное преимущество НАГТ в плане переносимости лечения [10].

Несмотря на то, что RCB является независимым прогностическим фактором при всех

подтипах РМЖ, на данный момент не опубликовано исследований, проводящих прямое сравнение эффективности по системе RCB и частоте *axillary clearance* при НАХТ и НАГТ у пациенток в постменопаузе с люминальным HER2-негативным РМЖ. Кроме того, режимы НАХТ, используемые в ранее проведенных исследованиях, не соответствуют нынешним стандартам.

Цель. Сравнение частоты достижения pCR (RCB 0) и RCB 0+1, а также *axillary clearance* (*axillary pCR*) при проведении антрациклин-таксан-содержащей НАХТ и НАГТ ингибиторами ароматазы у пациенток в постменопаузе с РМЖ II–III стадиями.

### Дизайн исследования

Данная работа представляет собой ретроспективный анализ с использованием метода сопоставления характеристик (*propensity score matching*, PSM) для сравнения двух когорт пациенток, получавших НАГТ и НАХТ. В качестве первичных конечных точек рассматривались частота достижения pCR (RCB 0), RCB 0+1, а также *axillary clearance* (*axillary pCR*), определяемый как полная элиминация метастатического поражения в исходно пораженных регионарных лимфатических узлах. Вторичной конечной точкой была выбрана БСВ, определяемая как

Таблица 1. Клинические исследования по сравнению НАХТ и НАГТ

Исследование	Исследуемая популяция	Количество пациентов, абс. число	Режимы лечения	Результаты
Семиглазов В.Ф. и соавт.	РЭ+РМЖ (T2N 1–2, T3N 0–1, T4N 0M0), постменопауза	НАГТ: 121 НАХТ: 118	НАГТ (анастрозол/экземестан), 3 мес. vs НАХТ (доксорубин 60 мг/м, паклитаксел 200 мг/м), 4 курса	Частота ОСО: 33 vs 23,9 %, $p = 0,058$ десятилетняя ОВ: 72,8 против 53,9 %, $p = 0,062$
GEICAM/2006–03	РЭ+РМЖ, пременопауза, постменопауза	НАГТ: 47 НАХТ: 48	НАГТ (экземестан ± гозерелин), 3 мес vs (АС 4 курса, доцетаксел 4 курса)	ЧОО: 48 vs 66 %, $p = 0,08$
NEOCENT	РЭ+РМЖ, постменопауза	НАГТ: 22 НАХТ: 22	НАГТ (летрозол), 18–23 недели vs НАХТ (FEC), 6 циклов	ЧОО (общий + частичный): 12/22 (95 % ДИ 32,2–75,6) vs 13/22 (95 % ДИ 36,4–79,3)

Table 1. Clinical Studies Comparing NET and NCT

Study	Study Population	Number of Patients, Abs.	Treatment Regimens	Results
Semiglazov V.F., et al.	ER+ BC (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0), postmenopause	NET: 121 NCT: 118	NET (Anastrozole/Exemestane), 3 months vs NCT (Doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> , Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> ), 4 cycles	Breast-conserving surgery rate: 33 vs 23.9 %, $p = 0.058$ ; 10-year OS: 72.8 vs 53.9 %, $p = 0.062$
GEICAM/2006–03	ER+ BC, premenopause, postmenopause	NET: 47 NCT: 48	NET (Exemestane ± Goserelin), 3 months vs NCT (AC 4 cycles, Docetaxel 4 cycles)	Objective Response Rate (ORR): 48 % vs 66 %, $p = 0.08$
NEOCENT	ER+BC, postmenopause	NET: 22 NCT: 22	NET (Letrozole), 18–23 weeks vs NCT (FEC), 6 cycles	ORR (complete + partial): 12/22 (95 % CI: 32.2–75.6) vs 13/22 (95 % CI: 36.4–79.3)

временной интервал от начала неоадьювантной терапии до наступления одного из следующих событий: недостижение операбельности, локальное прогрессирование, в том числе препятствующее хирургическому лечению, локорегионарное прогрессирование, отдаленный рецидив, другие злокачественные опухоли, в том числе контралатеральный РМЖ, смерть от любой причины.

### Материалы и методы

В исследование были включены 206 женщин в постменопаузе с РЭ+HER2-раком молочной железы (РМЖ) II–III стадий, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2017 по ноябрь 2022 г. Все пациентки имели удовлетворительное общее состояние, с функциональным статусом по шкале ECOG 0–1.

Перед началом лечения всем пациенткам были выполнены маммография, УЗИ молочных желез и регионарных лимфатических узлов, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез по показаниям. Повторное обследование проводилось после первого блока НАХТ или каждые 2 мес. в случае НАГТ, а также перед хирургическим вмешательством.

При подозрении на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). При планировании ОСО осуществлялась установка рентген-позитивной метки в опухоль.

Во всех случаях диагноз был морфологически и иммуногистохимически (ИГХ) верифицирован. Гистологические блоки были получены посредством трепан-биопсии опухоли и/или регионарных лимфоузлов. В исследование включены пациентки с уровнем РЭ  $\geq 10$  %. Статус рецепторов HER2/*neu* оценивался только в инвазивном компоненте опухоли с помощью ИГХ; отрицательной считалась реакция 0, 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена HER2 по данным флуоресцентной гибридизации *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). Люминальный А-подтип определен как положительные РЭ ( $\geq 10$  %), экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР)  $\geq 20$  %, HER2/*neu*-, *ki67*  $\leq 20$  %, люминальный В — как положительные РЭ  $\geq 10$  %, HER2/*neu*-, ПР  $< 20$  % или *ki67*  $> 20$  %.

Антрациклин-таксан-содержащая (А-Т) НАХТ включала 4 курса АС (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 нед. (АС q3w) или в дозо-уплотненном режиме (ddAC q2w) — 1 раз в 2 недели с профилактическим введением Г-КСФ; далее 4 курса доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. или 12 курсов паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно. При проведении НАГТ

использовались ингибиторы ароматазы (ИА) в режиме: летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг внутрь ежедневно в течение 6–8 мес. или до достижения максимального эффекта.

Хирургическое лечение проводилось не позднее 6 нед. после завершения неоадьювантной терапии. Объем операции зависел от исходной стадии заболевания, достигнутого клинического эффекта и предпочтений пациенток. Эффективность проведенной терапии оценивалась по системе RCB.

Всем пациенткам постнеоадьювантно была рекомендована гормонотерапия. Адьювантная химиотерапия (АХТ) была показана в зависимости от стадии заболевания и эффекта проведенной НАГТ. Лучевую терапию назначали в соответствии с клиническими рекомендациями.

При отрицательной динамике на фоне НАГТ при операбельном процессе выполнялась операция с последующей АХТ, при неоперабельном — НАХТ. При отрицательной динамике на фоне 1-го блока НАХТ и операбельности проводилась операция с адьювантной терапией, при нерезектабельности — 2-й блок НАХТ. При отрицательной динамике на фоне 2-го блока НАХТ операция выполнялась при сохранении операбельности. При прогрессировании и неоперабельности — лучевая терапия на фоне гормонотерапии. При распаде опухоли проводилась санационная мастэктомия, а при системном прогрессировании локальное лечение не назначалось.

*Статистический анализ* данных исследования проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics версии 28. Количественные переменные проверялись на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Для оценки достоверности различий между группами применялся точный критерий Фишера, при этом различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Анализ выживаемости проводился методом Каплана — Майера с расчетом кривых выживаемости, а различия между группами оценивались с использованием логрангового теста.

### Результаты

В исследование было включено 206 пациенток, 96 из которых получали НАГТ ИА, а 110 — А-Т НАХТ. После проведения анализа с использованием метода псевдорандомизации для корректировки систематической ошибки отбора в окончательный анализ были включены по 69 пациенток из каждой группы лечения (табл. 2). Это обеспечило сопоставимость групп и минимизировало влияние дополнительных факторов, способных повлиять на результаты исследования.

Таблица 2. Сбалансированные характеристики пациенток

Характеристика	НАГТ, n = 69	НАХТ, n = 69
Возраст, среднее	64,6 года	58,2 года
Распределение по стадиям, n (%)		
II стадия	4 (5,8)	6 (8,7)
III стадия	65 (94,2)	63 (91,3)
T, n (%)		
T 1–3	12 (17,4)	26 (37,7)
T4	57 (82,6)	43 (62,3)
N+, n (%)		
N0–1	39 (56,5)	31 (44,9)
N2–3	30 (43,5)	38 (55,1)
Гистологический подтип, n (%)		
Инвазивная протоковая карцинома	61 (88,4)	55 (79,7)
Инвазивная дольковая карцинома	7 (10,1)	10 (14,5)
Прочие	1 (1,4)	4 (5,8)
Степень злокачественности, n (%)		
1–2	64 (92,8)	60 (87,0)
3	5 (7,2)	9 (13,0)
Молекулярно-биологический подтип, n (%)		
Люминальный A	13 (18,8)	11 (15,9)
Люминальный B	56 (81,2)	58 (84,1)
Рецепторы прогестерона, n (%)		
≥ 20 %	51 (73,9)	50 (72,5)
< 20 %	18 (26,1)	19 (27,5)
Индекс пролиферативной активности ki67, n (%)		
> 40 %	21 (30,4)	30 (43,5)
≤ 40 %	48 (69,6)	39 (56,5)
Медиана, %	34,2	39,5

Table 2. Balanced characteristics of the patients

Characteristic	NET, n = 69	NCT, n = 69
Age, median, yrs	64.6	58.2
Stage, n (%)		
II stage	4 (5.8)	6 (8.7)
III stage	65 (94.2)	63 (91.3)
T, n (%)		
T1–3	12 (17.4)	26 (37.7)
T4	57 (82.6)	43 (62.3)
N+, n (%)		
N0–1	39 (56.5)	31 (44.9)
N2–3	30 (43.5)	38 (55.1)
Histological subtype, n (%)		
Invasive ductal carcinoma	61 (88.4)	55 (79.7)
Invasive lobular carcinoma	7 (10.1)	10 (14.5)
Other	1 (1.4)	4 (5.8)
Grade, n (%)		
1–2	64 (92.8)	60 (87.0)
3	5 (7.2)	9 (13.0)
Molecular subtype, n (%)		
Luminal A	13 (18.8)	11 (15.9)
Luminal B	56 (81.2)	58 (84.1)
Progesterone receptors, n (%)		
≥ 20 %	51 (73.9)	50 (72.5)
< 20 %	18 (26.1)	19 (27.5)
Proliferative activity index Ki67, n (%)		
> 40 %	21 (30.4)	30 (43.5)
≤ 40 %	48 (69.6)	39 (56.5)
Median, %	34.2	39.5

Средний возраст в группах НАГТ и НАХТ составил 64,6 и 58,2 года соответственно. На момент установления диагноза распределение пациенток по стадиям заболевания было следующим: наибольшее количество случаев приходилось на III стадию, которая была зарегистрирована в 94,2 % ( $n = 65$ ) и 91,3 % ( $n = 63$ ) в группах НАГТ и НАХТ соответственно, что в целом отражает стратегию назначения неоадъювантной терапии при РЭ+HER2-PMЖ. Вторая стадия имела место в 5,8 % случаев ( $n = 4$ ) в группе, получавшей НАГТ, и в 8,7 % случаев ( $n = 6$ ) в группе, получавшей НАХТ.

Распределение по молекулярно-биологическим подтипам показало следующее: среди пациенток, получавших НАГТ, люминальный В подтип имел место у их наибольшего количества — 81,2 % ( $n = 56$ ), на люминальный А приходилось 18,8 % ( $n = 13$ ) случаев. В группе пациенток, получавших НАХТ, ситуация была схожей: люминальный В-подтип выявлен у 84,1 % ( $n = 58$ ) пациенток, в то время как люминальный А — в 15,9 % ( $n = 11$ ) наблюдений. Медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 составила 34,2 % в группе НАГТ и 39,5 % в группе НАХТ.

Резектабельность процесса не была достигнута у 2,9 % ( $n = 2$ ) пациенток в каждой из групп ( $p = 0,99$ ), всем остальным проведено хирургическое лечение с последующей оценкой по системе RCB (табл. 3, рис. 1). В группе, получавшей НАГТ, pCR был достигнут только в 1,4 % ( $n = 1$ ) случаев, в то время как в группе, получавшей НАХТ, он имел место в 10,1 % ( $n = 7$ ) наблюдений. Однако различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,06$ ). В то же время были отмечены достоверные различия в частоте RCB 0+1: в группе НАГТ она составила 4,3 % ( $n = 3$ ) против 20,2 % ( $n = 14$ ) случаев в группе НАХТ ( $p = 0,008$ ). *Axillary clearance* отмечен в 3,5 % ( $n = 2$ ) в группе НАГТ против 27,6 % ( $n = 16$ ) в группе НАХТ, различия достоверны ( $p < 0,001$ ).

После хирургического лечения 53,6 % ( $n = 37$ ) пациенткам из группы, получавшей НАГТ, была проведена АХТ: 37,8 % ( $n = 14$ ) получили антрациклины и таксаны, 18,9 % ( $n = 7$ ) — 6 циклов доцетаксела/циклофосфамида (ТС), 24,3 % ( $n = 9$ ) — 4 цикла ТС, 13,5 % ( $n = 5$ ) — прочие режимы. Проведение НАГТ позволило избежать химиотерапии у 46,3 % пациенток или снизить ее интенсивность у 23,2 %, что позволило уменьшить токсичность терапии и, как следствие — негативное влияние на качество жизни.

При медиане наблюдения 37,1 и 39,1 мес. соответственно, трехлетняя БСВ не имела статистически значимых различий и составила 92,8 % в группе НАГТ против 87,0 % в группе НАХТ ( $p = 0,6$ ) (рис. 2).

### Обсуждение

Гетерогенность РЭ+HER2-PMЖ, обуславливающая его различное биологическое течение, отсутствие надежных предикторов чувствительности к ХТ, которые в ряде случаев могут не совпадать с отрицательными или положительными предикторами чувствительности к ГТ, низкая частота полного морфологического ответа на любую неоадъювантную терапию вызывают определенные сложности выбора конечных точек при проведении исследований, в том числе сравнительных, при данном подтипе.

В настоящее время для оценки эффективности НАГТ используется широкий спектр конечных точек (клинический и радиологический ответ, достижение pCR, снижение уровня Ki67 ко 2-й неделе терапии, частота полного ареста клеточного цикла (СССА), индекс PEPI), что существенно осложняет интерпретацию полученных данных и формирование ясного представления о том, какие именно пациенты являются оптимальными кандидатами для проведения НАГТ, а какие — для НАХТ [4, 11–15].

Таблица 3. Эффективность лечения

N (%)	НАГТ, N = 69	НАХТ, N = 69	P
pCR или RCB0	1 (1,4)	7 (10,1)	0,06
RCB 0+I	3 (4,3)	14 (20,2)	0,008
Не достигли резектабельности	2 (2,9)	2 (2,9)	0,99
Axillary pCR	2/57 (3,5)	16/58 (27,6)	0,001

Table 3. Treatment efficacy

N (%)	NET, N = 69	NCT, N = 69	p
pCR or RCB0	1 (1.4)	7 (10.1)	0.06
RCB0 + I	3 (4.3)	14 (20.2)	0.008
Unresectable cases	2 (2.9)	2 (2.9)	0.99
Axillary pCR	2/57 (3.5)	16/58 (27.6)	< 0.001

В данном исследовании впервые проведен сравнительный анализ эффективности современных А-Т режимов НАХТ и НАГТ с использованием ИА у пациенток в постменопаузе с РЭ + HER2-PMЖ в контексте оценки патоморфологического регресса как в первичной опухоли, так и вторично измененных подмышечных ЛУ. Методологическая новизна исследования обусловлена проведением сравнительной оценки эффективности двух видов лечения по системе RCB, а также включением такого показателя в критерии оценки, как *axillary clearance* (*axillary pCR*), что обосновано данными Mougalian S.S. et al. (2016), продемонстрировавшими значимое улучшение десятилетней ОВ при его достижении [6].

Несмотря на то, что система RCB была валидирована исключительно для пациентов, проходивших НАХТ, в данном исследовании в качестве конечной точки для сравнения между двумя группами лечения была выбрана категория RCB 0+1. Кроме того, проанализированы отдаленные результаты, включая такой показатель, как трехлетняя БСВ.

Анализ показателей pCR не продемонстрировал статистически значимого превосходства в когорте пациенток, получавших НАХТ, по сравнению с группой НАГТ — 10,1 и 1,4 % соответственно. В то же время были выявлены статистически значимые различия в достижении RCB 0+1: в группе НАГТ она составила 3 %, в то время как в группе НАХТ — 14 %. Следует отметить, что показатели RCB 0 и 0+1 после НАХТ в нашей работе полностью совпадают с мировыми данными [4, 5]. Частота достижения *axillary pCR* в группе НАХТ также оказалась достоверно выше, чем в группе НАГТ (27,6 против 3,5 %). Эти данные демонстрируют превосходство ХТ в эрадикации регионарных метастазов, что имеет важное клиническое значение, так как достижение *axillary pCR* позволяет рассматривать возможность деэскалации хирургического вмешательства в подмышечной области. Снижение объема хирургии, включая отказ от полной аксиллярной лимфодиссекции, может существенно уменьшить риск развития связанных с этим осложнений. Кроме того, данный факт может служить критерием отбора пациенток с массивным поражением регионарных лимфоузлов (cN2–N3) на проведение именно НАХТ.

Несмотря на значительные различия в частоте достижения RCB 0+1 и *axillary pCR*, трехлетняя БСВ оказалась сопоставимой между группами: 92,8 % в группе НАГТ против 87,0 % в группе НАХТ ( $p = 0,6$ ). Вероятной причиной этого являются как относительно короткий период наблюдения (около 3 лет), так

и тот факт, что 53,6 % пациенток из группы НАГТ получили АХТ, что могло нивелировать различия в долгосрочных результатах лечения. В то же время применение НАГТ позволило избежать химиотерапии у 46,3 % пациенток и снизить ее интенсивность у 23,2 %, что способствовало уменьшению токсичности лечения и снижению негативного влияния терапии на качество жизни.

Определение оптимальной популяции пациенток для проведения НАГТ остается под вопросом. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), НАГТ может быть рассмотрена у пациентов с сопутствующими заболеваниями или при люминальном раке низкого риска, оцененном клинически и/или с использованием геномных тестов.

В нашем исследовании несмотря на то, что люминальный В-подтип имел место у наибольшего числа пациенток — 81,2 %, медиана ki67 составила 34,2 %, а 30 % пациенток имели уровень ki67 > 40 %, всего у 2 (2,9 %) во всей когорте не достигнута операбельность на фоне НАГТ. Кроме того, у 46,3 % пациенток, получивших НАГТ с хорошим ответом, АХТ не была назначена вовсе, а у 23,2 % — деэскалирована до 6 или 4 курсов ТС.

Ограничением нашего исследования является его относительно низкая статистическая мощность (по 69 пациенток в каждой группе лечения после псевдорандомизации) и относительно небольшой период наблюдения. Представленные данные являются предварительными результатами, поскольку набор пациенток для дальнейшего анализа продолжается.

### Заключение

Предварительные результаты проведенного исследования показывают, что частота достижения RCB 0-1 (4,3 %,  $n = 3$  против 20,2 %,  $n = 14$ ;  $p = 0,008$ ), а также *axillary pCR* (3,5 %,  $n = 2$  против 27,6 %,  $n = 16$ ;  $p < 0,001$ ) в группе пациенток, получавших НАГТ ИА, значительно ниже по сравнению с пациентами, которым проводилась НАХТ А-Т. Однако это не привело к различиям в показателях трехлетней БСВ (92,8 % в группе НАГТ против 87,0 % в группе НАХТ;  $p = 0,6$ ), что, вероятно, обусловлено проведением АХТ у части пациентов и небольшим периодом наблюдения. В то же время НАГТ позволила у части пациентов полностью отказаться от ХТ, а у другой — значительно ее деэскалировать без ухудшения трехлетней БСВ, что, несомненно, положительно сказывается на качестве жизни пациенток. Объем неoadъювантной терапии и выбор противоопухолевых препаратов для лечения

люминальных подтипов РМЖ остаются предметом дискуссий и требуют дальнейших исследований для определения оптимальной стратегии лечения.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The work 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 Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### 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 substantial contribution to the preparation of the article, including the conception of the work, the acquisition and analysis of data, the drafting and editing of the manuscript, the revising and the final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work and ensuring the proper investigation and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Park Y.H., Karantza V., Calhoun S.R., et al. Prevalence, treatment patterns, and prognosis of low estrogen receptor-positive (1 % to 10 %) breast cancer: a single institution's experience in Korea. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 189(3): 653-663.-DOI: 10.1007/s10549-021-06309-1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487293/>.
2. Jeselsohn R., Chen L., Chaudhary N., et al. Endocrine therapy resistance (ETR) in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (HR+, HER2- mBC): Prevalence, biomarker characteristics, and outcomes. *JCO.* 2023; 41(16): 1062-1062.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.1062.-URL: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.1062/](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1062/).
3. Yamashita H., Iwase H., Toyama T., et al. Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol.* 2011; 22(6): 1318-1325.-DOI: 10.1093/annonc/mdq596.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119029/>.
4. 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): 164-72.-DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529560/>.
5. Yau C., Osdoit M., van der Noordaa M., et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2022; 23(1): 149-160.-DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00589-1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902335/>.
6. Mougalian S.S., Hernandez M., Lei X., et al. Ten-year outcomes of patients with breast cancer with cytologically confirmed axillary lymph node metastases and pathologic complete response after primary systemic chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2016; 2(4): 508-16.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4935.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720612/>.
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., et al. Неoadъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17(3): 11-19.-DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.-URL: [https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/758?locale=ru\\_RU](https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/758?locale=ru_RU). [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., et al. Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(3): 11-19.-DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.-URL: [https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/758?locale=ru\\_RU](https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/758?locale=ru_RU) (In Rus)].
8. Alba E., Calvo L., Albanell J., et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012; 23(12): 3069-3074.-DOI: 10.1093/annonc/mds132.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22674146/>.
9. Palmieri C., Cleator S., Kilburn L.S., et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 148(3): 581-90.-DOI: 10.1007/s10549-014-3183-4.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25395314/>.
10. Spring L., Gupta, A., Reynolds, K.L., et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology.* 2016; 2(11): 1477-1486.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1897.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367583/>.
11. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25(28): 4414-22.-DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785706/>.
12. Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R., et al. IMPACT Trialists Group. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(2): 167-70.-DOI: 10.1093/jnci/djk020.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228000/>.
13. Goncalves R., DeSchryver K., Ma C., et al. Development of a Ki-67-based clinical trial assay for neoadjuvant endocrine therapy response monitoring in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 165(2): 355-364.-DOI: 10.1007/s10549-017-4329-y.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612227/>.
14. Ellis M.J., Tao Y., Luo J., et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadju-

vant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(19): 1380-8.-DOI: 10.1093/jnci/djn309.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812550/>.

15. Ma C.X., Suman V.J., Leitch A.M., et al., ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer (ER+HER2-BC) in postmenopausal (PM)

women: Alliance A011106. *JCO.* 2020; 38: 504-504.-DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.504.-URL: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.504/](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.504/).

Поступила в редакцию / Received / 03.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

### Сведения об авторах / Author information / ORCID

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>, eLibrary SPIN-code: 5414-9471.

Татьяна Александровна Титова / Tatiana A. Titova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-6360>, eLibrary SPIN-code: 8991-4080.

Ярослав Андреевич Жуликов / Yaroslav A. Zhulikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>, eLibrary SPIN-code: 4878-0062.

Владимир Александрович Федько / Vladimir A. Fedko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3407-7810>, eLibrary SPIN-code: 4131-5480.

Максим Викторович Хорошилов / Maxim V. Khoroshilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3770-5173>, eLibrary SPIN-code: 1280-7332.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>, eLibrary SPIN-code: 5441-2747.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, eLibrary SPIN-code: 2483-6309.





© Д.А. Еналдиева<sup>1</sup>, П.В. Криворотко<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>, А.П. Соколенко<sup>1,2</sup>,  
 Е.К. Жильцова<sup>1</sup>, Л.П. Гиголаева<sup>1</sup>, Р.В. Донских<sup>1</sup>, В.Ф. Семизлазов<sup>1</sup>

## Эффективность комбинации митомицина и препаратов платины в лечении *BRCA1*-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Diana A. Enaldieva<sup>1</sup>, Petr V. Krivorotko<sup>1</sup>, Evgeny N. Imyanitov<sup>1,2</sup>, Anna P. Sokolenko<sup>1,2</sup>,  
 Elena K. Zhiltsova<sup>1</sup>, Larisa P. Gigolaeva<sup>1</sup>, Roman V. Donskikh<sup>1</sup>, Vladimir F. Semiglavov<sup>1</sup>

## Efficacy of a Combination of Mitomycin and Platinum in the Treatment of *BRCA1*-Associated Triple-Negative Breast Cancer

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

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Лечение трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) является клинически сложной проблемой из-за специфических клинических и патологических особенностей ТНРМЖ, а также индуцированной резистентности к существующим методам лечения. Понимание этих особенностей ТНРМЖ, в частности ассоциации с мутациями *BRCA1*, способствовало разработке различных терапевтических подходов, например, использованию препаратов антрациклинового ряда, производных платины и т. д. С целью увеличения вероятности достижения полных патоморфологических регрессов (pCR) и тем самым улучшения долгосрочных результатов при лечении пациенток – носительниц мутаций *BRCA1* с первичным местнораспространенным ТНРМЖ, на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в настоящее время проводится исследование по применению митомицин-содержащей неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в комбинации с платиновым агентом.

**Цель.** Анализ эффективности применения комбинации митомицина и соединений платины в рамках НАХТ у пациенток с первичным местнораспространенным ТНРМЖ, ассоциированным с герминальными вариантами *BRCA1*.

**Материалы и методы.** В исследование включено 27 больных с диагнозом первичный местнораспространенный *BRCA1*-ассоциированный ТНРМЖ. Пять пациенток получили в НАХТ схему МР (митомицин и цисплатин) с последующим оперативным лечением и адъювантной терапией (АС-Т). Из-за выраженной нефротоксичности цисплатина схема НАХТ была изменена на митомицин и карбоплатин с последующим проведением монокимиотерапии препаратом паклитаксел (MCarb-T). Режим MCarb-T получили 22 пациентки.

**Результаты.** Частота pCR в группе МР составила 2/5 (40 %). Полную схему НАХТ при удовлетворительных показателях крови получили 3/5 (60 %) пациенток, у 2/5 пациенток системная терапия завершена по медицинским показаниям. У пациенток, получивших в качестве НАХТ схему MCarb-T, частота pCR составила 18/22 (82 %), а

**Introduction.** The treatment of triple-negative breast cancer (TNBC) poses a significant clinical challenge due to its unique clinical and pathological characteristics, and the fact that it can develop resistance to existing treatment methods. Understanding the characteristics of TNBC, particularly its association with *BRCA1* mutations, has enabled the development of various therapeutic approaches, including the use of anthracycline drugs and platinum derivatives. In order to increase the probability of achieving complete pathomorphological regression (pCR) and thereby improving long-term results in the treatment of patients with primary locally advanced TNBC who carry *BRCA1* mutations, a study on the use of mitomycin-containing neoadjuvant chemotherapy (NACT) in combination with a platinum agent is currently being conducted at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry Health of the Russian Federation.

**Aim.** To analyze the effectiveness of using a combination of mitomycin and platinum compounds as part of NACT in patients with primary locally advanced TNBC associated with germline variants of *BRCA1*.

**Materials and Methods.** The study included 27 patients diagnosed with primary locally advanced *BRCA1*-associated TNBC. Five patients underwent NACT involving the MR (mitomycin and cisplatin) regimen, followed by surgery and adjuvant therapy (AC-T). Due to the severe nephrotoxicity associated with cisplatin, the NACT regimen was changed to mitomycin and carboplatin, followed by monochemotherapy with paclitaxel (MCarb-T). 22 patients received the MCarb-T regimen.

**Results.** The pCR rate in the MP group was 2/5 (40 %). 3/5 (60 %) patients received a complete NACT regimen with satisfactory blood counts. Systemic therapy was finalized for medical reasons in 2/5 patients. In patients who received the MCarb-T regimen as NACT, the pCR rate was 18/22 (82 %), and the pPR rate was 4/22 (18 %) of cases. Thus, the overall

частота pPR — 4/22 (18 %) случаев. Таким образом, суммарная частота pCR при использовании митомycin-содержащих схем НАХТ составила 20/27 (74 %), а pPR — 7/27 (26 %). У всех пациентов вне зависимости от патоморфологического ответа в течение 3-летнего периода наблюдения не было зарегистрированного ни одного случая рецидива или прогрессирования заболевания.

**Выводы.** Сочетание митомycin и производных платины представляется перспективным подходом системной неoadъювантной терапии при лечении первичного местнораспространенного *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ. Результаты данного исследования заслуживают дальнейшего изучения, учитывая высокую частоту pCR.

**Ключевые слова:** митомycin; мутация *BRCA1*; трижды негативный рак молочной железы; препараты платины; полный патоморфологический регресс; неoadъювантная химиотерапия

**Для цитирования:** Еналдиева Д.А., Криворотко П.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф. Эффективность комбинации митомycin и препаратов платины в лечении *BRCA1* – ассоциированного трижды негативного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 567-580.- DOI: DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2292

✉ Контакты: Еналдиева Диана Артуровна, dianaenaldieva932@gmail.com

## Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой одну из самых сложных и агрессивных форм рака молочной железы (РМЖ). Главная характеристика ТНРМЖ — это отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2neu, что затрудняет применение стандартных методов терапии, таких как гормональная терапия или терапия, направленная на блокировку белка HER2neu [1].

Лечение рецептор-негативных карцином является клинически сложной проблемой из-за специфических клинических и патологических особенностей ТНРМЖ и естественной или индуцированной резистентности к существующим методам лечения. Однако глубокое понимание особенностей ТНРМЖ, в особенности связи с мутациями *BRCA1/2*, привело к разработке различных терапевтических подходов [2], например, использованию препаратов антрациклинового ряда, производных платины или ингибиторов PARP (олапариб и др.).

С целью увеличения вероятности достижения полных патоморфологических регрессов (pCR) и тем самым улучшения долгосрочных результатов при лечении пациенток – носительниц мутаций *BRCA1* с первичным местнораспространенным ТНРМ на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России в настоящее время проводится пилотное нерандомизированное исследование по применению митомycin-содержащей химиотерапии в комбинации с платиновым агентом.

Включение производных платины в схемы комбинированной терапии — это одна из основ-

pCR rate when using mitomycin-containing NACT regimens was 20/27 (74 %), and pPR was 7/27 (26 %). During the 3-year follow-up period, there were no cases of relapse or progression of the disease in any of the patients, regardless of the pathomorphological response.

**Conclusion.** Combining mitomycin with platinum derivatives appears to be a promising approach to systemic neoadjuvant therapy for primary, locally advanced, *BRCA1*-associated TNBC. Given the high pCR rate, the results of this study deserve further investigation.

**Keywords:** mitomycin; *BRCA1* mutation; triple-negative breast cancer; platinum agents; complete pathological regression; neoadjuvant chemotherapy

**For Citation:** Diana A. Enaldieva, Petr V. Krivorotko, Evgeny N. Imyanitov, Anna P. Sokolenko, Elena K. Zhiltsova, Larisa P. Gigolaeva, Roman V. Donskikh, Vladimir F. Semiglaзов. Efficacy of a combination of mitomycin and platinum in the treatment of *BRCA1*-associated triple-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 567-580.-DOI: DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2292

ных терапевтических опций в лечении ТНРМЖ [3]. Механизм действия препаратов платины заключается в их способности образовывать сшивки с пуриновыми основаниями ДНК [4], вызывая ее повреждение и тем самым индуцируя апоптоз в опухолевых клетках. Использование платины приводит к значимой частоте pCR у пациентов с ТНРМЖ [5]. Сходным механизмом действия обладает митомycin С — известный противоопухолевый антибиотик, который используется для химиотерапевтического лечения опухолей различных локализаций, главным образом, новообразований репродуктивной системы, в т. ч. метастатического рака молочной железы [6]. В *in vitro* экспериментах экстремальной чувствительностью к митомycinу С обладают клетки, полученные от больных с редкой генетической патологией — анемией Фанкони (FA). Индуцированная митомycinом С хромосомная нестабильность является патогномоничной для данного состояния и в некоторых случаях используется для лабораторной диагностики FA. Это аутосомно-рецессивное заболевание вызывается биаллельным дефектом одного из двух десятков генов, вовлеченных в гомологичную репарацию ДНК. Практически все известные на сегодня гены, ассоциированные с высоким риском развития злокачественных новообразований молочной железы, принадлежат к группе комплементации анемии Фанкони (*BRCA1/FANCS*, *BRCA2/FANCD1*, *PALB2/FANCN* и др.) [7]. В этой связи использование митомycина С представляется весьма оправданным у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированными карциномами. Как биоредуктивный компаунд, митомycin С имеет определенное преимущество перед дру-

гими цитостатиками: он проявляет высокую активность в условиях гипоксии, характерной для многих опухолей [6].

Предыдущие работы, направленные на оценку эффективности митомицин-содержащих режимов у носителей мутаций *BRCA1/2*, продемонстрировали обнадеживающие результаты. В частности, использование митомицина С в монорежиме оказалось эффективным у больных *BRCA1*-ассоциированным раком яичника (РЯ), которые ранее получали одну или несколько линий платиносодержащей терапии [8]. В 2018 г. были опубликованы результаты клинического испытания комбинации митомицина С и цисплатина у носительниц мутаций *BRCA1/2* в качестве неоадьювантной химиотерапии РЯ [9]. В этом исследовании полный патоморфологический регресс опухолевых очагов как в яичнике, так и в сальнике был достигнут в 17 % случаев. Эффективность данной схемы была продемонстрирована и при рецидивах РЯ, в т. ч. платинорезистентных [10].

Монотерапия митомицином С используется при лечении распространенного РМЖ [11]. В первоначальных клинических испытаниях использовался ежедневный график введения, что приводило к тяжелой и длительной миелосупрессии и неадекватной оценке противоопухолевого ответа митомицина С. В начале 1970-х гг. была разработана прерывистая схема введения высоких доз: 20 мг/м<sup>2</sup> митомицина С внутривенно каждые 6–8 нед., где частота объективных ответов составляла 35 %.

Несмотря на значительную эффективность митомицина у пациентов с метастатическим РМЖ, в научной литературе отсутствуют сведения о его применении в неоадьювантной терапии у больных с ранними или местнораспространенными формами РМЖ, а также у пациентов с РМЖ, являющимися носителями патогенных мутаций *BRCA1/2*. Цель данной работы — анализ эффективности применения комбинации митомицина и соединений платины в рамках неоадьювантной терапии у пациентов с первичным местнораспространенным ТНРМЖ, ассоциированным с мутациями *BRCA1*.

### Материалы и методы

С 2021 г. на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится клиническое исследование «Применение комбинации митомицина и соединений платины в рамках неоадьювантной терапии у пациентов с первичным местно-распространенным трижды негативным раком молочной железы, ассоциированным с мутацией *BRCA*». Критериями

включения в исследование являются: 1) гистологически верифицированный первичный местнораспространенный (T0-4N0-3M0) ТНРМЖ; 2) наличие патогенной герминальной мутации *BRCA*. На сегодня в исследование включено 27 пациенток. Пациенты получают неоадьювантную терапию (НАХТ) митомицином (10 мг/м<sup>2</sup>) в комбинации с платиновым агентом (цисплатин или карбоплатин АUC2). Пять пациенток получили в неоадьювантном режиме 4 курса полихимиотерапии по схеме митомицин и цисплатин (далее схема МР) с интервалом в 28 дней с последующей оценкой эффекта на проводимое лечение и решением вопроса о дальнейшем оперативном лечении. В адьювантном режиме проводилось 4 курса полихимиотерапии по схеме АС (доксорубин и циклофосфамид) с интервалом в 21 день с последующим переходом на еженедельное введение паклитаксела с интервалом в 7 дней (12 введений). Однако ввиду выраженных побочных эффектов цисплатина платиновый агент был заменен на карбоплатин (АUC2). Дальнейшее исследование (n = 22) было продолжено с применением карбоплатина (схема МCarb-T): 4 цикла НАХТ митомицином в комбинации с карбоплатином АUC2 с интервалом в 28 дней с последующей оценкой эффекта и переходом на еженедельное введение паклитаксела (80 мг/м<sup>2</sup>) (12 введений). Адьювантная системная терапия назначалась согласно клиническим рекомендациям в зависимости от патоморфологического ответа опухолевого очага на системную неоадьювантную терапию.

Оценка эффективности НАХТ проводилась на основании следующих критериев: динамика размера опухолевого очага, клинический эффект, при котором как благоприятный исход рассценивался полный клинической регресс опухоли, степень лечебного патоморфоза по классификации I.D. Miller и S. Payne (далее — Miller – Payne), возникновение рецидива/прогрессирование заболевания. Клинико-рентгенологический контроль осуществлялся при помощи ультразвуковой (УЗИ), маммографической (ММГ) и метаболической (маммолимфосцинтиграфия) визуализации опухолевой ткани (рис. 1). Оценка клинического эффекта проводилась после 2 и 4 цикла НАХТ по схеме МР/МCarb (УЗИ, ММГ, маммолимфосцинтиграфия), а также после 6 (УЗИ, ММГ) и 12 (УЗИ, ММГ, маммолимфосцинтиграфия) введения паклитаксела. Перед проведением системной терапии всем пациентам устанавливалась рентгеноконтрастная метка, которая в процессе оперативного лечения удалялась. Для контроля установки метки в предполагаемом опухолевом ложе проводилось сканирование с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) (рис. 2).

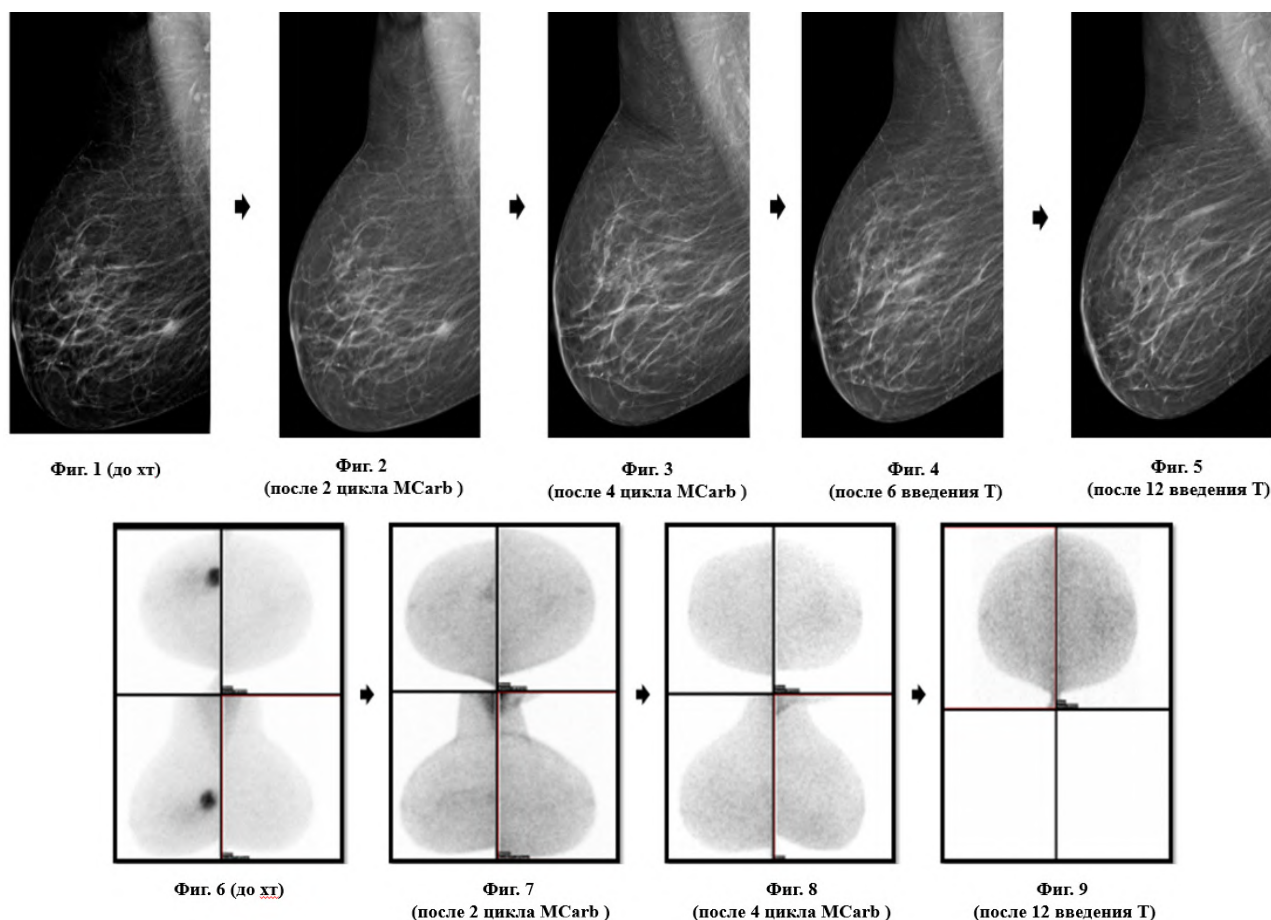


Рис. 1. Клинические примеры. Маммографический регресс опухоли молочной железы после НАПХТ (Фиг. 1–5);  
Метаболический регресс опухоли (Фиг. 6–9)

Fig. 1. Clinical examples. Mammographic regression of breast tumor after NAPCT (Fig. 1–5); Metabolic regression of tumor (Fig. 6–9)

Медиана наблюдения составила 36 мес.

Доступные для молекулярного анализа опухолевые ткани (13 первичных хемонаивных и 5 постоперационных резидуальных опухолевых образцов) были подвергнуты таргетному секвенированию для анализа статуса второго аллеля *BRCA1* как описано в [12].

### Результаты

Клинические характеристики пациенток, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2. Поражение регионарных лимфатических узлов зарегистрировано у 12 (44 %) больных.

В группе пациентов, которые получили НАПХТ по схеме МР (n = 5), полный патоморфологический ответ (pCR) наблюдался у 2 (40 %) больных (табл. 2). Частичный патоморфологический регресс (pPR) зарегистрирован в 3 (60 %) случаях. Полную схему системной терапии при удовлетворительных клинических и биохимических показателях крови получили 3/5 (60 %) пациентов, у 2/5 пациентов системная терапия завершена по медицинским показаниям. Профиль токсичности режима МР, согласно критериям токсичности NCICTAEv5.0, включал

рвоту III степени (4/5), гематологические нежелательные явления (анемия, лейкопения, гиперкреатинемия), острую почечную недостаточность 3 стадии (2/5) (согласно критериям KDIGO), что послужило поводом для отмены системной терапии. У всех пациентов данной группы вне зависимости от патоморфологического ответа в течение 3-летнего периода наблюдения не было зарегистрированного ни одного случая рецидива или прогрессирования заболевания.

Учитывая выраженную нефротоксичность цисплатина, платиновый агент был заменен на карбоплатин. В группе пациентов, получивших НАХТ по схеме MCarb-T (n = 22), частота pCR составила 18 (82 %) pCR (табл. 2). Частичный патоморфологический регресс (pPR) наблюдался в 4 (18 %) случаях. Наиболее выраженный клинко-рентгенологический регресс основного опухолевого очага отмечался после проведения второго цикла митомицина и карбоплатина.

Профиль токсичности режима MCarb-T, согласно критериям токсичности NCICTAEv5.0, содержащего митомицин и карбоплатин, включал тошноту I степени, гематологические нежелательные явления (анемия I степени, лейкопения I степени, тромбоцитопения II степени (табл. 2).

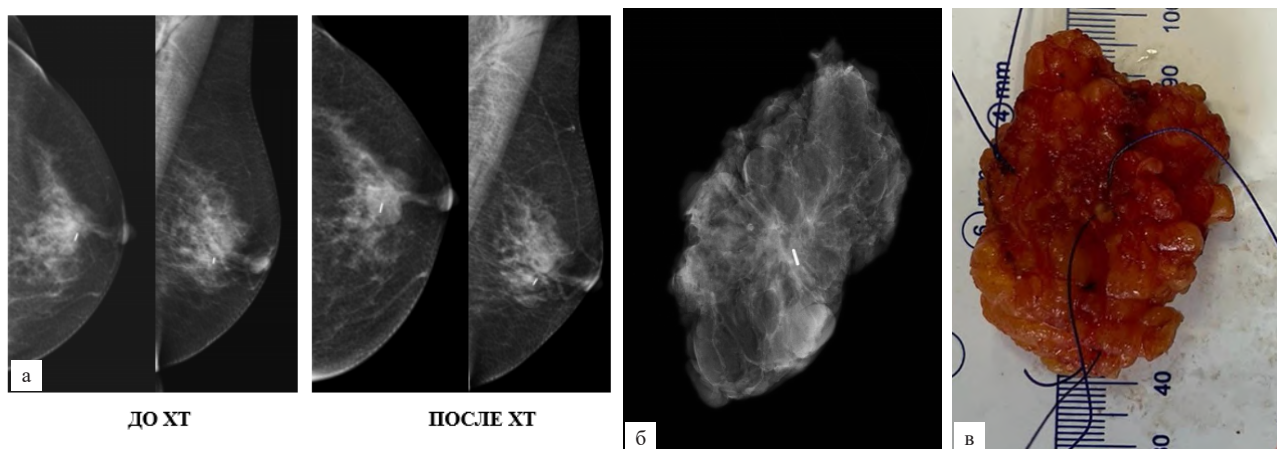


Рис. 2. Маммографическая визуализация опухолевого очага с рентгенконтрастной меткой (а), макропрепарат удаленного сектора молочной железы (б), сканирование сектора с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) (в)  
Fig. 2. Mammographic visualization of a tumor lesion with a radiopaque marker (a), macroscopic preparation of a removed sector of the mammary gland (б), scanning of a sector using digital two-position sectography (Faxitron PathVision) (в)

**Таблица 1. Клинические и патоморфологические характеристики пациентов (n = 27), получающих митомин-содержащую системную терапию**

Характеристика	Количество пациентов (%)
Размер опухоли (Т)	
T1	1 (3,7)
T2	23 (85,2)
T3	2 (7,4)
T4	1 (3,7)
Наличие регионарных метастазов (N)	
N0	15 (55,6)
N1	7 (25,9)
N2	3 (11,1)
N3	2 (7,4)
Стадия	
IA	1 (3,7)
IIA	13 (48,2)
IIB	7 (26,0)
IIIA	3 (11,1)
IIIB	1 (3,7)
IIIC	2 (7,4)
Степень злокачественности (G)	
G1	-
G2	5 (18,5)
G3	22 (81,5)
Оперативное вмешательство	
Мастэктомия	22 (81,5)
Органосохраняющая операция	5 (18,5)
Реконструктивная операция	11 (40,7)
Риск-редуцирующая мастэктомия	20 (74,0)

**Table 1. Clinical and pathomorphological characteristics of patients (n = 27) receiving mitomycin-containing systemic therapy**

Characteristic	Number of patients (%)
Tumor size (T)	
T1	1 (3.7)
T2	23 (85.2)
T3	2 (7.4)
T4	1 (3.7)
Presence of regional metastases (N)	
N0	15 (55.6)
N1	7 (25.9)
N2	3 (11.1)
N3	2 (7.4)
Stage	
IA	1 (3.7)
IIA	13 (48.2)
IIB	7 (26.0)
IIIA	3 (11.1)
IIIB	1 (3.7)
IIIC	2 (7.4)
Malignancy grade (G)	
G1	-
G2	5 (18.5)
G3	22 (81.5)
Surgery	
Mastectomy	22 (81.5)
Breast conserving surgery	5 (18.5)
Reconstructive surgery	11 (40.7)
Risk-reducing mastectomy	20 (74.0)

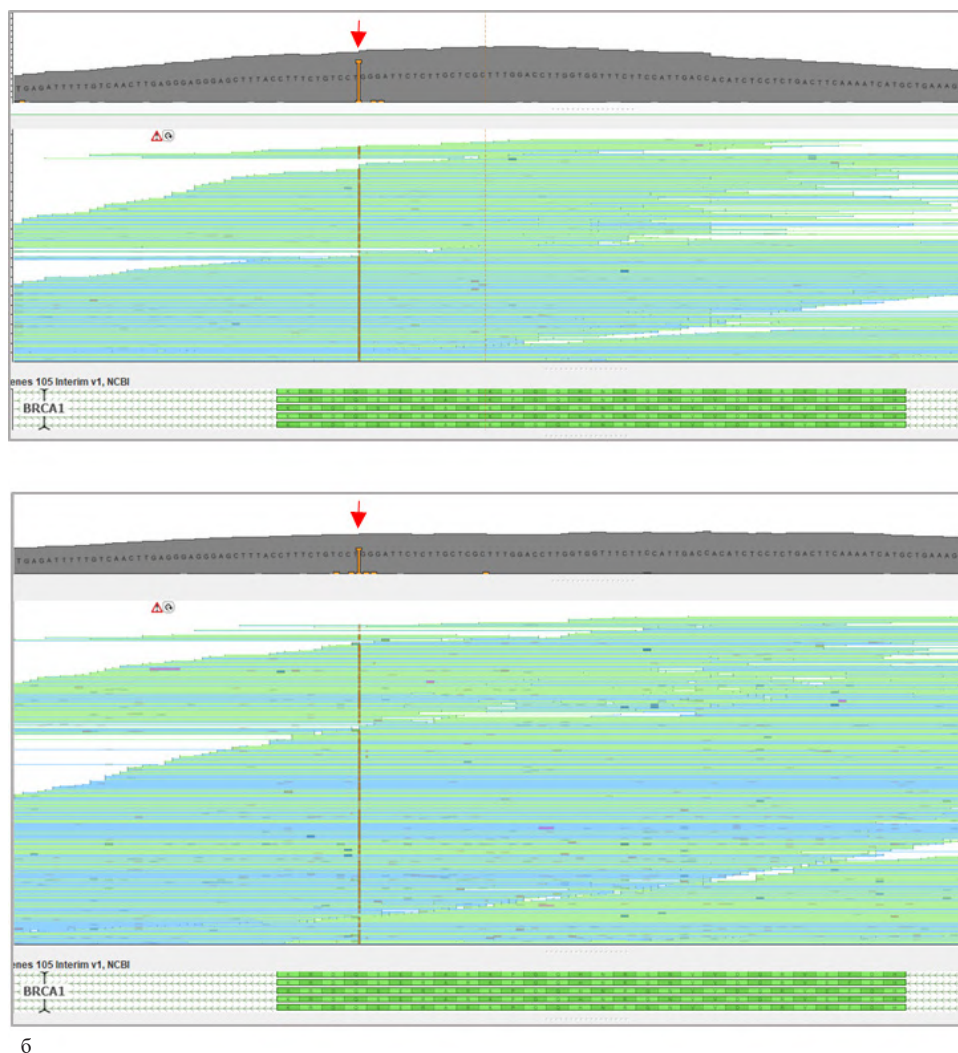


Рис. 3. Молекулярный анализ гена *BRCA1* в опухолевой ткани до начала НАПХТ (а) и в остаточной опухоли у пациентки с pPR (б). Стрелкой обозначен локус мутации *BRCA1* 5382insC: наблюдается феномен потери гетерозиготности (LOH), свидетельствующий об утрате интактной копии гена. В образце опухоли после НАПХТ сохраняется LOH и нет вторичных соматических мутаций *BRCA1*, восстанавливающих рамку считывания

Fig. 3. Molecular analysis of the *BRCA1* gene in tumor tissue before NAPCT (a) and in the residual tumor in a patient with pPR (б). The arrow indicates the locus of the *BRCA1* 5382insC mutation: the phenomenon of loss of heterozygosity (LOH) is observed, indicating the loss of an intact copy of the gene. In the tumor sample after NAPCT, LOH is preserved and there are no secondary somatic *BRCA1* mutations that restore the reading frame

При использовании режима MCarb-T не было зарегистрировано ни одного случая какого-либо изменения (клинического или лабораторного) со стороны мочевыделительной системы.

Таким образом, общее количество pCR при митомидин-содержащих схемах системной терапии составило 20 (74 %), а pPR — 7 (26 %) соответственно. Клинико-рентгенологический регресс основного опухолевого очага, а также конверсия статуса ЛУ с N (+) в N (-) зарегистрирована у 10/12 (83 %) больных.

В 13 первичных карциномах пациенток, которые были подвергнуты таргетному секвенированию, обнаружена потеря гетерозиготности (утрата интактной копии гена) в локусе *BRCA1* (рис. 3). В резидуальных тканях пациенток, которые не достигли pCR, соматические мутации *BRCA1*, восстанавливающие рамку считывания

и обуславливающие вторичную резистентность, обнаружены не были.

Учитывая наличие герминальной мутации *BRCA1*, у большинства пациенток была выполнена мастэктомия с или без реконструкции удаленной молочной железы эндопротезом с больной стороны (22 (82 %)), а также проведена риск-редуцирующая мастэктомия с или без реконструкции удаленной молочной железы эндопротезом (20 (74 %)). Органосохраняющая операция выполнена 5 (18 %) пациенткам (табл. 2). Пациентам с частичным патоморфологическим регрессом в адъювантном режиме был назначен ингибитор PARP олапариб. Пациенты с pCR находятся под динамическим наблюдением. Лучевая терапия назначалась больным согласно клиническим рекомендациям.

Таблица 2. Клинические и патоморфологические результаты митоминин-содержащей системной терапии

№	Мутация <i>BRCA1</i>	cTNM	Гистологическая характеристика опухолевой ткани	Схема системной терапии	RECIST	Объем оперативного лечения	Патоморфологический регресс	Токсичность
1	C61G	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 75 %	MP	PR	Органосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 2, RCB класс II, RCB индекс 1.772, урT1bN0	тошнота — I анемия — I
2	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MP	PR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — I анемия — IV лейкопения — III тромбоцитопения — IV
3	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MP	PR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	RCB класс II, RCB индекс 2.399, урT1bN1a	тошнота — II рвота — I анемия — IV лейкопения — III тромбоцитопения — IV острая почечная недостаточность — IV
4	R1751X	T2N3M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MP	PR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — II анемия — II лейкопения — II
5	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 50 %	MP	PR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 2, RCB класс II, RCB индекс 2.024, урT1aN0	тошнота — II рвота — II анемия — II лейкопения — III тромбоцитопения — II острая почечная недостаточность — III
6	5382insC	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 15 %	MCarb-T	PR	Органосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 3, RCB класс II, RCB индекс 1.606, урT1cN0	тошнота — I анемия — II лейкопения — II тромбоцитопения — II
7	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Органосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — I анемия — IV лейкопения — III тромбоцитопения — III
8	5382insC	T2N3M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller-Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — I
9	C61G	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — I анемия — II

№	Мутация <i>BRCA1</i>	cTNM	Гистологическая характеристика опухолевой ткани	Схема системной терапии	RECIST	Объем оперативного лечения	Патоморфологический регресс	Токсичность
10	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 50 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I
11	5382insC	T2N2M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	PR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — II
12	4153delA	T3N2M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I
13	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 5, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I
14	C61G	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 55 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I
15	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I
16	C61G	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I
17	4153delA	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	CR	Органоосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I тромбоцитопения — II полинейропатия — I
18	185delAG	T4N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	PR	Радикальная мастэктомия с аксиллярной лимфодиссекцией	Miller – Payne 3, RCB класс II, RCB индекс 2.385	тошнота — I анемия — I
19	5382insC	T1N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I

№	Мутация <i>BRCA1</i>	cTNM	Гистологическая характеристика опухолевой ткани	Схема системной терапии	RECIST	Объем оперативного лечения	Пагломорфологический регресс	Токсичность
20	5382insC	T3N2M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MCarb-T	PR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 4, RCB класс I, RCB индекс 1.031	тошнота — I анемия — I тромбоцитопения — II
21	185delAG	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Органоосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I тромбоцитопения — II
22	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I
23	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I тромбоцитопения — II
24	G1706E	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 35 %	MCarb-T	PR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 4, RCB класс I, RCB индекс 0.801	тошнота — I анемия — I
25	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I
26	185delAG	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I
27	5382insC	T2N1M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I

Примечание: БСЛУ — биопсия сигнальных лимфатических узлов, RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — критерии оценки ответа солидных опухолей: PR — частичный ответ; CR — полный ответ; SD — стабилизация, pCR — полный пагломорфологический регресс, MP (схема митоминин-карбоплатин, паклитаксел).

Table 2. Clinical and pathomorphological results of mitomycin-containing systemic therapy

№	<i>BRCA1</i> mutation	cTNM	Histological characteristics of tumor tissue	Systemic therapy regimen	RECIST	Scope of surgical treatment	Pathomorphological regression	Toxicity
1	C61G	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 75 %	MP	PR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller – Payne 2, RCB class II, RCB index 1.772, ypT1bN0	nausea — I anemia — I
2	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MP	PR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — IV leukopenia — III thrombocytopenia — IV
3	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MP	PR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	RCB class II, RCB index 2.399, ypT1bN1a	nausea — II vomiting — I anemia — IV leukopenia — III thrombocytopenia — IV acute renal failure — IV
4	R1751X	T2N3M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MP	PR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — II anemia — II leukopenia — II
5	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 50 %	MP	PR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller – Payne 2, RCB class II, RCB index 2.024, ypT1aN0	nausea — II vomiting — II anemia — II leukopenia — III thrombocytopenia — II acute renal failure — III
6	5382insC	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 15 %	MCarb-T	PR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller – Payne 3, RCB class II, RCB index 1.606, ypT1cN0	nausea — I anemia — II leukopenia — II thrombocytopenia — II
7	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — IV leukopenia — III thrombocytopenia — III
8	5382insC	T2N3M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I
9	C61G	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — II
10	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 50 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I

№	<i>BRCA1</i> mutation	cTNM	Histological characteristics of tumor tissue	Systemic therapy regimen	RECIST	Scope of surgical treatment	Pathomorphological regression	Toxicity
11	5382insC	T2N2M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	PR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — II
12	4153delA	T3N2M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I
13	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 5, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast железы	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
14	C61G	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 55 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
15	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
16	C61G	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
17	4153delA	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	CR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I thrombocytopenia — II polynuropathy — I
18	185delAG	T4N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	PR	Radical mastectomy with axillary lymph node dissection	Miller — Payne 3, RCB class II, RCB index 2.385	nausea — I anemia — I
19	5382insC	T1N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
20	5382insC	T3N2M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MCarb-T	PR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 4, RCB class I, RCB index 1.031	nausea — I anemia — I thrombocytopenia — II
21	185delAG	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I thrombocytopenia — II

№	<i>BRC41</i> mutation	cTNM	Histological characteristics of tumor tissue	Systemic therapy regimen	RECIST	Scope of surgical treatment	Pathomorphological regression	Toxicity
22	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
23	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I thrombocytopenia — II
24	G1706E	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 35 %	MCarb-T	PR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 4, RCB class I, RCB index 0.801	nausea — I anemia — I
25	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
26	185delAG	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
27	5382insC	T2N1M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I

Note: SLNB — sentinel lymph node biopsy, RECIST — Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PR — partial response; CR — complete response; SD — stabilization, pCR — complete pathomorphological regression, MR — mitomycin-cisplatin regimen, MCarb-T — mitomycin-carboplatin regimen, paclitaxel.

## Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты анализа эффективности митомицин-содержащих схем неoadъювантной системной терапии местнораспространенного трижды негативного *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Данное исследование основано на убедительных результатах применения этого препарата у пациенток с наследственным раком яичника [9–10, 12]. Следует принимать во внимание, что внедрение новых схем НАХТ для РМЖ является более трудной задачей, по сравнению с РЯ, т. к. даже стандартные варианты НАХТ позволяют, в некоторых случаях, достигнуть полного морфологического ответа опухоли почти у половины пациенток с *BRCA1*-ассоциированным трижды-негативным РМЖ [13]. Соответственно, вновь предлагаемые подходы имеют шансы на клиническое внедрение только при условии, что они отличаются исключительно высокой частотой pCR. В настоящем исследовании частота pCR при использовании комбинации митомицина С и производных платины достигла 74 %, что позволяет рассматривать этот режим перспективной альтернативой стандартной системной химиотерапии у носителей мутаций *BRCA1*.

Основным побочным эффектом митомицина С является угнетение костного мозга: лейкоцитопения и тромбоцитопения IV степени (по критериям CTCAE 5.0v), возникающие через 4 нед. с восстановлением примерно через 8–10 нед. после последней введенной дозы препарата. В данном исследовании схема терапии, включающая митомицин и цисплатин, оказалась сопряжена с выраженным и потенциально угрожающим жизни побочным эффектом, таким как острое повреждение почечной ткани (согласно критериям KDIGO). Эти осложнения затрудняют проведение системной терапии в установленные сроки (раз в 28 дней). Переход на другой платиновый препарат — карбоплатин — значительно улучшил возможность проведения системной терапии в установленные сроки, благодаря меньшему числу побочных эффектов. Стоит отметить, что при совместном применении митомицина и карбоплатина не было отмечено нарушения со стороны уровня креатинина или мочевины и не было зарегистрировано ни одного случая повреждения почечной ткани.

Тем не менее, несмотря на положительные результаты, риск тромбоцитопении (II–IV степени) наблюдался у 6 из 22 пациентов (27 %), получивших MCarb-T. Переливание тромбоцитарной массы потребовалось 2 из 6 пациентов, у которых развилась тромбоцитопения IV степени в сочетании с петехиальной сыпью. Необходимо иметь в виду, что при использовании митомици-

на С в схемах системной терапии в сочетании с платиновым агентом развитие гематологической токсичности практически неизбежно (по критериям CTCAE 5.0v). Гематологическая токсичность возникает примерно через 4 нед. после проведения системной терапии; функция костного мозга восстанавливается примерно через 8–10 нед. после последней введенной дозы препарата. В данном клиническом испытании более выраженная гематологическая токсичность была зарегистрирована у пациенток, которые получали митомицин и цисплатин. В то же время гематологическая токсичность при использовании митомицина и карбоплатина не превышала II степень. В целом профиль токсичности режима MCarb-T был более благоприятным: тошнота не превышала I степени, рвоты не отмечалось ни у одной пациентки. Алоpecia, являющаяся наиболее негативным психологическим триггером для женщин, страдающих от РМЖ, не была зарегистрирована ни у одной из пациенток, получавших терапию с митомицином и платиной, однако при начале монотерапии паклитакселем проявилась у всех пациентов.

## Заключение

В настоящее время набор пациенток в клиническое испытание продолжается. Сочетание митомицина и производных платины представляется перспективным подходом системной неoadъювантной терапии для лечения первичного местнораспространенного *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ. Результаты данного исследования заслуживают дальнейшего изучения, учитывая высокую частоту pCR.

### 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. Протокол исследования № 28/294 от 21.10.2021 одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The present study protocol (No. 28/294) dated 21/10/2021 has been approved by the local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. All patients gave written informed consent to participate in the study.

### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-75-30015).

**Funding**

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 21-75-30015).

**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 substantially to the conception of the work, the acquisition and analysis of data, and the drafting, editing and revision of the work.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Karim A.M., Eun Kwon J., Ali T., et al. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem Pharmacol.* 2023; 212: 115545.-DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115545.
- Won K.A., Spruck C. Triplenegative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol.* 2020; 57(6): 1245-1261.-DOI: 10.3892/ijo.2020.5135.
- Byrski T., Huzarski T., Dent R., et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115(2): 359-363.-DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9.
- Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3): 375-379.-DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019.
- Byrski T., Huzarski T., Dent R., et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115(2): 359-363.-DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9.
- Kahmann L., Beyer U., Mehlhorn G., et al. Mitomycin C in patients with gynecological malignancies. *Oncology.* 2010; 33(10): 547-557.-DOI: 10.1159/000319742.
- Francies F.Z., Wainwright R., Poole J., et al. Diagnosis of Fanconi Anaemia by ionising radiation- or mitomycin C-induced micronuclei. *DNA Repair (Amst).* 2018; 61: 17-24.-DOI: 10.1016/j.dnarep.2017.11.001.
- Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., et al. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pre-treated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation. *Med Oncol.* 2014; 31(10): 199.-DOI: 10.1007/s12032-014-0199-x.
- Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Ivantsov A.O., et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with cisplatin plus mitomycin C in BRCA1-mutated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28(8): 1498-1506.-DOI: 10.1097/IGC.0000000000001352.
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kondratiev S.V., et al. Mitomycin C plus cisplatin for systemic treatment of recurrent BRCA1-associated ovarian cancer. *Invest New Drugs.* 2020; 38(6): 1872-1878.-DOI: 10.1007/s10637-020-00965-8.
- Legha S.S. A review of mitomycin regimens in advanced breast cancer therapy. *Clin Ther.* 1985; 7(3): 286-307.
- 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: 10.1007/s00280-021-04301-6.
- Myers S.P., Sevilimedu V., Barrio A.V., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers. *NPJ Breast Cancer.* 2024; 10(1): 63.-DOI: 10.1038/s41523-024-00674-y.

Поступила в редакцию / Received / 03.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

**Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID**

Диана Артуровна Еналдиева / Diana A. Enaldieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>.

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

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

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>.

Лариса Павловна Гиголаева / Larisa P. Gigolaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>.

Роман Владимирович Донских / Roman V. Donskikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.

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





© Я.А. Жуликов<sup>1</sup>, Е.И. Коваленко<sup>1</sup>, К.Р. Гаджиева<sup>1,2</sup>, А.М. Строганова<sup>1</sup>,  
 М.В. Хорошилов<sup>1</sup>, Е.В. Евдокимова<sup>1</sup>, А.К. Новиков<sup>2</sup>, А.В. Петровский<sup>1</sup>, Д.А. Денчик<sup>1</sup>,  
 И.С. Стилиди<sup>1</sup>, В.Н. Шолохов<sup>1</sup>, Э.В. Янгирова<sup>1</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1,2,3</sup>

## Эффективность антрациклин- и таксансодержащей неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном *BRCAmut* раке молочной железы

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

© Yaroslav A. Zhulikov<sup>1</sup>, Elena I. Kovalenko<sup>1</sup>, Kizler R. Gadzhieva<sup>1,2</sup>, Anna M. Stroganova<sup>1</sup>,  
 Maxim V. Khoroshilov<sup>1</sup>, Ekaterina V. Evdokimova<sup>1</sup>, Andrey K. Novikov<sup>2</sup>, Alexander V. Petrovsky<sup>1</sup>,  
 Danila A. Denchik<sup>1</sup>, Ivan S. Stilidi<sup>1</sup>, Vladimir N. Sholokhov<sup>1</sup>, Elina V. Yangirova<sup>1</sup>,  
 Elena V. Artamonova<sup>1,2,3</sup>

## The Efficacy of Anthracycline- and Taxane-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal HER2-Negative *BRCAmut* Breast Cancer

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Герминальные мутации в генах *BRCA1/2* встречаются у 5–10 % пациентов с люминальным HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ), что ассоциировано с более агрессивным течением и сниженной чувствительностью к гормонотерапии +/- CDKi. Данных об эффективности неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в этой популяции мало, что и стало целью данного исследования.

**Материалы и методы.** В данное ретроспективное исследование включались все пациенты с люминальным (ER > 10 %, ≥ 4 баллов по Allred) HER2-негативным РМЖ II–III стадии с наличием герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* 4 или 5 класса патогенности, получившие антрациклин- и таксансодержащую НАХТ с сентября 2017 по декабрь 2023 гг. Анализировались показатели частоты полного патологического ответа (pCR), предикторы его достижения, а также показатели безрецидивной и общей выживаемости.

**Результаты.** В исследование включена 31 пациентка, из них 14 (45,2 %) имели мутацию в гене *BRCA1*, 16 (51,6 %) — *BRCA2*, у одной пациентки (3,2 %) выявлены обе мутации. Средний возраст составил 40,5 лет (27–58), 29 пациенток (93,5 %) были в пременопаузе. Большинство имели местнораспространенную стадию — 23 (74,2 %), cT4 — 18 (58 %), N+ — 26 (83,9 %). В 27 (87,1 %) случаях наблюдалась экспрессия ER ≥ 50 % (6–8 баллов по Allred), у 20 (64,5 %) экспрессия PR ≥ 20 % (4–8 баллов по Allred). Подтип опухоли определен как люминальный В и А в 29 (93,5 %) и 2 (6,5 %) случаях соответственно. Медиана ki67 составила 49,6 % (17–85). Большинство имели

**Introduction.** Germline *BRCA1/2* mutations are present in 5–10% of patients with luminal, HER2-negative breast cancer (BC) and are associated with a more aggressive form of the disease and reduced sensitivity to hormone therapy ± CDKi. This study was initiated due to the limited data available on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in this population.

**Materials and methods.** This retrospective study included all patients with luminal (ER > 10%, ≥ 4 Allred score), HER2-negative, stage II–III BC with class 4 or 5 pathogenicity germline *BRCA1/2* mutations who received anthracycline- and taxane-containing NACT between September 2017 and December 2023. The study analyzed the pathological complete response (pCR) rate and the predictors of achieving a pCR, as well as the indicators of disease-free and overall survival (OS).

**Results.** A total of 31 patients were included in the study. Among them, 14 (45.2 %) had a *BRCA1* mutation (mut), 16 (51.6 %) had a *BRCA2mut*, and one patient (3.2 %) had both mutations. The mean age was 40.5 years (range: 27–58), and 29 patients (93.5 %) were premenopausal. Most patients had locally advanced disease — 23 (74.2 %), with cT4 in 18 (58 %) cases and lymph node involvement (N+) in 26 (83.9 %) cases. Estrogen receptor (ER) expression ≥ 50 % (6–8 Allred score) was observed in 27 (87.1 %) cases, and progesterone receptor (PR) expression ≥ 20 % (4–8 Allred score) was found in 20 (64.5 %) cases. The tumor subtype was classified as luminal B and A in 29 (93.5 %) and 2 (6.5 %) cases retrospectively. The

опухоль G2 — 23 (74,2 %), G3 — 8 (25,8 %). Частота pCR в общей когорте составила 45,2 % (14/31), в подгруппе мутаций *BRCA1* — 64,3 % ( $n = 9/14$ ) и 31,3 % ( $n = 5/16$ ) при *BRCA2* ( $p = 0,07$ ). Трехлетняя безрецидивная выживаемость (iDFS) составила 83,3 %, а общая выживаемость (OS) — 94,4 %.

**Выводы.** Таким образом, данное исследование подтверждает высокую чувствительность *BRCA*-ассоциированного люминального HER2-негативного РМЖ к НАХТ, особенно в подгруппе *BRCA1*.

**Ключевые слова:** люминальный рак молочной железы; *BRCA*; неoadъювантная химиотерапия

**Для цитирования:** Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Гаджиева К.Р., Строганова А.М., Хорошилов М.В., Евдокимова Е.В., Новиков А.К., Петровский А.В., Денчик Д.А., Стилиди И.С., Шолохов В.Н., Янгирова Э.В., Артамонова Е.В. Эффективность антрациклин- и таксансодержащей неoadъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном *BRCAmut* раке молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 581-592.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2280

✉ Контакты: Жуликов Ярослав Андреевич, yarikzhulikov@gmail.com

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространённым онкологическим заболеванием среди женщин и занимает первое место в структуре смертности от злокачественных опухолей в мире [1]. Люминальный HER2-негативный (ER+HER2- РМЖ) подтип составляет 65 % всех случаев РМЖ и отличается экспрессией гормональных рецепторов и отсутствием амплификации HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2), что определяет его биологию и подходы к лечению [2–4]. Данный подтип характеризуется выраженной гетерогенностью, экспрессионный анализ PAM50 позволяет выделить следующие внутренние подтипы: люминальный А — 49 %, люминальный В — 36 %, HER2-Е с высокой экспрессией генов, активирующих HER2-сигнальные пути, и низкой экспрессией эстроген-зависимых сигнальных путей — 10,5 % и базальноподобный подтип с низкой чувствительностью к гормонотерапии и агрессивной биологией — 4 % [5, 6].

Герминальные мутации в генах *BRCA1/2* (*Breast Cancer Genes 1/2*) встречаются в 2–8 % случаев ER+HER2- РМЖ, что связано с неблагоприятным прогнозом и низкой эффективностью гормонотерапии [7–9]. Положительная экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) наиболее характерна для *BRCA2*-ассоциированного РМЖ, 70 % всех случаев, связанных с данной мутацией, относятся к ER+HER2- подтипу [10]. Пациентки с *BRCA*-ассоциированным РМЖ в 3 раза чаще попадают в группу высокого риска, по данным геномного теста Oncotype DX, десятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при наличии мутации *BRCA1/2* (*BRCA mut*) достоверно хуже, чем при её отсутствии (*BRCAwt*), и составляет 80,4 против 92,6 % [11, 12]. Крупный

ретроспективный анализ показал, что назначение адъювантной химиотерапии в подгруппе с герминальной мутацией *BRCA2* ассоциировано с достоверным улучшением БРВ (ОР = 0,35, 95 % ДИ 0,16–0,80,  $p = 0,01$ ) [10]. Наличие мутации в гене *BRCA2* было связано с ухудшением безрецидивной выживаемости в группе пациентов, не получавших адъювантную химиотерапию, и не влияло на прогноз в группе, получивших химиотерапию (ОР = 1,21; 95 % ДИ = 0,74–2,00,  $p = 0,5$ ), что демонстрирует потенциальную эффективность химиотерапии у этих пациентов [13].

**Conclusion.** Thus, this study confirms the high sensitivity of *BRCAmut* luminal HER2-negative BC to neoadjuvant chemotherapy, especially in the *BRCA1* subgroup.

**Keywords:** luminal breast cancer; *BRCA*; neoadjuvant chemotherapy

**For Citation:** Yaroslav A. Zhulikov, Elena I. Kovalenko, Kizler R. Gadzhieva, Anna M. Stroganova, Maxim V. Khoroshilov, Ekaterina V. Evdokimova, Andrey K. Novikov, Alexander V. Petrovsky, Danila A. Denchik, Ivan S. Stilidi, Vladimir N. Sholokhov, Elina V. Yangirova, Elena V. Artamonova. The efficacy of anthracycline- and taxane-containing neoadjuvant chemotherapy in luminal HER2-negative *BRCAmut* breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 581-592.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2280

ретроспективный анализ показал, что назначение адъювантной химиотерапии в подгруппе с герминальной мутацией *BRCA2* ассоциировано с достоверным улучшением БРВ (ОР = 0,35, 95 % ДИ 0,16–0,80,  $p = 0,01$ ) [10]. Наличие мутации в гене *BRCA2* было связано с ухудшением безрецидивной выживаемости в группе пациентов, не получавших адъювантную химиотерапию, и не влияло на прогноз в группе, получивших химиотерапию (ОР = 1,21; 95 % ДИ = 0,74–2,00,  $p = 0,5$ ), что демонстрирует потенциальную эффективность химиотерапии у этих пациентов [13].

Результаты неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у данной категории пациентов остаются малоизученными, а оптимальный режим лечения до настоящего времени не определен. В подгрупповом анализе исследования GeparOcto было продемонстрировано, что наличие мутаций *BRCA1/2* у пациенток с ER+HER2- РМЖ было ассоциировано с более высокой частотой полного патоморфологического ответа (pCR) — 31,8 % против 11,9 % при *BRCAwt* ( $p = 0,02$ ), однако отдельно данные по *gBRCA2mut* не приводились [14]. В другом ретроспективном исследовании оценена частота pCR при ER+HER2- РМЖ после стандартной антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии в зависимости от *BRCA*-статуса, в анализ включено 59 пациентов с *gBRCA*-мутацией, из которых 86 % имели высокую экспрессию ER > 20 %, частота pCR составила 17 % в группе *gBRCAmut* против 7 % в общей популяции ( $p = 0,01$ ). Достоверным предиктором достижения pCR в группе с *BRCAmut* стало носительство мутации в гене *gBRCA1* — частота pCR 38 % против 5 % при наличии мутации в гене *gBRCA2* и 7 % в группе *gBRCAwt* [15]. Более высокая частота pCR при *gBRCA1*-ассоциированном раке в данном исследовании

довании может быть связана с более высокой частотой пациентов с низкой экспрессией ER — 33 % против 3 % при *gBRCA2* [16]. В исследовании INFORM II фазы оценивалась деэскалация НАХТ при *gBRCA*-мутации. Сравнивались монотерапия цисплатином (75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед., 4 курса) и схема АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>, 4 курса) у пациенток с HER2-негативным РМЖ. Включено 42 пациентки с ER+HER2- подтипом. Несмотря на отрицательный результат исследования, можно сделать вывод о высокой чувствительности к антрациклинсодержащей ХТ в этой популяции — частота pCR и RCB (Residual Cancer Burden) 0–1 составила 21 % и 42 % в группе АС, в то время как в группе цисплатина эти показатели были значительно ниже — 6 % и 25 % соответственно [17]. Проведение всего 4 циклов АС позволило добиться высокой частоты RCB 0–1, описанные выше результаты значительно превосходят исторический контроль: так в объединенном анализе 12 исследований по неоадъювантной химиотерапии CTNeoBC частота pCR при ER+HER2-РМЖ составила 11,1 %, RCB I — 10,8 % [18]. Схожие данные были также получены нами при анализе эффективности антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии ER+HER2- РМЖ на российской популяции (n = 315, RCB 0–1 — 27 %) [19].

Успешные результаты исследования OlympiA по изучению адъювантной и постнеоадъювантной терапии олапарибом у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РМЖ подчеркивает актуальность описанной выше проблемы [20]. В данное исследование было включено 1 836 пациенток, в т. ч. 325 (17,7 %) пациентов с ER+ HER2- *BRCA*-ассоциированным РМЖ. Критериями включения для ER+HER2- подтипа стали поражение 4 и более лимфатических узлов, по данным патоморфологического исследования для группы адъювантной терапии (олапариб назначался после адъювантной химиотерапии, 94 % получили антрациклин и таксансодержащую АХТ), и бал по шкале CPS EG  $\geq 3$  для пациентов, получивших неоадъювантную химиотерапию. Назначение олапариба достоверно улучшило 5-летнюю выживаемость без инвазивного рака (абсолютный выигрыш — 9,4 %, ОР 0,65 (95 % ДИ 0,53–0,78)), выигрыш наблюдался вне зависимости от экспрессии гормональных рецепторов [21]. В подгруппе ER+ HER2- РМЖ наибольший выигрыш наблюдался у пациенток, получавших олапариб в качестве постнеоадъювантной терапии — отношение рисков 0,52 (95 % ДИ, 0,25, 1,04, 3-летняя iDFS 67 % — в группе плацебо и 86 % — в группе олапариба), в то время как назначение олапариба в качестве адъювантной терапии не улучшало показатель

выживаемости без инвазивного рака, по сравнению с плацебо — отношение рисков 1,36 (95 % ДИ 0,41, 4,71, 3-летняя iDFS 89 % — в группе плацебо и 76 % — в группе олапариба). Данные отличия могут быть связаны как с более низкой чувствительностью данной когорты к химиотерапии, поскольку у них был достигнут неудовлетворительный ответ на лечение, так и с большей распространенностью, поскольку для пациенток с ER+HER2- РМЖ, получающих постнеоадъювантную терапию, обязательным критерием включения был балл по шкале CPS EG  $\geq 3$ . Таким образом, проведение НАХТ в данной популяции позволяет определить группу пациенток, нуждающихся в проведении постнеоадъювантной терапии. Целью данного исследования стала оценка эффективности (частота pCR, выживаемость без инвазивного рака, общая выживаемость) антрациклин и таксансодержащей (+/- препараты платины) НАХТ при *BRCA*-ассоциированном ER+HER2- РМЖ в подгруппе с высокой экспрессией ER (> 10 %).

### Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование включались все пациенты с люминальным (ER > 10 %,  $\geq 4$  баллов по системе Allred) HER2-негативным РМЖ II–III стадии с наличием герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* 4 или 5 класса патогенности, получившие антрациклин- и таксансодержащую НАХТ (4 цикла АС каждые 2 или 3 нед., далее — 4 цикла доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. или 12 циклов паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>  $\pm$  карбоплатин AUC2 еженедельно). Набор пациентов проводился с сентября 2017 по декабрь 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для поиска герминальных мутаций *BRCA1/2* всем пациентам на первом этапе выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР), включающую 8 наиболее частых в славянской популяции мутаций (*BRCA1* (5266dup, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и *BRCA2* (6174DelT)). При отрицательном результате ПЦР части пациентов выполнили секвенирование нового поколения (NGS). Для NGS-тестирования использовался генетический секвенатор MiSeq (Illumina) (ПУ № РЗН 2014/1568 от 29.04.2014). Панель «ABC» для выявления генетических вариантов в целевых регионах генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* использовалась до 2023 г., после — «Соло- тест ABC плюс» для выявления генетических вариантов в целевых регионах генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*. Интерпретация результатов NGS проводилась в программном обеспечении «LocalRun Manager» (версия 2.0.).

По завершении НАХТ выполнялось хирургическое вмешательство (оптимальный интервал — не более 6-ти нед. от завершения НАХТ).

Оценка эффективности терапии проводилась при патоморфологическом исследовании послеоперационного материала по частоте pCR и шкале RCB (Residual Cancer Burden).

Для определения предикторов достижения pCR проводилась логистическая регрессия с расчетом отношений шансов (OR) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Использовался точный тест Фишера, результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для сравнения количественных признаков применялся U-критерий Манна – Уитни. Для оценки выживаемости без инвазивного рака (iDFS) и общей выживаемости (ОВ) использовался метод Каплана – Майера с лог-ранговым критерием для сравнения кривых. Статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 27.0.

### Результаты

В регистр по оценке эффективности НАХТ при ER+HER2- PMЖ включены 402 пациентки, из которых 31 имела герминальную мутацию в генах *BRCA1/2* (7,7 %) и была включена в данный анализ.

Средний возраст составил 40,5 лет (27–58), 29 пациенток (93,5 %) были в пременопаузе. Большинство (74,2 %,  $n = 23$ ) имели местнораспространенную стадию, 58 % ( $n = 18$ ) — cT4. Поражение регионарных л/у (cN+) наблюдалось у 83,9 %, в т. ч. 38,7 % ( $n = 12$ ) cN2-3.

Степень дифференцировки опухоли была оценена у всех пациенток — 74,2 % ( $n = 23$ ) были оценены как G2, 25,8 % ( $n = 8$ ) как G3. Большая часть (87,1 %,  $n = 27$ ) пациенток в отобранной нами когорте имели высокую экспрес-

сию ER, положительная экспрессия рецепторов прогестерона (PR)  $\geq 20$  % (4–8 баллов по Allred) наблюдалась у 64,5 % ( $n = 20$ ). Подтип опухоли был определен как люминальный В (ER-положительный, любые значения PR, HER2neu - отрицательный, Ki67  $\geq 20$  %) в 29 случаях (93,5 %), люминальный А (ER-положительный, PR-положительный, HER2neu - отрицательный, Ki67  $\leq 20$  %) — в 2 (6,5 %). Медиана Ki67 составила 49,6 % (17–85).

Мутация *BRCA1* наблюдалась у 14 пациенток (45,2 %), *BRCA2* — 16 (51,6 %), у одной (3,2 %) выявлены обе мутации. Мутации были обнаружены методом ПЦР у 17 (54,8 %) пациентов и методом NGS у 14 (45,2 %).

Химиотерапию в режиме AC каждые 2 нед. (ACq2w) или 3 нед. (q3w) получили 21 (67,8 %) и 10 (32,3 %) пациенток соответственно, в качестве второго блока терапии доцетаксел был назначен в 18 (58,1 %) случаях, паклитаксел — 13 (41,9 %). Карбоплатин в комбинации с паклитакселом получили 6 пациентов (19,4 %).

Подробные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Все пациентки достигли операбельности после завершения НАХТ, патоморфологический ответ был также оценен во всех случаях. Частота pCR составила 45,2 % ( $n = 14$ ), RCB 1 — 6,5 % ( $n = 2$ ) (рис. 1).

Нами был проведен однофакторный анализ предикторов достижения pCR, при анализе влияния мутации одна пациентка с наличием мутаций в обоих генах исключена. Предикторов достижения pCR не выявлено. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты pCR в подгруппе с мутацией *BRCA1* — 64,3 % ( $n = 9/14$ ), по сравнению с *BRCA2mut* — 31,3 % ( $n = 5/16$ ) ( $p = 0,07$ ), а также при отрицательной экспрессии PR — 63,6 % против 35 % ( $p = 0,12$ ) (табл. 2).

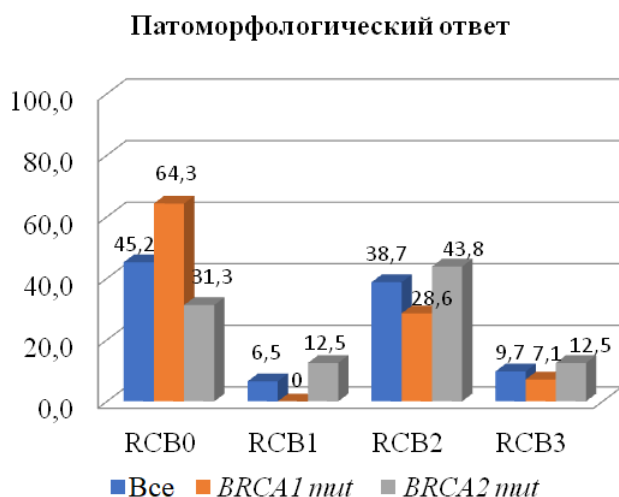


Рис. 1. Патоморфологический ответ

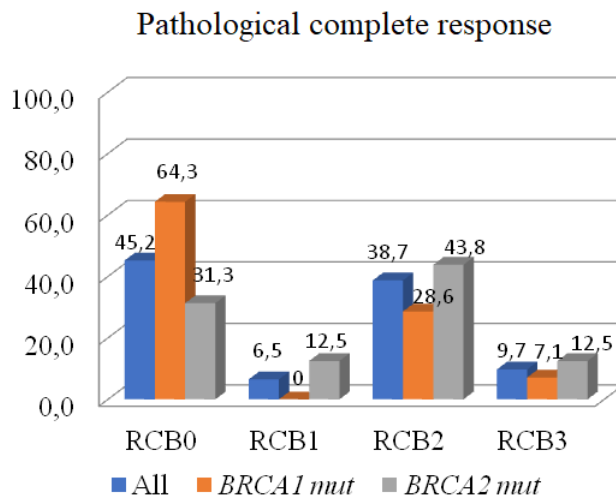


Fig. 1. Pathological complete response

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	N	%
Подтип		
люминальный А	2	6,5
люминальный В	29	93,5
Гистологический тип		
Неспецифического типа	28	90,3
Дольковый	3	9,7
Распространенность		
Операбельный	8	25,8
Местнораспространенный	23	74,2
сТ		
1	1	3,2
2	7	22,6
3	5	16,1
4	18	58,1
сN		
0	5	16,1
1	14	45,2
2	3	9,7
3	9	29
Стадия		
II	7	22,6
III	24	77,4
G		
2	23	74,2
3	8	25,8
Ki67		
< 40 %	13	41,9
≥ 40 %	18	58,1
Медиана	49,6% (17-85)	
ER		
≥ 50 %, 6-8 б. по Allred	27	87,1
> 10 % — < 50 %, 4-5 б. по Allred	4	12,9
PR		
Положительные (≥ 20 %), 4-8 б. по Allred	20	64,5
Отрицательные (< 20 %), 0-1 б. по Allred	11	35,4
BRCA		
BRCA1	14	45,2
BRCA2	16	51,6
BRCA1 и BRCA2	1	3,2
Менопаузальный статус		
Пременопауза	29	93,5
Менопауза	2	6,5
Возраст		
< 50	28	90,3
≥ 50	3	9,7
Режим терапии		
АС		
АСq2w	21	67,8
АСq3w	10	32,3
Таксаны		
Паклитаксел	13	41,9
Доцетаксел	18	58,1
Карбоплатин		
Да	6	19,4
Нет	25	80,6

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristic	N	%
Subtype		
luminal A	2	6.5
luminal B	29	93.5
Histological type		
Non-specific type	28	90.3
Lobular	3	9.7
Prevalence		
Operable	8	25.8
locally advanced disease	23	74.2
cT		
1	1	3.2
2	7	22.6
3	5	16.1
4	18	58.1
cN		
0	5	16.1
1	14	45.2
2	3	9.7
3	9	29
Stage		
II	7	22.6
III	24	77.4
G		
2	23	74.2
3	8	25.8
Ki67		
< 40 %	13	41.9
≥ 40 %	18	58.1
The median	49,6% (17-85)	
ER		
≥ 50 %, 6-8 Allred score	27	87.1
> 10 % — < 50 %, 4-5 Allred score	4	12.9
PR		
Positive (≥ 20 %), 4-8 Allred score	20	64.5
Negative (< 20 %), 0-3 Allred score	11	35.4
BRCA		
BRCA1	14	45.2
BRCA2	16	51.6
BRCA1 and BRCA2	1	3.2
Menopausal status		
Premenopause	29	93.5
Menopause	2	6.5
Age		
< 50	28	90.3
≥ 50	3	9.7
Therapy regimen		
AC		
ACq2w	21	67.8
ACq3w	10	32.3
Taxanes		
Paclitaxel	13	41.9
Docetaxel	18	58.1
Carboplatin		
Yes	6	19.4
No	25	80.6

Таблица 2. Однофакторный анализ взаимосвязи клинических характеристик и достижения pCR

Характеристика	N (pCR/всего)	% pCR	ОШ	95 % ДИ	P
Распространенность					
Операбельный	3/8	37,5	1		0,7
Местнораспространенный	11/23	47,8	1,11	0,74–1,68	
cT					
1-3	4/13	30,8	1		0,28
4	10/18	55,6	1,52	0,83–2,78	
cN					
0-1	10/19	52,6	1		0,46
2-3	4/12	33,3	0,61	0,23–1,6	
Стадия					
II	3/7	42,9	1		0,99
III	11/24	45,8	1,03	0,7–1,5	
Возраст					
< 50	14/28	50	1,2	0,97–1,51	0,23
≥ 50	0/3	0	1		
BRCA*					
BRCA1	9/14	64,3	2,06	0,9–4,69	0,07
BRCA2	5/16	31,3	1		
ER					
< 50 %, 4-5 б. по Allred	2/4	50	1		0,99
≥ 50 %, 6-8 б. по Allred	12/27	44,4	0,97	0,74–1,28	
PR					
< 20 %, 0-3 б. по Allred	7/11	63,6	2,12	0,78–5,8	0,12
≥ 20 %, 4-8 б. по Allred	7/20	35	1		
ki67					
< 40 %	6/13	46,2	1		0,99
≥ 40 %	8/18	44,4	0,97	0,53–1,78	
Подтип					
ЛА	1/2	50	1		0,99
ЛВ	13/29	44,8	0,99	0,82–1,2	
Гистологический тип					
Протоковый	14/28	50	1,23	0,97–1,51	
Дольковый	0/3	0	1		0,23
G					
2	10/23	43,5	1		0,99
3	4/8	50	1,21	0,37–4	
АС					
Q2W	10/21	47,6	1,1	0,68–1,79	0,99
Q3W	4/10	40	1		
Таксаны					
Паклитаксел q1w	7/13	53,8	1,42	0,62–3,25	0,48
Доцетаксел q3w	7/18	38,9	1		
Препараты платины					
Да	3/6	50	1,82	0,35–9,42	0,64
Нет	11/25	44	1		

\*Одна пациентка с мутациями в генах *BRCA 1* и *BRCA 2* исключена из данного анализа.

**Table 2. Univariate analysis of the relationship between clinical characteristics and achieving pCR**

Characteristic	N (pCR/total)	% pCR	HR	95 % CI	P
Prevalence					
Operable	3/8	37.5	1		0.7
locally advanced	11/23	47.8	1.11	0.74–1.68	
cT					
1-3	4/13	30.8	1		0.28
4	10/18	55.6	1.52	0.83–2.78	
cN					
0-1	10/19	52.6	1		0.46
2-3	4/12	33.3	0.61	0.23–1.6	
Stage					
II	3/7	42.9	1		0.99
III	11/24	45.8	1.03	0.7–1.5	
Age					
< 50	14/28	50	1,2	0.97–1.51	0.23
≥ 50	0/3	0	1		
BRCA*					
BRCA1	9/14	64.3	2.06	0.9–4.69	0.07
BRCA2	5/16	31.3	1		
ER					
< 50 %, 4-5 Allred score	2/4	50	1		0.99
≥ 50 %, 6-8 Allred score	12/27	44.4	0.97	0.74–1.28	
PR					
< 20 %, 0-3 Allred score	7/11	63.6	2.12	0.78–5.8	0.12
≥ 20 %, 4-8 Allred score	7/20	35	1		
ki67					
< 40 %	6/13	46.2	1		0.99
≥ 40 %	8/18	44.4	0.97	0.53–1.78	
Subtype					
LA	1/2	50	1		0.99
LV	13/29	44.8	0.99	0.82–1.2	
Histological type					
Ductal	14/28	50	1.23	0.97–1.51	
Lobular	0/3	0	1		0.23
G					
2	10/23	43.5	1		0.99
3	4/8	50	1.21	0.37–4	
AC					
Q2W	10/21	47.6	1,1	0.68–1.79	0.99
Q3W	4/10	40	1		
Taxanes					
Paclitaxel q1w	7/13	53.8	1.42	0.62–3.25	0.48
Docetaxel q3w	7/18	38.9	1		
Platinum drugs					
Yes	3/6	50	1.82	0.35–9.42	0.64
No	11/25	44	1		

\* One patient with both *BRCA 1* and *BRCA 2* mutations was excluded from this comparison.

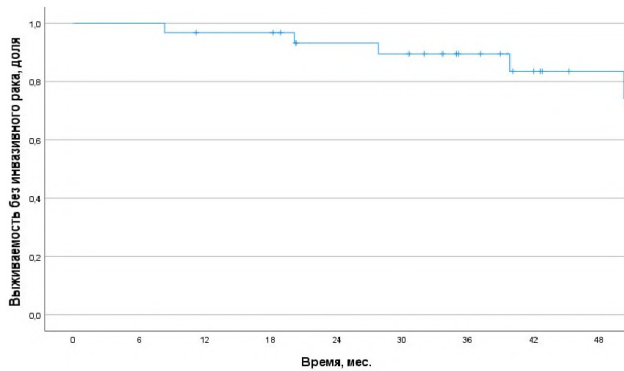


Рис. 2. Выживаемость без инвазивного рака

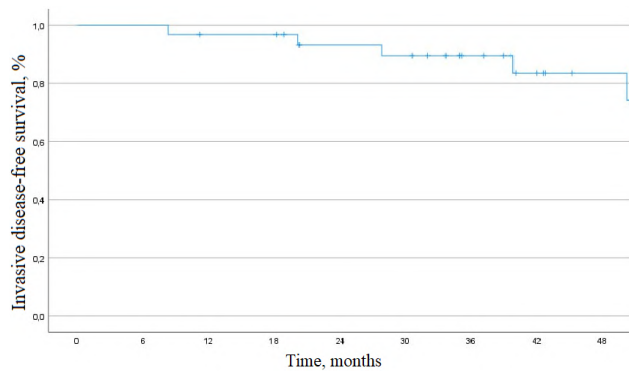


Fig. 2. Invasive disease-free survival

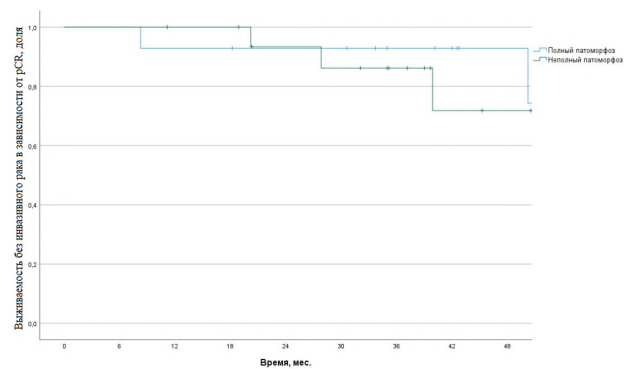


Рис. 3. Выживаемость без инвазивного рака в зависимости от pCR

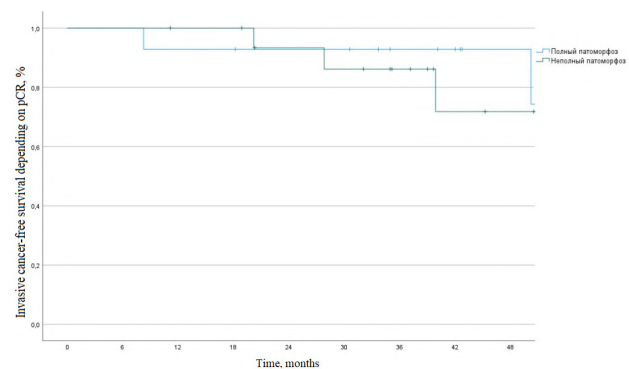


Fig. 3. Invasive cancer-free survival depending on pCR

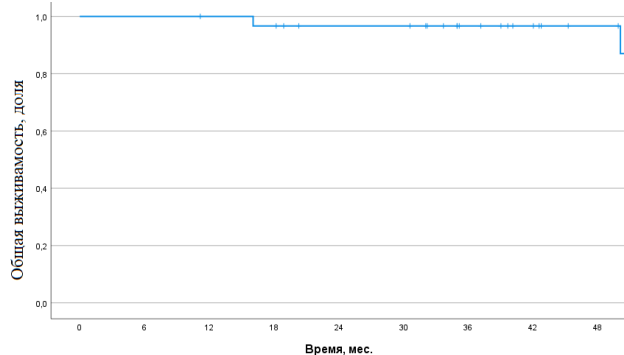


Рис. 4. Общая выживаемость

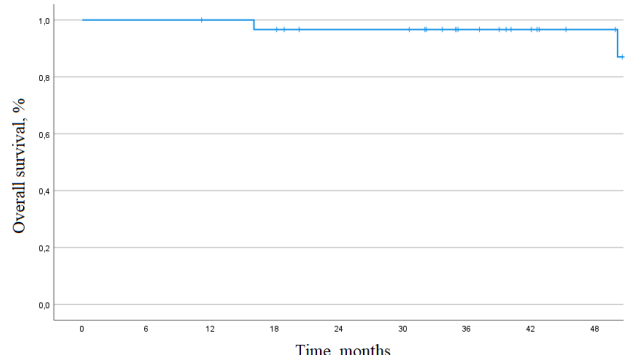


Fig. 4. Overall survival

Все пациентки получали адъювантную гормонотерапию в соответствии с клиническими рекомендациями. Медиана наблюдения составила 40,1 мес. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 5 пациенток (16,1 %). Трехлетняя iDFS составила 83,3 % (рис. 2). Не было получено статистически значимых различий в зависимости от достижения pCR, 3х-летняя iDFS достигла 85,7 % при pCR против 82,4 % при non-pCR ( $p = 0,632$ ) (рис. 3).

Трехлетняя ОВ составила 94,4 % (рис. 4).

### Обсуждение

Данное исследование демонстрирует высокую частоту достижения pCR (46,67 %) у паци-

енток с ER+HER2- *BRCA*mut PMЖ после антрациклин- и таксансодержащей неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). Этот показатель значительно превышает исторические данные для общей популяции ER+HER2- PMЖ, где частота pCR составляет 11–17 %, и несколько выше, чем в других работах, оценивающих эффективность НАХТ у пациенток с *BRCA*-ассоциированным ER+HER2- PMЖ (31,8 % — GeparOcto, 38 % — Muер и соавт.). Более высокая частота pCR в нашем исследовании может быть связана с большей частотой мутаций в гене *BRCA1* — 45,2 % (по сравнению с 35,6 % по литературным данным). Высокая частота мутаций в гене *BRCA1* в нашем исследовании обусловлена тем, что метод NGS в рутинной клинической практике

стал использоваться для тестирования в 2020 г., до этого основным методом тестирования был ПЦР (для *BRCA2* характерны редкие мутации, не попадающие в панель ПЦР). Кроме того, еще одной причиной могут быть различия в использованных режимах НАХТ. Учитывая высокую чувствительность *BRCA*-ассоциированного ER+HER2- РМЖ к химиотерапии, подтвержденную как нашими данными, так и литературными источниками [21–23], назначение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) при III стадии заболевания или при II стадии с дополнительными факторами риска (сN+ или G3, данные факторы позволяют набрать балл 3 и выше по шкале CPS EG) может помочь выявить пациентов, получающих наибольшую пользу от последующей пост-неоадъювантной терапии олапарибом. Данная гипотеза требует дальнейшего подтверждения в проспективных исследованиях, направленных на уточнение критериев отбора пациентов и оптимизацию тактики лечения.

Нами не было выявлено статистически значимых предикторов достижения pCR в этой когорте пациенток, что вероятно обусловлено размером выборки, однако наблюдалась тенденция к увеличению частоты pCR у носительниц мутации *BRCA1* (64,3 % против 31,3 %,  $p = 0,07$ ), что согласуется с опубликованными ранее данными. Описанные отличия могут быть связаны с различиями в биологии опухолей: более высокая частота низкой экспрессии ER при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ делает эти опухоли ближе к базальноподобному подтипу, что, в свою очередь, коррелирует с большей химиочувствительностью. Важно отметить, что в нашей когорте представлены исключительно случаи с экспрессией ER > 10 %, при этом доля пациенток с высокой экспрессией ER  $\geq 50$  % составила 87,1 %, что выше, чем в ряде предыдущих исследований, где она составляла около 70 %.

Показатели выживаемости были сопоставимы с литературными данными, отсутствие статистически значимых различий в iDFS между группами pCR и non-pCR может быть обусловлено небольшой выборкой и небольшим периодом наблюдения.

### Заключение

Таким образом, данное исследование подтверждает высокую чувствительность *BRCA*-ассоциированного люминального HER2-негативного РМЖ к НАХТ, особенно в подгруппе *BRCA1*.

#### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является ретроспективный дизайн, небольшой размер выборки — 31 пациентка, неоднородность схем химиотерапии.

#### 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.

#### Funding

The study was conducted without external funding.

#### Участие авторов

Жуликов Я.А. — консультация, ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи;

Коваленко Е.И. — консультация пациентов, разработка дизайна исследования, написание статьи;

Гаджиева К.Р. — ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи;

Строганова А.М. — редактирование и переработка статьи;

Хорошилов М.В. — консультация пациентов, анализ данных;

Евдокимова Е.В. — консультация пациентов, анализ данных;

Новиков А.К. — анализ данных;

Петровский А.В. — введение и оперативное лечение пациентов;

Денчик Д.А. — введение и оперативное лечение пациентов;

Стилиди И.С. — редактирование статьи;

Шолохов В.Н. — контрольное обследование пациентов в межкурсовом интервале;

Янгирова Э.В. — анализ данных;

Артамонова Е.В. — главный исследователь, разработка концепции, 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

Yaroslav A. Zhulikov conducted consultations, managed patients, compiled the data registry, analyzed the data and drafted the article;

Elena I. Kovalenko conducted consultations, developed the research design, and drafted the article;

R. Kizler Gadzhieva managed patients, compiled the data registry, analyzed the data and drafted the article;

Anna M. Stroganova edited and revised the article;

Maxim V. Khoroshilov conducted consultations and analyzed data;

Ekaterina V. Evdokimova conducted consultations and analyzed data;

Andrey K. Novikov analyzed data;

Alexander V. Petrovsky managed patients and performed surgical treatment;

Danila A. Denchik managed patients and performed surgical treatment;

Ivan S. Stilidi edited the article;

Vladimir N. Sholokhov conducted follow-up examinations of patients during the interval between courses;

Elina V. Yangirova analyzed the data;

Elena V. Artamonova was the principal investigator, developed the concept of the article and performed final approval of the version of the manuscript to be published.

All authors have approved the final version of the article to be published, 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vourtsis A., Berg W.A. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol.* 2019; 29(4): 1762-1777.-DOI: 10.1007/s00330-018-5668-8.
- Major M.A. Clinical trials update: Medical management of advanced breast cancer. *Cancer Nurs.* 2003; 26(6, Suppl.):10S-15S.
- Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. National Cancer Institute. SEER.-URL: [seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html). 28.05.2023.
- Gradishar W.J., Moran M.S., Abraham J., et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(6): 691-722.-DOI: 10.6004/jncn.2022.0030.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35714673>.
- Cheang M.C., Martin M., Nielsen T.O., et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist.* 2015; 20(5): 474-82.-DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0372.
- Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. «Внутренний мир» люминального HER 2-негативного метастатического рака молочной железы: эффективность рибозицикла в зависимости от истинного (intrinsic) геномного подтипа. *Медицинский алфавит.* 2023; (17): 22-26.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-17-22-26. [Kovalenko E.I., Artamonova E.V. The 'Inner world' of luminal HER2-negative metastatic breast cancer: ribociclib efficacy depending on the true (intrinsic) genomic subtype. *Medical Alphabet.* 2023; (17): 22-26.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-17-22-26 (In Rus)].
- Timms K.M., Abkevich V., Hughes E., et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(6): 475.-DOI: 10.1186/s13058-014-0475-x.
- Tung N., Lin N.U., Kidd J., et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(13): 1460-1468.-DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0747.
- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010; (4): 258-264.-URL: <https://practical-oncology.ru/articles/191.pdf>. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Practical oncology.* 2010. (4): 258-264.-URL: <https://practical-oncology.ru/articles/191.pdf>. (In Rus)].
- Li P.C., Zhu Y.F., Cao W.M., et al. ER-positive and BRCA2-mutated breast cancer: a literature review. *Eur J Med Res.* 2024; 29(1): 30.-DOI: 10.1186/s40001-023-01618-1.
- Jonasson J.G., Stefansson O.A., Johannsson O.T., et al. Oestrogen receptor status, treatment and breast cancer prognosis in Icelandic BRCA2 mutation Carriers. *Br J Cancer.* 2016; 115(7): 776-83.
- Paik S., Tang G., Shak S., et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(23): 3726-34.
- Olafsdottir E.J., Borg A., Jensen M.B., et al. Breast cancer survival in nordic BRCA2 Mutation carriers-unconventional association with oestrogen receptor status. *Br J Cancer.* 2020; 123(11): 1608-15.
- Pohl-Rescigno E., Hauke J., Loibl S., et al. Association of Germline Variant Status With Therapy Response in High-risk Early-Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(5): 744-748.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0007.
- Myers S.P., Sevilimedu V., Barrio A.V., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers. *Breast Cancer.* 2024; 10: 63.-DOI: 10.1038/s41523-024-00674-y.
- Myers S.P., Sevilimedu V., Barrio A.V., et al. Mutational Status is Associated with a Higher Rate of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30(13): 8412-8418.-DOI: 10.1245/s10434-023-14319-0.
- Tung N., Arun B., Hacker M.R., et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline BRCA carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol.* 2020; 38(14): 1539-1548.-DOI: 10.1200/JCO.19.03292.
- Yau C., Osdoit M., van der Noordaa M., et al. I-SPY 2 Trial Consortium et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (1): 149-160.
- Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., et al. Эффективность дозоуплотненных и стандартных режимов неoadъювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы: промежуточные результаты одноцентрового исследования. *Медицинский алфавит.* 2023; (27): 21-27.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-27-21-27. [Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., Artamonova E.V., et al. Efficacy of dose-sealed and standard neoadjuvant chemotherapy regimens for luminal HER2-negative breast cancer: interim results of a single-center study. *Medical Alphabet.* 2023; (27): 21-27.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-27-21-27 (In Rus)].
- Tutt A., et al. OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo) adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *JCO.* 2021; 39: LBA1-LBA1.-DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15suppl.LBA1.
- Garber J. OlympiA: Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline BRCA1/BRCA2 pathogenic variants & high risk HER2-negative primary breast cancer; longer term follow-up. Presented at: San Antonio Breast Cancer Conference; December 10-13. 2024; San Antonio, TX. GS1-09.
- 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): 164-72.
- Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011; 9(1): 5.-DOI: 10.1186/1897-4287-9-5.

Поступила в редакцию / Received / 20.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

**Сведения об авторах / Author Information / ORCID**

Ярослав Андреевич Жуликов / Yaroslav A. Zhulikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>, SPIN-code: 4878-0062.

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>, SPIN-code: 5414-9471.

Кизлер Рифкатовна Гаджиева / Kizler R. Gadzhieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-8479-3800>, SPIN-code: 1697-9138.

Анна Михайловна Строганова / Anna M. Stroganova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>, SPIN-code: 5295-3338.

Максим Викторович Хорошилов / Maxim V. Khoroshilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3770-5173>.

Екатерина Вадимовна Евдокимова / Ekaterina V. Evdokimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5574-9970>.

Андрей Константинович Новиков / Andrey K. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9126-0630>.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>, SPIN-code: 5441-2747.

Данила Александрович Денчик / Danila A. Denchik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2547>, SPIN-code: 4480-8298.

Иван Сократович Стилиди / Ivan S. Stilidi / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>, SPIN-code: 9622-7106.

Владимир Николаевич Шолохов / Vladimir N. Sholokhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-5022>, SPIN-code: 9409-7928.

Элина Венеровна Янгирова / Elina V. Yangirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2276-6604>.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>, SPIN-code: 2483-6309.





© А.В. Султанбаев<sup>1,2</sup>, И.А. Тузанкина<sup>3,4</sup>, И.В. Колядина<sup>5,6</sup>,  
 А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>,  
 А.А. Измайлов<sup>1</sup>, М.В. Султанбаев<sup>2</sup>, Д.А. Кудлай<sup>7,8,9</sup>

## Иммунологические и клинические аспекты, определяющие риск рецидива у пациентов с люминальным подтипом рака молочной железы I–III стадий

<sup>1</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

© Aleksandr V. Sultanbaev<sup>1,2</sup>, Irina A. Tuzankina<sup>3,4</sup>, Irina V. Kolyadina<sup>5,6</sup>, Aynur F. Nasretudinov<sup>1</sup>,  
 Shamil I. Musin<sup>1</sup>, Nadezhda I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Konstantin V. Menshikov<sup>1,2</sup>, Adel A. Izmailov<sup>1</sup>,  
 Mikhail V. Sultanbaev<sup>2</sup>, Dmitriy A. Kudlay<sup>7,8,9</sup>

## Immunological and Clinical Aspects Determining the Risk of Recurrence in Patients with Luminal Subtype of Breast Cancer Stages I–III

<sup>1</sup>State Autonomous Healthcare Institution Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, the Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>State Autonomous Healthcare Institution 'Regional Children's Clinical Hospital' of Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, the Russian Federation

<sup>5</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

<sup>6</sup>Federal State Budgetary Institution 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

<sup>7</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>8</sup>Federal State Budgetary Institution State Scientific Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

<sup>9</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным заболеванием в контексте онкопатологии. Несмотря на успехи в современных подходах к

**Introduction.** Breast cancer (BC) is the most prevalent oncological disease. Despite the advances in modern approaches to diagnosing and treating early-stage BC, some patients

диагностике и лечению ранних форм РМЖ, у части пациентов развиваются рецидивы и метастазы. До сих пор не существует точных методик определения риска такого исхода, рекомендации по тактике в данном случае основываются на статистических данных по выживаемости в разных группах наблюдения. Мы предположили, что риски прогрессирования РМЖ тесно связаны с недостаточной работой иммунной системы. Одним из перспективных направлений в изучении иммунодефицитных состояний является анализ TREC и KREC (участки ДНК Т- и В-лимфоцитов, которые остаются после созревания указанных клеток).

**Цель.** Целью исследования стало определение уровня TREC в крови у больных с рецидивом и без такового при люминальном подтипе РМЖ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 196 пациентов с люминальным Her2-негативным подтипом РМЖ I–III стадий. Для оценки уровня TREC и KREC использовалась венозная кровь пациентов. Количественный анализ TREC и KREC проводили с помощью набора реагентов «ИММУНО-БИТ». Использовался анализатор: амплификатор Real-time CFX96, Bio-Rad Laboratories, США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, ДНК-Технология, Россия. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

**Результаты.** Медиана уровня TREC в группе без рецидива составила 22,43, в группе рецидива — 3,0 копий на  $10^5$  клеток  $p < 0,001$ . Результаты исследования показали значимое снижение количества TREC в крови пациенток с дальнейшим прогрессированием, что было расценено как дефицит Т-клеточного звена, который осуществляет главную роль над контролем опухолевого роста.

**Выводы.** Полученные данные подтверждают мнение о том, что рак молочной железы может быть иммуноопосредованным онкологическим заболеванием, при котором наблюдается снижение активности работы иммунной системы организма. Таким образом, оценка уровня TREC на фоне адъювантной терапии может стать новым фактором риска развития рецидива у больных РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; TREC; KREC; лимфоциты; иммунодефицит; адъювантная терапия; рецидив

**Для цитирования:** Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А. Иммунологические и клинические аспекты, определяющие риск рецидива рака молочной железы у больных с ранним люминальным подтипом. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 593–603.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2271

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

## Введение

Рак молочной железы — сложное гетерогенное заболевание, ключевые варианты которого различаются по биологическому поведению, риску рецидива и ответу на противоопухолевое лечение [1, 2]. В зависимости от наличия или отсутствия рецепторов стероидных гормонов и Her2 в опухоли, а также уровня пролиферативной активности выделяют пять молекулярно-биологических подтипов РМЖ, различающихся в плане прогноза, тактики лечения и ведения пациенток [2–5].

Несмотря на применение инновационных препаратов, у 25–30 % больных с исходно ран-

still develop recurrences and metastases. To date, there are no precise methods of determining risk groups for such outcomes. Recommendations for management are therefore based on statistical survival data from different observation groups. We hypothesized that the risks of BC progression are closely related to insufficient immune system function. A promising area of research into immunodeficiency states is the analysis of T- and B-lymphocyte DNA fragments (TREC and KREC) that remain after these cells mature.

**Aim.** To determine the level of TREC in the blood of patients with and without recurrence in the luminal subtype of BC.

**Materials and Methods.** The study included 196 patients with luminal HER2-negative BC in stages I–III. Venous blood samples were analyzed to determine TREC and KREC levels. A quantitative analysis of TREC and KREC was performed using an “IMMUNO-BIT” reagent kit. The Real-Time CFX96 Amplifier (Bio-Rad Laboratories, USA) and the DT-96 Detector Amplifier (DNA Technology, Russia) were used as the analyzers. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.6.1 (developer: StatTech LLC, Russia).

**Results.** The median TREC level was 22.43 in the non-recurrence group, and 3.0 copies per  $10^5$  cells in the recurrence group ( $p < 0.001$ ). The study results showed a significant decrease in TREC levels in the blood of patients with further progression. This was interpreted as a deficiency in the T-cell compartment, which plays a key role in controlling tumor growth.

**Conclusion.** The obtained data support the view that BC may be an immune-mediated oncological disease characterized by reduced immune system activity. Therefore, assessing TREC levels during adjuvant therapy could identify patients at risk of recurrence.

**Keywords:** breast cancer; TREC; KREC; lymphocytes; immunodeficiency; adjuvant therapy; recurrence

**For Citation:** Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina, Aynur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezhda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Mikhail V. Sultanbaev, Dmitriy A. Kudlay. Immunological and clinical aspects determining the risk of breast cancer recurrence in patients with early luminal subtype. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 593–603.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2271

ними стадиями РМЖ наблюдается прогрессирование заболевания [5]. Нерешенными остаются проблемы гетерогенности опухоли, сложности в достижении полного патоморфологического ответа (pCR) и вопросы снижения риска рецидива при раннем раке молочной железы [6, 7]. В условиях персонифицированного подхода к терапии существует большая потребность в расширении существующего арсенала терапевтических возможностей, в том числе и иммунотерапии, ставшей многообещающим направлением противоопухолевого лечения при РМЖ [8, 9].

Роль иммунной системы в надзоре за злокачественными клетками при различных новообразованиях известна уже много лет [10–12]. Из-

вестно, что риск рецидива и прогрессирования злокачественных новообразований во многом определяется состоянием локального и системного иммунитета [9]; при этом продолжается поиск эффективных иммунных факторов-предикторов биологического поведения опухоли и риска развития рецидива.

Одним из перспективных направлений в изучении состояния иммунной системы является анализ TREC и KREC (участки ДНК Т- и В-лимфоцитов, которые остаются после созревания указанных клеток). TREC представляют собой внехромосомные кольцевые эксцизионные продукты реарранжировки генов Т-клеточного рецептора (TCR) в процессе соматической рекомбинации ДНК, которая происходит по мере созревания Т-лимфоцитов в тимусе. KREC — это внехромосомные кольцевые эксцизионные продукты реарранжировки генов, который происходит в пре-В-лимфоцитах на этапе V(D)J-рекомбинации генов легких цепей иммуноглобулинов. Количественное определение TREC и KREC применяется для оценки репертуара TCR и В-клеточного рецептора (BCR). Анализы TREC и KREC широко исследуются в педиатрии для оценки продукции тимуса и костного мозга. Измерение уровня TREC и KREC в периферической крови выполняется для выявления иммунодефицитов, при которых наблюдается нарушение в развитии или функционировании иммунной системы [13]. Вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования. Цель — определение уровня TREC у больных с рецидивом и без рецидива люминального подтипа РМЖ.

## Материалы и методы

В группу исследования вошли 196 пациентов с ранними стадиями РМЖ (I–III) с люминальным Her2-отрицательным подтипом рака молочной железы, которые перенесли радикальное лечение. Медиана возраста составила 53 года (26–91). Всем пациентам до начала лечения однократно исследована кровь с целью определения TREC и KREC (участки ДНК Т- и В-лимфоцитов, которые остаются после созревания указанных клеток), их взаимосвязи с клиническими характеристиками, стадией заболевания и риском рецидива на фоне проведенного радикального лечения первичной опухоли. В качестве факторов стратификации изучался уровень TREC и KREC в разных возрастных группах, при разных стадиях и в зависимости от наличия или отсутствия рецидива болезни в ходе лечения.

Для выполнения исследования проводился забор венозной крови в вакуумную пробирку по стандартной технологии из кубитальной вены: забор крови осуществлялся из вены натошак, при минимальной физической активности непосредственно перед взятием (в течение 15 мин), в положении пациента сидя или лежа. Кровь должна поступать свободным током непосредственно в вакуумную пробирку с калиевыми солями ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты) (фиолетовые крышки). После взятия крови пробирку в соответствии с инструкцией плавно переворачивали несколько раз для перемешивания с антикоагулянтом.

Для выделения РНК/ДНК из клинического материала использовался комплект реагентов

**Таблица 1. Распределение пациентов по возрастам и стадиям заболевания**

Показатели	Категории	Абсолютное количество пациентов (n)	Доля пациентов от группы (%)	M ± m, 95 % доверительный интервал
Возрастная группа	25–44 года	57	29,1	22,8–36,0
	45–60 лет	80	40,8	33,9–48,0
	Старше 60 лет	59	30,1	23,8–37,0
Стадия	I стадия	50	25,5	19,6–32,2
	II стадия	110	56,1	48,9–63,2
	III стадия	36	18,4	13,2–24,5

**Table 1. Distribution of patients by age and stage of the disease**

Indicators	Categories	Absolute number of patients (n)	Proportion of patients from the group (%)	M ± m, 95 % confidence interval
Age group	25–44 years old	57	29.1	22.8–36.0
	45–60 years old	80	40.8	33.9–48.0
	Over 60 years old	59	30.1	23.8–37.0
Stage	Stage I	50	25.5	19.6–32.2
	Stage II	110	56.1	48.9–63.2
	Stage III	36	18.4	13.2–24.5

«РИБО-преп», который предназначен для выделения тотальной РНК/ДНК из клинического материала (плазмы периферической крови, ликвора, амниотической жидкости, мазков из носа, зева, слюны) для последующего анализа методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции. Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ (АБВ-тест, Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Известно, что метод молекулярной биологии ПЦР позволяет добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (а именно ДНК) в биологическом материале (пробе). Использовался анализатор: амплификатор Real-time CFX96, Bio-Rad Laboratories, США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, ДНК-Технология, Россия. Аналитическая чувствительность тест-системы:  $1 \times 10^3$  копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы: 100 %.

По данным стандартного лабораторного исследования, клинически значимых отклонений не выявлено. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

### Результаты

После установления диагноза пациентам строго в соответствии с клиническими рекомендациями проводилось хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией.

До начала терапии в общей популяции у 196 пациентов уровень медианы эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC, копий/ $10^5$  клеток) составил 18,62 [ $Q_1$ – $Q_3$ : 0,0–1576,0], что может свидетельствовать о Т-клеточном иммунодефиците. Медиана уровня к-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC, копий/ $10^5$  клеток) составила 303,01 [ $Q_1$ – $Q_3$ : 0,0–7153,85].

Результаты определения уровня лабораторных исследований представлены в табл. 2.

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и TREC. Рекомбинация Т-клеточного рецептора (TCR) происходит в тимусе, что делает TREC суррогатным маркером функционального состояния этой железы. При оценке связи TREC и возраста была установлена умеренная теснота обратной связи по шкале Чеддока ( $\rho = -0,355$ ;  $p < 0,001$ ). Наблюдаемая зависимость TREC от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:  $YTREC = -1,8 \times X_{\text{Возраст}} + 154,296$ .

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение TREC на 1,8 копий/ $10^5$  клеток. Полученная модель объясняет 2,1 % наблюдаемой дисперсии TREC.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и KREC. Наблюдаемая зависимость KREC от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:  $YKREC = -3,101 \times X_{\text{Возраст}} + 813,656$ . При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение KREC на 3,101 копий/ $10^5$  клеток. Полученная модель объясняет 0,2 % наблюдаемой дисперсии KREC.

У больных с РМЖ изменение уровня KREC с увеличением возраста наблюдается в основном в группе пациентов старше 60 лет, что отражено у здоровой популяции как в нашей работе, так и в ранее проведенных исследованиях [6].

В самом первом отечественном исследовании по TREC и KREC отмечено, что с увеличением возрастной группы пациентов наблюдается значительное снижение уровня TREC [11]. Нами отмечено, что у пациентов с РМЖ с увеличением возраста следует ожидать низкий уровень TREC. Исходя из вышеизложенных данных, был проведен анализ уровня TREC в зависимости от возрастной группы пациентов (табл. 3, рис. 1).

Таблица 2. Уровень TREC и KREC в общей популяции пациентов

Показатели	Медиана, Me	$Q_1$ – $Q_3$	Абсолютное количество пациентов (n)	Минимальное значение	Максимальное значение
Возраст	53,00	43,00–62,00	196	26,00	91,00
TREC, копий/ $10^5$ клеток	18,62	6,62–54,69	196	0,00	1576,00
KREC, копий/ $10^5$ клеток	303,01	102,63–792,94	196	0,00	7153,85

Примечание:  $Q_1$ – $Q_3$  — межквартильный интервал.

Table 2. TREC and KREC levels in the general patient population

Indicators	Median, Me	$Q_1$ – $Q_3$	Absolute number of patients (n)	Minimum value	Maximum value
Age	53.00	43.00–62.00	196	26.00	91.00
TREC, copies/ $10^5$ cells	18.62	6.62–54.69	196	0.00	1576.00
KREC, copies/ $10^5$ cells	303.01	102.63–792.94	196	0.00	7153.85

Note:  $Q_1$ – $Q_3$  — interquartile range.

Таблица 3. Уровень TREC в разных возрастных группах

Показатель	Категории	TREC, копий/10 <sup>5</sup> клеток			p
		Медиана, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Абсолютное количество пациентов (n)	
Возрастная группа	25–44 года	40,27	16,53–79,77	57	< 0,001* p 45–60 лет — 25–44 года. = 0,006 p старше 60 лет — 25–44 года. < 0,001 p старше 60 лет — 45–60 лет = 0,007
	45–60 лет	18,69	6,79–46,85	80	
	Старше 60 лет	9,60	1,79–27,86	59	

\* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Table 3. TREC level in different age groups

Indicator	Categories	TREC, copies/10 <sup>5</sup> cells			p
		Median, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Absolute number of patients (n)	
Age group	25–44 years	40.27	16.53–79.77	57	< 0.001* p 45–60 years — 25–44 years = 0.006 p over 60 years — 25–44 years. < 0.001 p over 60 years — 45–60 years = 0.007
	45–60 years	18.69	6.79–46.85	80	
	Over 60 years old	9.60	1.79–27.86	59	

\* Differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

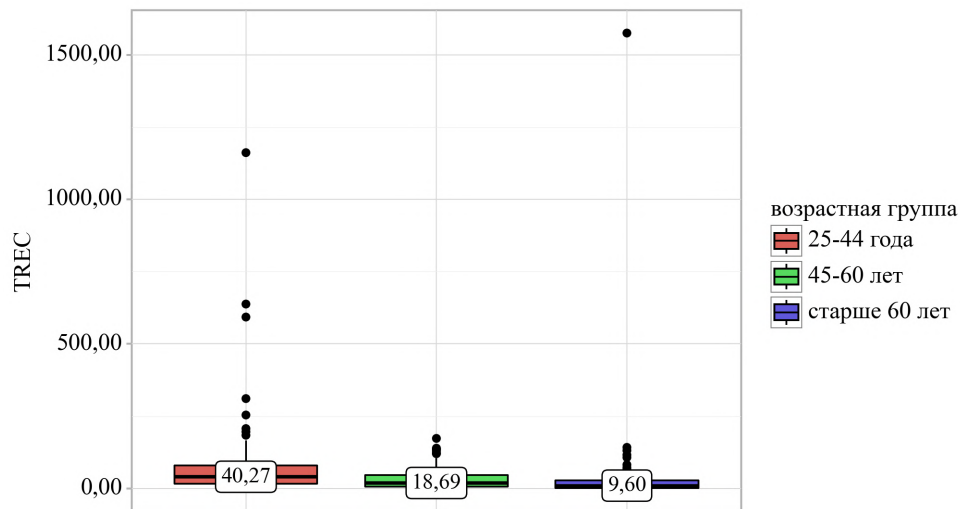


Рис. 1. Уровень TREC (копий/10<sup>5</sup> клеток) в разных возрастных группах  
Fig. 1. TREC level (copies/10<sup>5</sup> cells) in different age groups

Таблица 4. Уровень KREC в разных возрастных группах

Показатель	Категории	KREC, копий/10 <sup>5</sup> клеток			p
		Медиана, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Абсолютное количество пациентов (n)	
Возрастная группа	25–44 года	313,00	88,00–951,00	57	0,627
	45–60 лет	367,03	106,00–861,86	80	
	Старше 60 лет	203,00	105,47–685,25	59	

Примечание: Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — межквартильный интервал.

Table 4. KREC level in different age groups

Indicator	Categories	KREC, copies/10 <sup>5</sup> cells			p
		Median, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Absolute number of patients (n)	
Age group	25–44 years old	313.00	88.00–951.00	57	0.627
	45–60 years	367.03	106.00–861.86	80	
	Over 60 years old	203.00	105.47–685.25	59	

Note: Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — interquartile range.

Согласно полученным данным, при оценке TREC в зависимости от возрастной группы, были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: Критерий Краскела — Уоллиса). Результаты исследования подтвердили нарастание Т-клеточного иммунодефицита с увеличением возраста пациентов РМЖ, рис. 1.

Из данных, представленных в табл. 3 и в рис. 1, следует, что у пациентов с РМЖ с увеличением возрастной группы наблюдается уменьшение уровня TREC, что отражает развитие Т-клеточного иммунодефицита и потенциально может увеличивать риск рецидива.

При сопоставлении KREC в зависимости от возрастной группы не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,627$ ) (используемый метод: Критерий Краскела — Уоллиса).

То есть дифференцировка лимфоцитов у больных с РМЖ сохраняется во всех возрастных

группах и оказывается сниженной у пациентов возрастной группы старше 60 лет. Тенденция сохранения дифференцировки В-лимфоцитов в разных возрастных группах и ее снижение у здоровой популяции старше 60 лет отражено отечественными и зарубежными исследователями [11, 12].

Вторым этапом исследования был анализ связи уровня TREC со стадией РМЖ (табл. 5). При увеличении стадии заболевания было отмечено уменьшение количества Т-клеточных маркеров, что может быть объяснено иммуносупрессивным действием опухоли у больных с местнораспространенной стадией заболевания; однако данные не достигли статистически значимых различий ( $p = 0,893$ ). Полученные результаты имеют высокую ценность для будущих научных исследований с целью поиска иммунных факторов прогноза заболевания и внедрения иммунного мониторинга в терапевтических целях.

**Таблица 5. Уровень TREC при разных стадиях РМЖ**

Показатель	Категории	TREC, копий/105 клеток			p
		Медиана, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Абсолютное количество пациентов (n)	
Стадия	I стадия	20,70	5,78–46,58	50	0,893
	II стадия	18,62	7,66–51,49	110	
	III стадия	12,88	6,18–59,74	36	

Примечание: Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — межквартильный интервал.

**Table 5. TREC level at different stages of BC**

Indicator	Categories	TREC, copies/105 cells			p
		Median, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Absolute number of patients (n)	
Stage	Stage I	20.70	5.78–46.58	50	0.893
	Stage II	18.62	7.66–51.49	110	
	Stage III	12.88	6.18–59.74	36	

Note: Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — interquartile range.

**Таблица 6. Уровень KREC при разных стадиях РМЖ**

Показатель	Категории	KREC, копий/105 клеток			p
		Медиана, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Абсолютное количество пациентов (n)	
Стадия	I стадия	291,50	103,17–760,33	50	0,753
	II стадия	297,49	114,11–840,87	110	
	III стадия	340,37	61,93–724,25	36	

Примечание: Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — межквартильный интервал.

**Table 6. KREC Levels at different stages of BC**

Indicator	Categories	KREC, copies/105 cells			p
		Median, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Absolute number of patients (n)	
Stage	Stage I	291.50	103.17–760.33	50	0.753
	Stage II	297.49	114.11–840.87	110	
	Stage III	340.37	61.93–724.25	36	

Note: Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — interquartile range.

Таблица 7. Уровень TREC в группе пациентов с рецидивом и без рецидива РМЖ

Показатель	Категории	TREC, копий/105 клеток			P
		Медиана, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Абсолютное количество пациентов (n)	
Рецидив	Нет рецидива	22,43	9,61–61,00	175	< 0,001*
	Рецидив	3,00	2,29–6,00	21	

Примечание: Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — межквартильный интервал; \* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Table 7. TREC Levels in patients with and without BC recurrence

Indicator	Categories	TREC, copies/105 cells			p
		Median, Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Absolute number of patients (n)	
Recurrence	No recurrence	22.43	9.61–61.00	175	< 0.001*
	Recurrence	3.00	2.29–6.00	21	

Note: Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — interquartile range; \* — differences are statistically significant (p < 0.05).

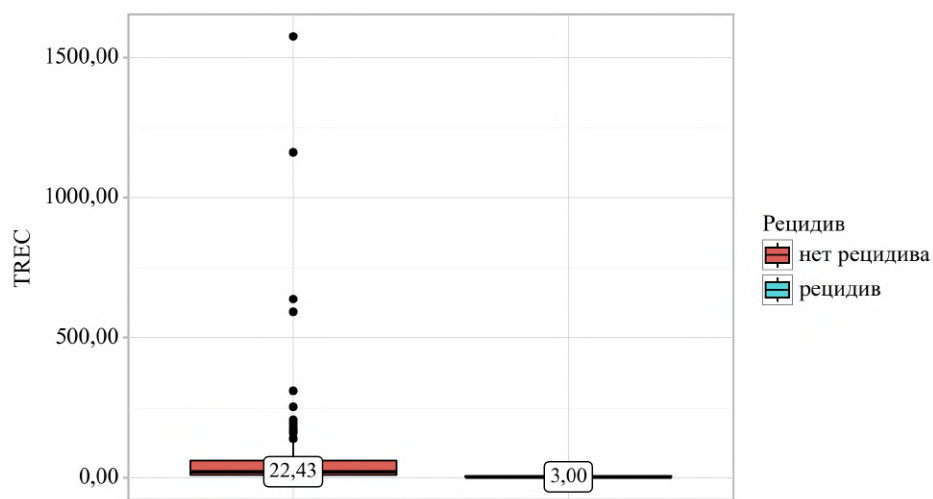


Рис. 2. Уровень TREC (копий/10<sup>5</sup> клеток) в зависимости от наличия рецидива  
Fig. 2. TREC level (copies/10<sup>5</sup> cells) depending on the presence of recurrence

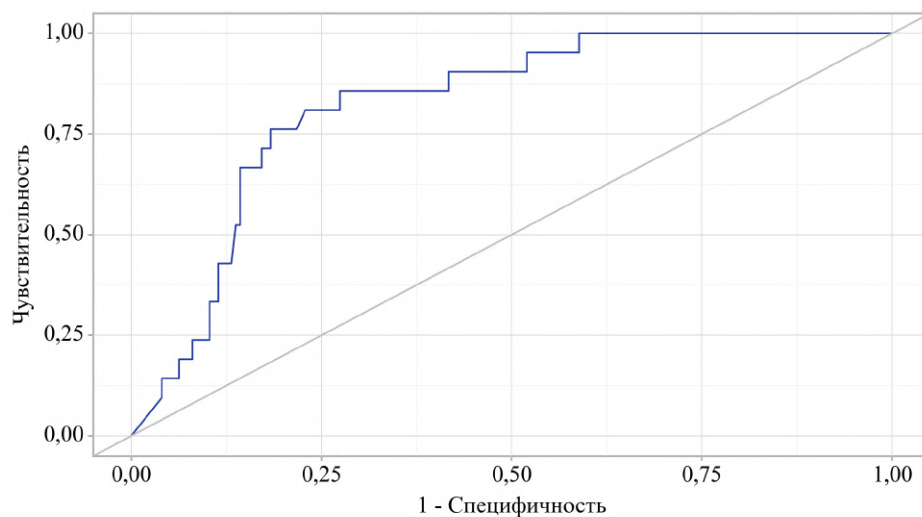


Рис. 3. Кривая (ROC-кривая), характеризующая зависимость вероятности рецидива от уровня TREC  
Fig. 3. The curve (ROC curve) characterizing the dependence of the probability of recurrence on the TREC level

Таблица 8. Частота рецидива при разных стадиях РМЖ

Показатель	Категории	Рецидив		P
		Нет рецидива	Рецидив	
Стадия	I стадия	50 (28,6)	0 (0,0)	< 0,001*
	II стадия	100 (57,1)	10 (47,6)	
	III стадия	25 (14,3)	11 (52,4)	

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Table 8. Recurrence rate at different stages of BC

Indicator	Categories	No Recurrence	Recurrence	P
Stage	Stage I	50 (28.6 %)	0 (0.0 %)	< 0.001*
	Stage II	100 (57.1 %)	10 (47.6 %)	
	Stage III	25 (14.3 %)	11 (52.4 %)	

Note: \* — differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

При анализе уровня KREC в зависимости от стадии РМЖ не было выявлено аналогичной тенденции, что говорит о сохранении дифференцировки В-лимфоцитов у больных с РМЖ при всех стадиях неметастатического РМЖ,  $p = 0,753$  (табл. 6).

Завершающим этапом исследования стал анализ взаимосвязи уровней TREC с развитием рецидива заболевания; были получены значимые различия в подгруппах пациентов: крайне низкий уровень TREC у больных с дальнейшим прогрессированием опухолевого процесса по сравнению с пациентами без развития рецидива (медиана TREC — 22,43 против 3,0;  $p < 0,001$ ), табл. 7. Анализ копийности клеток TREC в зависимости от наличия рецидива заболевания представлен на рис. 2.

С помощью ROC-анализа была построена кривая вероятности развития рецидива в зависимости от уровня TREC в крови у больных ранним РМЖ, рис. 3. Пороговое значение TREC в точке *cut-off*, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,31 копий/ $10^5$  клеток. Рецидив РМЖ прогнозировался при значении TREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7 и 72,6 % соответственно.

Аналогичный анализ был проведен для оценки прогностической роли KREC в отношении оценки риска рецидива; статистически значимого влияния не отмечено ( $p = 0,189$ ).

Было важно проанализировать влияние увеличения стадии на частоту развития рецидива у больных ранним РМЖ; отмечена значимое нарастание частоты дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса от I ко II и III стадиям заболевания (0 % при I стадии, 47,6 % при II стадии и 52,4 % при III стадии РМЖ),  $p < 0,0001$ , табл. 8.

С учетом влияния иммунной системы на прогрессирование болезни, был проведен анализ уровня TREC в зависимости от наличия рецидива (табл. 9, рис. 4).

Анализ показал, что медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе пациентов с I стадией не была достигнута, при II стадии составила 96,00 мес. (95 % ДИ: 96,00–96,00 мес.), медиана БРВ в группе с III стадией составила 29,00 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 19,00–41,00 мес.).

По результатам многофакторного анализа отмечено, что при увеличении TREC на 1 копию/ $10^5$  клеток риск рецидива уменьшался в 1,074 раза. Следовательно, при увеличении TREC на 10 копий/ $10^5$  клеток следует ожидать уменьшение риска рецидива в 10,74 раза.

## Обсуждение

Поиск точной оценки риска рецидива у больных ранним РМЖ является важнейшей задачей клинической онкологии. Мы предположили, что риск прогрессирования заболевания ассоциируется с недостаточной работой иммунной системы, которую можно оценить в крови при анализе уровня TREC и KREC (участков ДНК Т- и В-лимфоцитов, которые остаются после созревания указанных клеток). На фоне адъювантной терапии у пациентов с прогрессированием заболевания отмечается более низкая медиана концентрации эксцизионных колец Т-клеточного рецептора, что свидетельствует о снижении количества Т-лимфоцитов; то есть наблюдается Т-клеточный иммунодефицит, который осуществляет главную надзорную функцию над опухолью. Изменение иммунного профиля пациентов является неотъемлемой частью онкогенеза [9, 13, 14]. Многие виды злокачественных новообразований приво-

дят к супрессии естественной противоопухолевой активности иммунной системы [8, 10].

Целью исследования стало определение уровня TREC в крови у больных с рецидивом и без такового при люминальном подтипе РМЖ; в исследовании было включено 196 пациентов с люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ I–III стадий. Результаты показали значимое снижение количества TREC в крови пациентов с дальнейшим прогрессированием, что было расценено как дефицит Т-клеточного звена иммунитета, который осуществляет главную роль над контролем опухолевого роста. Таким образом, оценка уровня TREC на фоне адъювантной терапии может стать новым фактором риска развития рецидива у больных РМЖ.

Поскольку тимус с возрастом подвергается инволюции, количество TREC ожидаемо уменьшается с возрастом, что и подтвердилось в исследовании [11]. Были отмечены возрастные изменения TREC, что отражает процесс старения клеточного иммунитета у больных с РМЖ. Мы также установили снижение референсного диапазона TREC в различных возрастных группах больных с ранним РМЖ. Наш анализ позволил выявить ключевые характеристики старения иммунной системы в виде уменьшения TREC по сравнению со здоровой популяцией, что значительно увеличивает не только риск развития РМЖ, но и определяет прогноз заболевания. Результаты имеют высокую клиническую ценность и могут служить основой для внедрения иммунного мониторинга в профилактических и терапевтических целях.

В данной работе впервые представлены результаты исследования уровня TREC у больных с ранними стадиями рака молочной железы, определена прогностическая значимость уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора. Дальнейшие иммуноонкологические исследования позволят учитывать изменения показателей TREC и KREC в динамике и использовать прогностическое влияние этих изменений на результаты лечения и показатели выживаемости.

Современные подходы к лечению рака молочной железы требуют более глубокого понимания иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом в целом. Данное исследование приближает понимание иммунологических изменений происходящих у пациентов при назначении различных схем противоопухолевой лекарственной терапии и патогенетическое обоснование их использования для активации противоопухолевого иммунитета.

### Заключение

Полученные данные подтверждают мнение о том, что рак молочной железы может быть

иммуноопосредованным онкологическим заболеванием, при котором наблюдается снижение активности работы иммунной системы организма. Определение уровня TREC на фоне адъювантной терапии продемонстрировало эффективность прогнозирования риска рецидива рака молочной железы. Представленные данные указывают на высокий потенциал использования метода определения уровня TREC для прогнозирования риска развития рецидива и оценки оптимальной тактики лечения в реальной клинической практике.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в статье.

### 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. Протокол ИО-001, от 21 июля 2022 г. утвержден Этическим комитетом ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with patients' rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were carried out in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights as amended in 2013. The Ethics Committee of the State Autonomous Healthcare Institution, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health, Republic of Bashkortostan, approved protocol "IO-001" on 21 July 2022. All patients voluntarily gave their informed consent to participate in the study.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Funding

The work was performed without external funding.

### Участие авторов

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Кудлай Д.А. — концепция статьи;

Султанбаев А.В. — написание текста;

Султанбаев А.В., Султанбаева Н.И. — сбор и обработка материала;

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., К.В. Меньшиков, Султанбаев М.В., Кудлай Д.А. — обзор литературы;

Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф. — перевод на английский язык;

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В. — анализ материала;

Султанбаев А.В. — статистическая обработка;

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

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., К.В. Меньшиков, Измайлов А.А., Султанбаев М.В.,

Кудлай Д.А. — утверждение окончательного варианта статьи.

#### Authors' Contributions

Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Dmitriy A. Kudlay suggested the concept of the article;  
Aleksandr V. Sultanbaev drafted the text;  
Aleksandr V. Sultanbaev, Nadezhda I. Sultanbaeva collected and processed the material;  
Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina, Aynur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezhda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Mikhail V. Sultanbaev, Dmitriy A. Kudlay reviewed the literature;  
Aleksandr V. Sultanbaev, Aynur F. Nasretidinov translated the materials into English;  
Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina analyzed the material;  
Aleksandr V. Sultanbaev performed statistical processing;  
Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina, Aynur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezhda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Mikhail V. Sultanbaev, Dmitriy A. Kudlay edited the article;  
Aleksandr V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Irina V. Kolyadina, Aynur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezhda I. Sultanbaeva, Menshikov K.V., Izmailov A.A., Mikhail V. Sultanbaev, Dmitriy A. Kudlay approved the final version of the article.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., et al. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024». Вопросы онкологии. 2024; 70(6): 1175–1188.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-OF-2194. [Vladimir F. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Tatiana Yu. Semiglazova, et al. 1st Saint Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2024”. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1175–1188.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-OF-2194 (In Rus)].
2. Султанбаев А.В., Колядина И.В., Гилязова И.Р., et al. Наследственные формы злокачественных новообразований молочных желез: прогноз, скрининг и профилактика. Обзор литературы. *Современная онкология*. 2024; 26(1): 48–55.-DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202656. [Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Gilyazova I.R., et al. Hereditary forms of breast malignant neoplasms: prognosis, screening and prevention. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024; 26(1): 48–55.-DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202656 (In Rus)].
3. Колядина И.В. Эскалация адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: кому, когда и зачем? *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2024; 20(1): 89–103.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103. [Kolyadina I.V. Escalation of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer: to whom, when and why? *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2024; 20(1): 89–103.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103 (In Rus)].
4. Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Современная онкология*. 2023; 25(1): 35–45.-DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053. [Kolyadina I.V. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023; 25(1): 35–45.-DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053 (In Rus)].
5. Curigliano G., Burstein H.J., Gnant M., et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of Oncology*. 2023; 34(11): 970–986.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017.
6. Sorokina I., Ignatieva M., Kolyadina I.V., et al. Therapy decision-making after pre-operative endocrine therapy in HR+ HER2- early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(16 suppl): e12520 .-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.e1252.
7. Морозов Д.А., Колядина И.В., Ганьшина И.П., et al. Особенности ответа на неoadъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование). Злокачественные опухоли. 2021; 11(4): 5–13. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13. [Morozov D.A., Kolyadina I.V., Ganshina I.P., et al. Characteristics of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer. Original study. *Malignant Tumors*. 2021; 11(4): 5–13. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13 (In Rus)].
8. Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., et al. Стратегия усиления специфического противоопухолевого иммунитета у больных с меланомой. *Эффективная фармакотерапия*. 2024; 20(5): 116–121.-DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-5-116-121. [Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikov K.V., et al. Strategy for enhancing specific antitumor immunity in patients with melanoma. *Effective pharmacotherapy*. 2024; 20 (5): 116–121.-DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-116-121 (In Rus)].
9. Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Мусин Ш.И., et al. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024; 13(6): 70–77. [Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Musin Sh.I., et al. Specific antitumour immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2024; 13(6): 70-77.-DOI: 10.17116/onkolog20241306170 (In Rus)].
10. Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Sultanbaev M., et al. Options for enhancing specific antitumor immunity in patients with melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2024; 42(16 suppl): e21547.
11. Chang S.T., Chuang Y.F., Li A.H., et al. Age-dependent immune profile in healthy individuals: an original study, systematic review and meta-analysis. *Immunity & Ageing*. 2024; 21(1): 75.-DOI: 10.1186/s12979-024-00480-x.
12. Hong H., Wang Q., Li J., et al. Aging, cancer and immunity. *Journal of Cancer*. 2019; 10(13): 3021–3027.-DOI: 10.7150/jca.30723.
13. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В., et al. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач*. 2021; 32(6): 21–28. -DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05. [Davydova N.V., Prodeus A.P., Obraztsov I.V., et al. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach*. 2021; 32(6): 21–28.-DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05 (In Rus)].

14. Chen F., Tang H., Cai X., et al. DAMPs in immunosenescence and cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2024; 106-107: 123–142.-DOI: 10.1016/j.semcancer.2024.09.005. in *Immunology*. 2024; 15: 1338680.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1338680.
15. Huang M., Wang Y., Fang L., et al. T cell senescence: a new perspective on immunotherapy in lung cancer. *Frontiers* Поступила в редакцию / Received / 17.02.2025  
Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2025  
Принята к печати / Accepted for publication / 21.03.2025

### Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Александр Валерьевич Султанбаев / Aleksandr V. Sultanbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; eLibrary SPIN: 3418-8430; Researcher ID (WOS): ABF-8531-2020; Author ID (Scopus): 57194939233.

Ирина Александровна Тузанкина / Irina A. Tuzankina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>; eLibrary SPIN: 8480-3628; Researcher ID (WOS): B-2037-2017; Author ID (Scopus): 6507111269.

Дмитрий Анатольевич Кудлай / Dmitriy A. Kudlay / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; eLibrary SPIN: 4129-7880; Researcher ID (WOS): X-1344-2019; Author ID (Scopus): 57225772840.

Шамиль Исмагилович Мусин / Shamil I. Musin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; eLibrary SPIN: 2562-0888; Researcher ID (WOS): IWD-5996-2023; Author ID (Scopus): 58564144500.

Константин Викторович Меньшиков / Konstantin V. Menshikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; eLibrary SPIN: 2259-9155; Author ID (Scopus): 36708199100.

Михаил Валерьевич Султанбаев / Mikhail V. Sultanbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/10.1134/s0018143917010076>; eLibrary SPIN: 9496-8926; Researcher ID (WOS): ITR-9326-2023; Author ID (Scopus): 36190035400.

Надежда Ивановна Султанбаева / Nadezhda I. Sultanbaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; eLibrary SPIN: 1814-5565; Researcher ID (WOS): GSO-1470-2022; Author ID (Scopus): 57221997289.

Айнур Фанутович Насретдинов / Aynur F. Nasretdinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; eLibrary SPIN: 8648-9240; Researcher ID (WOS): MGA-7892-2025; Author ID (Scopus): 57222000441.

Ирина Владимировна Колядина / Irina V. Kolyadina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; eLibrary SPIN: 2297-4122; Researcher ID (WOS): P-9666-2015; Author ID (Scopus): 55561305100.

Адель Альбертович Измайлов / Adel A. Izmailov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9244>; eLibrary SPIN: 5106-7941; Author ID (Scopus): 59009936000.





© Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, К.С. Гречухина<sup>1</sup>, Д.А. Филоненко<sup>1</sup>, М.В. Сухова<sup>1</sup>,  
 Д.В. Попов<sup>1</sup>, М.А. Иванюк<sup>1</sup>, И.И. Андреяшкина<sup>1</sup>, А.С. Данилова<sup>2</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>2</sup>,  
 Т.Г. Антонова<sup>3</sup>, И.А. Покатаев<sup>3</sup>, В.И. Евдокимов<sup>4</sup>, М.Ю. Федянин<sup>4</sup>, Н.Ю. Соколов<sup>5</sup>, И.Е. Хатков<sup>1</sup>

## Абемациклиб в реальной клинической практике адъювантной терапии HR+/HER2-рака молочной железы высокого риска: опыт якорных центров г. Москвы

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы, городской округ Красногорск, пос. Истра, Российская Федерация

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

© Lyudmila G. Zhukova<sup>1</sup>, Katerina S. Grechukhina<sup>1</sup>, Daria A. Filonenko<sup>1</sup>, Margarita V. Sukhova<sup>1</sup>,  
 Dmitriy V. Popov<sup>1</sup>, Mariya A. Ivanuyk<sup>1</sup>, Irina I. Andreyashkina<sup>1</sup>, Anastasia S. Danilova<sup>2</sup>,  
 Daniil L. Stroyakovskiy<sup>2</sup>, Tatyana G. Antonova<sup>3</sup>, Ilya A. Pokataev<sup>3</sup>, Vladimir I. Evdokimov<sup>4</sup>,  
 Mikhail Yu. Fedyanin<sup>4</sup>, Nikolay Yu. Sokolov<sup>5</sup>, Igor E. Khatkov<sup>1</sup>

## Abemaciclib in the Real-World Clinical Practice of Adjuvant Therapy for High-Risk HR+/HER2-Breast Cancer: Experience of Anchor Centers in Moscow

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center Kommunarka, Moscow, the Russian Federation

<sup>5</sup>Botkin Hospital, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Несмотря на то, что прогноз люминального рака молочной железы (РМЖ) является значимо более благоприятным, чем при других подтипах, пациенты с факторами риска прогрессирования (поражением лимфоузлов, высоким Ki-67 и G) имеют значительную вероятность рецидива и требуют интенсификации лечения. Исследование monarchE продемонстрировало: добавление абемациклиба к стандартной эндокринотерапии снижает риск прогрессирования заболевания и отдаленных метастазов на 32–33 %, что подтверждается улучшением пятилетней выживаемости без инвазивного заболевания и без отдаленных метастазов.

**Цель.** Изучить применение абемациклиба в адъювантной терапии люминального HER2-негативного рака молочной железы (HR+/HER2-РМЖ) высокого риска в реальной клинической практике г. Москвы.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 163 пациентки с HR+/HER2-РМЖ высокого риска. На момент анализа данных (декабрь 2024 г.) 28 пациенток завершили этап терапии абемациклибом. Медиана периода наблюдения составила 21,0 мес. (размах — 5,5–46,1). Характеристика включенных пациенток сопоставима с таковой в исследовании monarchE, однако следует отметить значительно более высокую долю пациенток, получивших неадъювантную химиотерапию (61,9 против 37,0 %), а

**Introduction.** Although the prognosis for luminal HER2-negative breast cancer (HR+/HER2-BC) is significantly better than for other subtypes, patients with risk factors for progression, such as lymph node involvement, high Ki-67 and G, have a significant risk of relapse and require more intensive treatment. The monarchE study demonstrated that adding abemaciclib to standard endocrine therapy reduces the risk of disease progression and distant metastases by 32–33%. This is supported by improvements in five-year survival without invasive disease (IDFS) and without distant metastases (DRFS).

**Aim.** To study the use of abemaciclib in the adjuvant therapy of early high-risk luminal HR+/HER2- BC in real-life clinical practice in Moscow.

**Materials and Methods.** A prospective observational study was conducted, which included 163 patients with high-risk HR+/HER2-BC. By the time the data was analysed in December 2024, 28 patients had completed the abemaciclib therapy stage. The median follow-up period was 21.0 months (range 5.5–46.1). While the characteristics of the included patients are comparable to those in the monarchE study, it should be noted that a significantly higher proportion of patients received neoadjuvant chemotherapy (61.9 vs. 37.0%), and a higher percentage of patients had at least four affected

также больший процент пациенток с поражением не менее четырех лимфатических узлов (84,7 против 59,8 %). Оценивали выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) и без отдаленных метастазов (ВБОМ).

**Результаты.** События ВБИЗ были зарегистрированы у 7 пациенток (4,3 %): у 3 из них наблюдались локорегионарные рецидивы, у 3 — отдаленные метастазы, у 1 — развитие метастатического заболевания. Шестимесячный показатель ВБИЗ составил 99,4 %, 12-месячный — 97,1 %, 18-месячный — 95,7 %, что сопоставимо с данными monarchE. Основные нежелательные явления включали нейтропению (13,8 %) и диарею (10,6 %), однако в большинстве случаев они были управляемыми.

**Выводы.** Таким образом, абемациклиб в сочетании с эндокринотерапией является эффективной стратегией адъювантного лечения HR+/HER2-РМЖ высокого риска, позволяющей снизить вероятность системного рецидива, а его профиль безопасности делает препарат доступным для клинического применения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; адъювантная эндокринотерапия; абемациклиб; люминальный рак молочной железы; ранний рак молочной железы

**Для цитирования:** Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Попов Д.В., Иванюк М.А., Андреяшкина И.И., Данилова А.С., Стройковский Д.Л., Антонова Т.Г., Pokataev И.А., Евдокимов В.И., Федянин М.Ю., Соколов Н.Ю. Абемациклиб в реальной клинической практике адъювантной терапии HR+/HER2-рака молочной железы высокого риска: опыт якорных центров г. Москвы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 604-613.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2319

✉ Контакты: Гречухина Катерина Сергеевна, dr.grechukhina@gmail.com

## Введение

Несмотря на то, что мы привыкли относиться к раннему люминальному HER2-негативному раку молочной железы (РМЖ) как к индолентному заболеванию, которое часто даже «перелечивается» за счет проведения адъювантной химиотерапии и/или продленной эндокринотерапии, многие пациентки с этим подтипом продолжают рецидивировать и даже погибать от прогрессирования заболевания как на фоне «чистой» эндокринотерапии, так и при добавлении цитостатического лечения. Особенно это касается больных с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками: опухоль более 5 см, N+, высокий уровень KI-67, высокая степень злокачественности G3, низкая экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона. Так, по данным Burstein H.J. et al., риск прогрессирования заболевания в течение пяти лет после завершения радикального лечения у пациенток высокого риска достигает 30 % [1], а в исследовании Sheffield K.M. et al. продемонстрировано, что пятилетняя выживаемость без инвазивного заболевания в группе высокого риска на 20,7 % ниже по сравнению с группой низкого риска (рис. 1) [2].

И действительно, при стадии N1 (то есть при поражении 1–3 регионарных лимфоузлов) пятилетний кумулятивный риск рецидива составляет

lymph nodes (84.7% vs. 59.8%). IDFS and DRFS were assessed.

**Results.** IDFS events were reported in seven patients (4.3 %), of whom three had locoregional recurrences and three had distant metastases and one had metachronous cancer. The 6-month IDFS rate was 99.4%, the 12-month — 97.1%, and the 18-month — 95.8%, which is comparable to the monarchE data. The main adverse events were neutropenia (13.8%) and diarrhea (10.6%), but these were manageable in most cases.

**Conclusion.** Thus, the combination of abemaciclib and endocrine therapy is an effective adjuvant treatment strategy for high-risk HR+/HER2- BC, reducing the likelihood of systemic relapse. The drug's favorable safety profile makes it suitable for clinical use.

**Keywords:** breast cancer; adjuvant endocrine therapy; abemaciclib; luminal breast cancer; early breast cancer

**For Citation:** Lyudmila G. Zhukova, Katerina S. Grechukhina, Daria A. Filonenko, Margarita V. Sukhova, Dmitriy V. Popov, Mariya A. Ivanuyk, Irina I. Andreyashkina, Anastasia S. Danilova, Daniil L. Stroyakovskiy, Tatyana G. Antonova, Ilya A. Pokataev, Vladimir I. Evdokimov, Mikhail Yu. Fedyanin, Nikolay Yu. Sokolov, Igor E. Khatkov. Abemaciclib in the real-world clinical practice of adjuvant therapy for high-risk HR+/HER2- breast cancer: experience of anchor centers in Moscow. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 604-613.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2319

26 %, а при N2 — 34 %. Стоит отметить, что среди пациенток с вовлечением лимфоузлов около 16,7 % сталкиваются с прогрессированием заболевания уже в первые 5 лет после проведения радикального лечения [4]. В связи с этим пациентки группы высокого риска прогрессирования, хоть формально и относятся к «благоприятному» люминальному HER2-негативному подтипу РМЖ, очевидно требуют дополнительных методов адъювантной терапии для предотвращения системного рецидива заболевания и, увы, высокой вероятности смерти от метастатической болезни, следующей за таким рецидивом.

Одним из ключевых механизмов прогрессирования люминального рака молочной железы является гиперэкспрессия циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6), что способствует пролиферации опухолевых клеток посредством фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb). Это дало основание предположить, что перспективным направлением в адъювантной терапии может стать использование ингибиторов CDK4/6, эффективность одного из которых, абемациклиба, была подтверждена в исследованиях серии Monarch [5].

Для того чтобы оценить роль адъювантной терапии абемациклибом в снижении риска развития рецидива при HR+/HER2-РМЖ, было инициировано исследование monarchE, в которое



Рис. 1. Риск развития инвазивного заболевания в группах высокого и невысокого риска прогрессирования при люминальном РМЖ [адаптировано из 2]

Fig. 1. Risk of developing invasive disease in high and low risk groups of progression in luminal breast cancer [adapted from 2]

суммарно были включены 5637 пациентов (как женщины в любом статусе менопаузы, так и мужчины), ранее радикально прооперированные по поводу HR+/HER2- РМЖ высокого риска [6]. К факторам высокого риска прогрессирования были отнесены  $\geq 4$  метастатически пораженных регионарных лимфоузлов или 1–3 метастатических лимфоузла и не менее одного из следующих факторов: высокая степень злокачественности опухоли (G3) и/или Ki-67  $\geq 20$  % и/или размер опухоли  $\geq 5$  см. В monarchE не включали пациенток со стадией N0 или с отечно-инфильтративной формой РМЖ. Также критерием исключения было наличие в анамнезе синкоп сердечно-сосудистой этиологии, желудочковых нарушений ритма, тромбоза глубоких вен. Пациенты были рандомизированы в две группы (1 : 1): первая получала стандартную эндокринотерапию (ЭТ), вторая – эндокринотерапию в сочетании с абемациклибом.

Первичной конечной точкой исследования стала выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ). Вторичными конечными точками были выбраны выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ), общая выживаемость, безопасность терапии, оценка качества жизни пациентов. С учетом того, что ВБИЗ и ВБОМ являются достаточно непривычными показателями, стоит дифференцировать эти понятия. ВБИЗ включает в себя локорегионарный рецидив, развитие контралатерального РМЖ, развитие отдаленных метастазов, возникновение второго первичного рака (не молочной железы) и любой летальный исход. ВБОМ — более узкое понятие, которое учитывает только развитие отдаленных метастазов и летальный исход.

Группы пациентов были хорошо сбалансированы, подробная характеристика представлена в табл. 1. Также отдельно была проанализирована подгруппа пациентов, подпадающих под крите-

рии высокого риска с 1–3 пораженными лимфатическими узлами (табл. 2).

При третьем промежуточном анализе, при медиане наблюдения за пациентами 54 мес., на пятилетнем срезе было отмечено увеличение ВБИЗ в группе абемациклиба на 7,6 %: 83,6 против 76,0 % в группе чистой эндокринотерапии, при этом отмечено снижение относительного риска развития инвазивного заболевания на 32 % (HR = 0,68; 95 % CI 0,6–0,77) [7]. Примечательно, что кривые ВБИЗ, начав расходиться после завершения двухлетнего периода приема абемациклиба (рис. 2а), сохраняют эту тенденцию и при последующих срезах наблюдения. Промежуточный анализ также продемонстрировал преимущество во ВБОМ при добавлении абемациклиба к стандартной эндокринотерапии: так, пятилетний показатель составил 86,0 % в изучаемой группе против 79,2 % в стандартной эндокринотерапии; при этом относительный риск развития отдаленных метастазов или смерти снижался на 33 % (HR = 0,67, 95 % CI 0,59–0,77) (рис. 2б).

Безусловно, одной из наиболее волнующих конечных точек исследования являлась общая выживаемость. При последнем промежуточном анализе (срез данных был проведен 3 июля 2023 г.) количество произошедших событий было достаточно малым, чтобы можно было судить о статистической значимости, поэтому окончательные выводы можно будет сформулировать при окончательном анализе, который запланирован либо по истечении 10 лет с даты рандомизации последнего включенного пациента, либо при наступлении 390 событий в любой из исследуемых групп. На момент последнего среза данных статистически значимой разницы между группами получено не было: HR = 0,9; 95 % CI 0,75–1,09 (рис. 2в), однако количество событий в группе чистой эндокринотерапии было несколько

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование monarchE [6]

Характеристика		Абемациклиб + эндокринотерапия N = 2808, n (%)	Только эндокринотерапия N = 2829, n (%)
Возраст	Медиана (размах)	51 (23-89)	51 (22-86)
Возрастные категории	< 65 лет	2371 (84,4)	2416 (85,4)
	≥ 65 лет	437 (15,6)	413 (14,6)
Пол	Женщины	2787 (99,3)	2814 (99,5)
	Мужчины	21 (0,7)	15 (0,5)
Менопаузальный статус	Пременопауза	1221 (43,5)	1232 (43,5)
	Постменопауза	1587 (56,5)	1597 (56,5)
Предшествующее лечение	Неoadъювантная химиотерапия	1039 (37,0)	1048 (37,0)
	Адъювантная химиотерапия	1642 (58,5)	1647 (58,2)
	Без химиотерапии	127 (4,5)	134 (4,7)
Число положительных лимфоузлов	0	7 (0,2)	7 (0,2)
	1–3	1119 (39,9)	1143 (40,4)
	≥ 4	1680 (59,8)	1679 (59,3)
Гистологическая степень злокачественности	G1	209 (7,4)	215 (7,6)
	G2	1373 (48,9)	1395 (49,3)
	G3	1090 (38,8)	1066 (37,7)
Размер первичной опухоли по данным патоморфологического анализа после радикальной операции	< 20 мм	780 (27,8)	765 (27,0)
	20–50 мм	1369 (48,8)	1419 (50,2)
	≥ 50 мм	610 (21,7)	612 (21,6)
Ki-67 по централизованной оценке	< 20 %	953 (33,9)	973 (34,4)
	≥ 20 %	1262 (44,9)	1233 (43,6)
	Нет оценки	593 (21,1)	623 (22,0)
Статус рецепторов прогестерона	Положит.	2421 (86,2)	2453 (86,7)
	Отрицат.	298 (10,6)	294 (10,4)

Table 1. Characteristics of patients included in the monarchE study [6]

Characteristics		Abemaciclib + endocrine therapy N = 2808, n (%)	Endocrine therapy N = 2829, n (%)
Age	Median (range)	51 (23–89)	51 (22–86)
Age category	< 65 years	2371 (84.4)	2416 (85.4)
	≥ 65 years	437 (15.6)	413 (14.6)
Sex	Women	2787 (99.3)	2814 (99.5)
	Men	21 (0.7)	15 (0.5)
Menopausal status	Premenopausal	1221 (43.5)	1232 (43.5)
	Postmenopausal	1587 (56.5)	1597 (56.5)
Previous treatment	Neoadjuvant chemotherapy	1039 (37.0)	1048 (37.0)
	Adjuvant chemotherapy	1642 (58.5)	1647 (58.2)
	Without chemotherapy	127 (4.5)	134 (4.7)
Number of metastatic lymphatic nodes	0	7 (0.2)	7 (0.2)
	1–3	1119 (39.9)	1143 (40.4)
	≥ 4	1680 (59.8)	1679 (59.3)
Grade	G1	209 (7.4)	215 (7.6)
	G2	1373 (48.9)	1395 (49.3)
	G3	1090 (38.8)	1066 (37.7)
Primary tumor size according to pathomorphological analysis after radical surgery	< 20 mm	780 (27.8)	765 (27.0)
	20–50 mm	1369 (48.8)	1419 (50.2)
	≥ 50 mm	610 (21.7)	612 (21.6)
Ki-67 according to centralized assessment	< 20 %	953 (33.9)	973 (34.4)
	≥ 20 %	1262 (44.9)	1233 (43.6)
	None	593 (21.1)	623 (22.0)
Progesterone receptors	Positive	2421 (86.2)	2453 (86.7)
	Negative	298 (10.6)	294 (10.4)

Таблица 2. Дополнительные характеристики включенных в исследование monarchE пациентов с 1–3-мя пораженными лимфатическими узлами [6]

	Абемациклиб + эндокринотерапия, n (%)	Только эндокринотерапия, n (%)
Размер опухоли ≥ 5 см (патоморфологич.)	249 (8,9)	236 (8,3)
Размер опухоли ≥ 5 см (визуализирующие методы)	152 (5,4)	158 (5,6)
3 степень злокачественности	629 (22,4)	618 (21,8)
Только показатель Ki-67 ≥ 20 % по централизованной оценке	216 (7,7)	237 (8,4)

Table 2. Additional characteristics of patients included in the monarchE study with 1–3 affected lymph nodes [6]

	Abemaciclib + endocrine therapy, n (%)	Endocrine therapy, n (%)
Tumor size ≥ 5 cm (pathological)	249 (8.9)	236 (8.3)
Tumor size ≥ 5 cm (imaging)	152 (5.4)	158 (5.6)
Grade 3	629 (22.4)	618 (21.8)
Only Ki-67 ≥ 20 % by centralized assessment	216 (7.7)	237 (8.4)

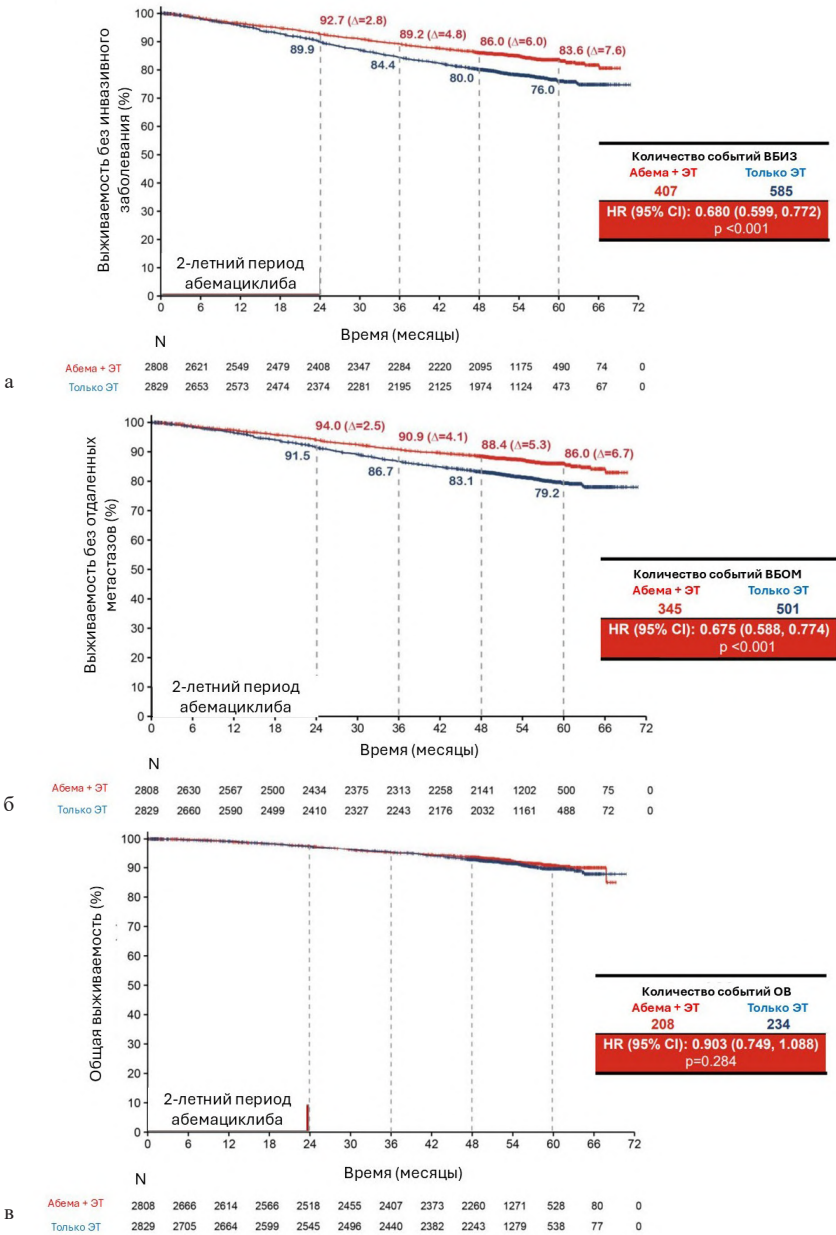


Рис. 2. а — БВИЗ, б — ББОМ, в — ОВ по данным промежуточного анализа исследования monarchE [адаптировано из 7]  
Fig. 2. а — IDFS, б — DRFS, в — OS according to the interim analysis of the monarchE study [adapted from 7]

больше, чем в группе абемациклиба (234 и 208 соответственно). При этом при анализе состава событий с течением времени можно отметить, что соотношение пациентов, умерших от прогрессирования РМЖ в изучаемой группе, снижается в сравнении с классической эндокринотерапией, что подтверждается при первичном, втором и при третьем промежуточном анализе.

Еще одной из конечных точек исследования monarchE стала оценка профиля токсичности препарата [8]. Наиболее частым нежелательным явлениями (НЯ) в группе абемациклиба ожидаемо стала диарея (ее частота составила около 84 %), однако большая часть этого НЯ пришлась на 1-ю и 2-ю степени по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); также лишь 4,8 % пациентов завершили лечение по этой причине. Второй по частоте встречаемости стала нейтропения (46 %), далее — утомляемость (41 %) и боль в животе (36 %), вероятнее всего, ассоциированная с диареей. НЯ особого интереса в исследовании были представлены развитием венозной тромбозомболии (2,5 % в группе абемациклиба против контроля), тромбозомболии легочной артерии (1,0 против 0,1 %) и интерстициального заболевания легких (3,3 против 1,3 %). Важно отметить, что одной из конечных точек исследования была оценка качества жизни, и, несмотря на зарегистрированные нежелательные явления при применении абемациклиба, в monarchE не было продемонстрировано его значимого снижения у пациентов [9].

В исследовании monarchE отдельно анализировалась частота редукции дозы абемациклиба ввиду развития НЯ [10]. Среди всех включенных пациентов 30 % потребовалось снижение дозы на один, а 14 % — на два уровня. Наибольший риск необходимости редукции отмечен у пациентов старше 65 лет или имевших не менее четырех сопутствующих заболеваний. Для достоверной оценки пациенты были распределены в три группы согласно полученной относительной дозоинтенсивности (< 66 %, 66–93 %, > 93 %). Четырехлетняя ВБИЗ не достигла значимых различий между всеми группами: 87,1, 86,4 и 83,7 % соответственно (HR = 0,905, 95 % CI 0,73–1,13).

Для оценки эффективности абемациклиба в реальной клинической практике в рамках адъювантной терапии раннего HR+/HER2-РМЖ согласно приказу № 1336 Департамента здравоохранения г. Москвы от 31.12.2021 было инициировано наблюдательное исследование.

### Материалы и методы

Как и в исследовании monarchE, первичной конечной точкой в наблюдательном исследова-

нии стало изучение ВБИЗ. При этой конечной точке в качестве событий рассматриваются локорегионарный рецидив, развитие контралатерального РМЖ, развитие отдаленных метастазов, возникновение второго первичного рака (не молочной железы) и любой летальный исход). Вторичные конечные точки также совпадали с таковыми в monarchE.

Первоначально критерии включения пациентов в наблюдательное исследование (НИ) были идентичны критериям, применявшимся в исследовании monarchE. В период с января 2022 по апрель 2023 г. когорта пациенток, включенных в НИ, соответствовала таковой в регистрационном исследовании. Однако с мая 2023 г. критерии включения были модифицированы в сторону более прогностически неблагоприятной подгруппы: в исследование стали включаться только пациентки с III стадией заболевания, имеющие cN2–3, подтвержденные морфологически, либо pN2–3 или ypN2–3.

С момента инициации НИ в него были включены 163 пациентки. На момент анализа данных (декабрь 2024 г.) 28 пациенток завершили этап терапии абемациклибом. Медиана периода наблюдения составила 11,7 мес. (6,9–16,6), визиты пациентов к врачу осуществлялись каждые четыре недели в соответствии с рутинной практикой (оценивали результаты общего, биохимического анализов крови, ЭКГ).

### Результаты

Характеристика включенных пациенток в целом сопоставима с таковой в исследовании monarchE, однако имела ряд отличий. Полная характеристика включенных пациенток и их различия по сравнению с когортой Московского НИ представлены в табл. 3.

На момент анализа случаи возникновения ВБИЗ были зарегистрированы у 7 пациентов (4,3 %), у 3 из которых наблюдались локорегионарные рецидивы, у 3 — отдаленные метастазы, у 1 пациентки — развитие метахронной злокачественной опухоли (рис. 3). Следует отметить, что при сопоставимых сроках наблюдения и доле пациентов, завершивших двухлетний прием абемациклиба, частота ВБИЗ в Московском НИ была статистически аналогична таковой в регистрационном исследовании monarchE и даже несколько нумерически ниже.

Самыми распространенными причинами завершения терапии являлись: токсичность (n = 13, 8,1 %), прогрессирование заболевания (n = 7, 4,4 %), отказ от продолжения терапии (n = 7, 4,4 %) и другие причины (n = 3, 1,9 %). Наиболее частыми НЯ были нейтропения (13,8 %, включая 3-ю степень у 5 %

**Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование monarchE и в Московское наблюдательное исследование**

Характеристика		Абемациклиб + ЭТ (monarchE) N = 2808, n (%)	Абемациклиб + ЭТ (НИ Москва) N = 163, n (%)
Возраст	Медиана (диапазон)	50 (27–74)	51 (27–74)
Возрастные категории	< 65 лет	2371 (84,4)	142 (87,1)
	≥ 65 лет	437 (15,6)	21 (12,9)
Менопаузальный статус	Пременопауза	1221 (43,5)	75 (46,0)
	Постменопауза	1587 (56,5)	88 (54,0)
Предшествующее лечение	Неoadъювантная химиотерапия	1039 (37,0)	101 (61,9)
	Адъювантная химиотерапия	1642 (58,5)	61 (37,4)
	Без химиотерапии	127 (4,5)	1 (0,7)
Число положительных лимфоузлов	0	7 (0,2)	4 (2,4)
	1–3	1119 (39,9)	21 (12,9)
	≥ 4	1680 (59,8)	138 (84,7)
Гистологическая степень злокачественности	G1	209 (7,4)	8 (4,9)
	G2	1373 (48,9)	95 (58,3)
	G3	1090 (38,8)	60 (36,8)
Статус рецепторов прогестерона	Положит.	2421 (86,2)	146 (89,6)
	Отрицат.	298 (10,6)	17 (10,4)
Вариант эндокринотерапии на момент начала прием абемациклиба	Ингибитор ароматазы ± овариальная супрессия	1928 (68,7)	146 (89,6)
	Тамоксифен (торемифен) ± овариальная супрессия	863 (30,9)	17 (10,4)

**Table 3. Comparative characteristics of patients included in the monarchE study and the Moscow observational study**

Characteristics		Abemaciclib + endocrine therapy N = 2808, n (%)	Abemaciclib + endocrine therapy (Moscow observational) N = 163, n (%)
Age	Median (range)	50 (27–74)	51 (27–74)
Age category	< 65 years	2371 (84.4)	142 (87.1)
	≥ 65 years	437 (15.6)	21 (12.9)
Menopausal status	Premenopausal	1221 (43.5)	75 (46.0)
	Postmenopausal	1587 (56.5)	88 (54.0)
Previous treatment	Neoadjuvant chemotherapy	1039 (37.0)	101 (61.9)
	Adjuvant chemotherapy	1642 (58.5)	61 (37.4)
	Without chemotherapy	127 (4.5)	1 (0.7)
Number of metastatic lymphatic nodes	0	7 (0.2)	4 (2.4)
	1–3	1119 (39.9)	21 (12.9)
	≥ 4	1680 (59.8)	138 (84.7)
Grade	G1	209 (7.4)	8 (4.9)
	G2	1373 (48.9)	95 (58.3)
	G3	1090 (38.8)	60 (36.8)
Progesterone receptors	Positive	2421 (86.2)	146 (89.6)
	Negative	298 (10.6)	17 (10.4)
Endocrine therapy option at the time of starting abemaciclib	Aromatase inhibitor ± ovarian suppression	1928 (68.7)	146 (89.6)
	Tamoxifen (toremifene) ± ovarian suppression	863 (30.9)	17 (10.4)

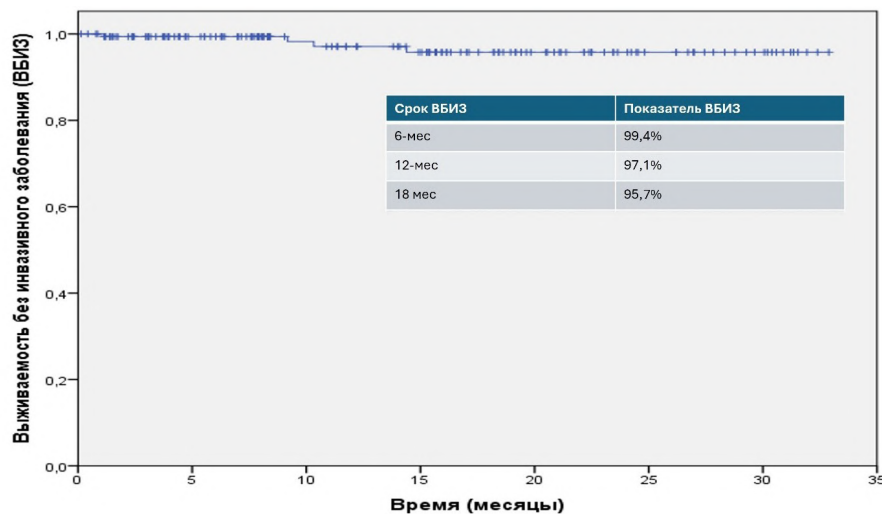


Рис. 3. ВБИЗ в Московском НИ в когорте пациентов, получавших абемациклиб в рамках НИ  
Fig. 3. IDFS in the Moscow Research Institute in the cohort of patients who received abemaciclib

пациентов) и диарея (10,6 %, преимущественно 1–2-е степени). Коррекция дозы вследствие развития нежелательных явлений потребовалась у 22 % пациентов.

Наблюдение за пациентами продолжается, и мы планируем продолжить анализ получаемых данных.

### Обсуждение

Данные об эффективности и безопасности применения абемациклиба в адъювантной терапии в реальной клинической практике на сегодняшний день ограничены всего несколькими ретроспективными исследованиями и, ввиду малого срока наблюдения за пациентами, в большей степени, посвящены переносимости абемациклиба, назначаемого в адъювантном режиме. Наиболее крупный анализ был проведен японскими коллегами на основании базы Medical Data Vision Co. у пациенток с HR+/HER2-PMЖ, получавших адъювантную терапию абемациклибом [11]. В анализ вошли данные 374 человек с I–III стадиями HR+/HER2-PMЖ, которым была проведена радикальная операция в течение любого периода до 365 дней до получения первой таблетки абемациклиба. Данные исследования пока что достаточно незрелые, так как медиана времени наблюдения составила 5,3 мес. Большая часть включенных пациенток имели стадию T2 (73 %) и N1 (58,5 %); это означает, что данная подгруппа была значимо более прогностически благоприятной в сравнении с исследованием monarchE (аналогичные характеристики — 48,8 и 39,9 %). По данным этого ретроспективного исследования, частота редукции дозы из-за развития НЯ была абсолютна сопоставима с таковой в исследовании monarchE (41,9 против 44,0 %).

Британскими коллегами были опубликованы результаты небольшого ретроспективного исследования, в котором изучили данные 55 пациенток, получивших адъювантную терапию абемациклибом [12]. Медиана возраста пациентов составила 56 лет (размах — 32–84 года). Медиана длительности терапии составила 7 мес. (2–13 мес.). Наиболее частыми НЯ были диарея (50,9 %), слабость (23,6 %) и нейтропения (7,2 %); при этом важно отметить, что большинство из них составили НЯ 1–2 степеней: так, например, диарея 1–2-й степеней по СТCAE была отмечена у 49 % пациентов, 3-й степени — у 1,8 %, а 4-я степень не была отмечена ни у кого. Редукция доз потребовалась 51 % пациентов, перерывы в лечении были отмечены у 61 % пациентов, в то время как прекращение терапии было отмечено у 5,5 %.

Прочие опубликованные исследования включают в себя еще меньшее количество пациентов [13]. На сегодняшний день наблюдательное исследование, инициированное согласно приказу № 1336 Департамента здравоохранения г. Москвы от 31.12.2021, является наиболее масштабным и методологически структурированным исследованием применения адъювантной терапии абемациклибом в условиях реальной клинической практики и позволило собрать и проанализировать данные значительной когорты пациентов, нуждающихся в интенсификации адъювантной эндокринотерапии посредством добавления абемациклиба.

Из особенностей включенных пациенток в сравнении с когортой monarchE следует отметить значительно более высокую долю больных, получивших неоадъювантную химиотерапию (61,9 против 37,0 %), а также больший процент пациенток с поражением не менее четырех лимфатических узлов (84,7 против 59,8 %), что при-

ведено в табл. 3. Данная особенность, наряду с изменением критериев включения, свидетельствует о менее благоприятном прогнозе у когорты пациентов, включенных в НИ, по сравнению с регистрационным исследованием monarchE.

Кроме того, стоит отметить, что в Московском НИ 89,6 % пациенток получали в качестве эндокринной терапии ингибиторы ароматазы ± овариальная супрессия, что является рутинной практикой центров, тогда как в monarchE этот показатель составил только 68,7 %.

Результаты ВБИЗ сопоставимы с таковыми в исследовании monarchE, однако будут скорректированы по результатам дальнейшего наблюдения. Еще одна отличительная особенность — более низкая частота нейтропении в сравнении как с регистрационным исследованием, так и с данными реальной клинической практики (13,8 против 46 %). Учитывая, что репортирование данного нежелательного явления строго обязательно по результатам клинического анализа крови при каждом визите пациента, затруднительно интерпретировать причину подобного расхождения.

К ограничениям НИ следует отнести частоту и корректность репортирования нежелательных явлений, которые невозможно оценить при непосредственном визите к врачу, таких как, например, диарея. Вероятнее всего, именно недооценка частоты развития диареи привела к значимо более низкому показателю частоты встречаемости в сравнении с опубликованными данными (10,6 против 84 % в monarchE).

### Выводы

Таким образом, данные как регистрационного исследования, так и реальной клинической практики подтверждают, что добавление абемациклиба к адъювантной эндокринотерапии у пациентов с HR+/HER2-раком молочной железы высокого риска прогрессирования представляет собой перспективную и клинически значимую опцию, позволяющую существенно снизить риск прогрессирования заболевания и, возможно, оказать влияние на общую выживаемость пациентов. Профиль токсичности данного препарата является предсказуемым и хорошо известным онкологам-клиницистам, имеющим опыт его применения в рамках терапии метастатического процесса.

На основании результатов нашего наблюдательного исследования ДЗМ г. Москвы было принято решение о внедрении подобного подхода в рутинную клиническую практику, и с 1 октября 2024 г. все пациенты HR+/HER2-РМЖ III стадии с морфологически подтвержденным метастатическим поражением четырех и более

регионарных лимфоузлов имеют возможность дополнительно к стандартной адъювантной эндокринотерапии получать и терапию абемациклибом на протяжении двух лет.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The work was performed without external funding.

#### 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 ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логина ДЗМ, протокол № 11/2021 от 15.12.2021. Все пациенты подписывали 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 was approved by the ethics committee of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Protocol No. 11/2021 dated 15.12.2021. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Вклад 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 substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Burstein H.J., Lacchetti C., Anderson H., et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 423-38.-DOI: 10.1200/JCO.18.01160.
2. Sheffield K.M., Peachey J.R., Method M., et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol.* 2022; 18: 2667-82.-DOI: 10.2217/FON-2022-0310.
3. Garutti M., Griguolo G., Botticelli A., et al. Definition of high-risk early hormone-positive HER2-negative breast can-

- cer: a consensus review. *Cancers* (Basel) 2022; 14: 1898.-DOI: 10.3390/CANCERS14081898.
4. Salvo E.M., Ramirez A.O., Cueto J., et al. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021; 57: 5.-DOI: 10.1016/J.BREAST.2021.02.009.
  5. Sledge G.W., Toi M., Neven P., et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2875-84.-DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
  6. Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24: 77-90.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.
  7. Rastogi P., O'Shaughnessy J., Martin M., et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol*. 2024; 42: 987-93.-DOI: 10.1200/JCO.23.01994.
  8. Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., et al. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023; 15.-DOI: 10.1177/17588359231151840.
  9. Rugo H.S., O'Shaughnessy J., Boyle F., et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2022; 33: 616-27.-DOI: 10.1016/J.ANNONC.2022.03.006.
  10. O'Shaughnessy J., Cicin I., Testa L., et al. 274P Impact of dose reductions on efficacy of adjuvant abemaciclib for patients with high-risk early breast cancer (EBC): Analyses from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2023; 34: S293.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.471.
  11. Shimoi T., Pathadka S., Sekine N., et al. Real-world data on patients with early breast cancer who were prescribed abemaciclib adjuvant therapy in Japan. *Future Oncol*. 2024; 20.-DOI: 10.1080/14796694.2024.2346464.
  12. Neralla H., Herring K., Stevens A., et al. Real-world data on safety outcome with treatment of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy in high-risk early hormone-positive, HER2-negative breast cancer patients. *Clin Oncol*. 2024; 36: e110-1.-DOI: 10.1016/j.clon.2024.01.030.
  13. Drowne T., Armgardt E., Svoboda A. Real-world experience of abemaciclib for adjuvant and metastatic breast cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2024; 31(1): 141-146.-DOI: 10.1177/10781552241279189.
- Поступила в редакцию / Received / 13.03.2025  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.05.2025  
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

#### Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>; eLibrary SPIN: 2177-6476.

Катерина Сергеевна Гречухина / Katerina S. Grechukhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>; eLibrary SPIN: 2229-7021.

Дарья Александровна Филоненко / Daria A. Filonenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>.

Маргарита Витальевна Сухова / Margarita V. Sukhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7119-0160>.

Дмитрий Владимирович Попов / Dmitriy V. Popov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2881-7252>.

Мария Алексеевна Иванюк / Mariya A. Ivanuyk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5296-8166>.

Ирина Ивановна Андрешкина / Irina I. Andreyashkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2646-499X>; eLibrary SPIN: 9469-1430.

Анастасия Сергеевна Данилова / Anastasia S. Danilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9366-1577>.

Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.

Татьяна Галяутдиновна Антонова / Tatyana G. Antonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>; eLibrary SPIN: 9867-6927.

Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; eLibrary SPIN: 7338-9428.

Владимир Игоревич Евдокимов / Vladimir I. Evdokimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-7921>; eLibrary SPIN: 9617-2705.

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>; eLibrary SPIN: 4381-5628.

Николай Юрьевич Соколов / Nikolay Yu. Sokolov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0706-9575>.

Игорь Евгеньевич Хатков / Igor E. Khatkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>; eLibrary SPIN: 5128-5820.





© Т.И. Севостьянова<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>, Ж.В. Брянцева<sup>1</sup>,  
 И.А. Акулова<sup>1</sup>, Ш.Р. Абдуллаева<sup>1</sup>, О.И. Понасенко<sup>1</sup>, А.Ю. Малыгин<sup>1</sup>, В.В. Клименко<sup>1</sup>,  
 Л.В. Филатова<sup>1,2</sup>, Б.С. Каспаров<sup>1,3</sup>, Р.В. Орлова<sup>4,5</sup>, М.И. Глузман<sup>4,5</sup>, А.Э. Протасова<sup>6</sup>,  
 Н.В. Крюкова<sup>7</sup>, Е.М. Павлова<sup>7</sup>, М.И. Долгалева<sup>8</sup>, Е.Ю. Зубарева<sup>9</sup>, А.П. Галин<sup>10</sup>,  
 В.В. Семиглазов<sup>1,11</sup>, П.В. Криворотко<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, С.И. Гвоздарев<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1,2</sup>

## Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты

- <sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
 медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
 «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
 «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства  
 здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
 «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>5</sup>Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический  
 онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>6</sup>Общество с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>7</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Вологодской области «Вологодский областной  
 онкологический диспансер», г. Вологда, Российская Федерация  
<sup>8</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница  
 Калининградской области», г. Калининград, Российская Федерация  
<sup>9</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургский областной клинический  
 онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация  
<sup>10</sup>Государственное учреждение «Коми республиканский клинический онкологический диспансер»,  
 г. Сыктывкар, Российская Федерация  
<sup>11</sup>Федеральное 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

© Tatiana I. Sevostyanova<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Semiglazova<sup>1</sup>, Sergey N. Novikov<sup>1</sup>, Zhanna V. Bryantseva<sup>1</sup>,  
 Irina A. Akulova<sup>1</sup>, Sheyda R. Abdullaeva<sup>1</sup>, Olga I. Ponasenko<sup>1</sup>, Artur Yu. Malygin<sup>1</sup>,  
 Veronika V. Klimenko<sup>1</sup>, Larisa V. Filatova<sup>1,2</sup>, Boris S. Kasparov<sup>1,3</sup>, Rashida V. Orlova<sup>4,5</sup>,  
 Mark I. Gluzman<sup>4,5</sup>, Anna E. Protasova<sup>6</sup>, Nadezhda V. Kryukova<sup>7</sup>, Elena M. Pavlova<sup>7</sup>,  
 Maria I. Dolgaleva<sup>8</sup>, Eugenia Yu. Zubareva<sup>9</sup>, Andrey P. Galin<sup>10</sup>, Vladislav V. Semiglazov<sup>1,11</sup>,  
 Petr V. Krivorotko<sup>1</sup>, Vladimir F. Semiglazov<sup>1</sup>, Sergey I. Gvozдарев<sup>1</sup>, Alexey M. Belyaev<sup>1,2</sup>

## Study of the Efficacy and Safety of Stereotactic Radiation Therapy in Combination with Trastuzumab Emtansine Immunoconjugate in Patients with HER-2-positive Oligometastatic Breast Cancer. Interim Results

- <sup>1</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>3</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>4</sup>St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>5</sup>City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>6</sup>AVA-PETER LLC, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>7</sup>Vologda Regional Oncological Dispensary, Vologda, the Russian Federation  
<sup>8</sup>Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, the Russian Federation

<sup>9</sup>The State Autonomous Healthcare Institution Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, the Russian Federation

<sup>10</sup>Komi Republican Clinical Oncological Dispensary, Syktyvkar, the Russian Federation

<sup>11</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Концепция олигометастатического процесса, предложенная в 1995 г. S. Hellman и R. Weichselbaum, представляет собой принципиально новый подход к пониманию распространенности опухолевого процесса. Изучение сочетания системной терапии (химио-, иммуно- и таргетной терапии) с локальными методами лечения — важное направление современных научных исследований. Подлежит дальнейшему изучению комбинированный подход — применение через 24 ч после окончания стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) на олигометастазы (ОМ) анти-HER2-терапии трастузумабом эмтанзином (TDM-1).

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности СТЛТ в комбинации с иммуноконъюгатом TDM-1 через 24 ч после окончания стереотаксической лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы (HER2 + ОМРМЖ).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 49 пациентов HER2 + ОМРМЖ в период с 07.2022 по 11.2024. Первым этапом всем больным через 24 ч после СТЛТ на доступные ОМ проводилось введение TDM-1. Вторым этапом выполнялась лекарственная терапия TDM-1 (3 цикла) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, с дальнейшим продолжением лечения до прогрессирования или непереносимой токсичности в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Первичной конечной точкой являлась частота объективных ответов (ЧОО). Вторичными конечными точками — выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота нежелательных явлений (НЯ).

**Результаты.** Анализу эффективности и токсичности подлежали данные 42 пациентов, средний возраст которых составил 52 года (36–75). Среднее количество ОМ у одного больного составило 4 (1–5). У трети пациентов наблюдалось олигометастатическое поражение головного мозга (n = 14), у оставшихся — экстракраниальное поражение (n = 28): легкие (n = 4), кости (n = 2), печень (n = 1), смешанная локализация (n = 21). При медиане наблюдения 12 мес. ЧОО составила 52,4 %, контроль над заболеванием — 90,5 %. Шестимесечная и годовичная ВБП составили 100 %. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) при комбинированной терапии была гепатотоксичность легкой и умеренной степени (30,9 %), которая была сопоставима с данными регистрационного исследования препарата TDM-1. Однако частота развития пневмонита в нашем исследовании (9,5 %) превысила данные исследования EMILIA в два раза, что связано с проведением СТЛТ на ОМ грудной клетки.

**Выводы.** Высокий уровень контроля заболевания — 90,5 % [ОО (52,4 %) + стабилизация процесса] наряду со 100 %-ной шестимесечной и годовичной ВБП при умеренной токсичности свидетельствуют о высоком потенциале комбинированного лечения HER2 + ОМРМЖ. Для полного понимания долгосрочных эффектов и безопасности СТЛТ на доступные ОМ с последующим введением TDM-1 через 24 ч после СТЛТ до прогрессирования или непереносимой токсичности необходим более длительный период наблюдения.

**Ключевые слова:** олигометастатический рак молочной железы; комбинированное лечение; стереотаксическая лучевая терапия; трастузумаб эмтанзин

**Для цитирования:** Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Малыгин А.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Орлова Р.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Крюкова Н.В., Павло-

**Introduction.** Proposed by S. Hellman and R. Weichselbaum in 1995, the concept of oligometastatic disease represents a fundamentally new approach to understanding the extent of tumor spread. Combining systemic therapy (chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy) with local treatment methods is an important area of modern scientific research. Further study is required into a combination approach involving the use of anti-HER2 therapy with trastuzumab emtansine (TDM-1) 24 h after stereotactic ablative radiation therapy (SABR) for oligometastases (OM).

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of SABR in combination with the antibody-drug conjugate TDM-1, 24 h after the completion of SABR, in patients with HER2-positive oligometastatic breast cancer (HER2+OMBC).

**Materials and Methods.** From July 2022 to November 2024, 49 patients with HER2 + OMBC were enrolled in this study. In the first stage, all patients underwent SABR to target accessible OM, followed by the administration of TDM-1, 24 hours post-SRT. In the second stage, TDM-1 drug therapy (three cycles) was conducted at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, continuing until progression or intolerable toxicity according to recommendations of the Ministry of Health of Russia. The primary endpoint was the objective response rate (ORR). The secondary endpoints were progression-free survival (PFS) and the incidence of adverse events (AEs).

**Results.** The efficacy and toxicity analysis included data from 42 patients, with a mean age of 52 years (range 36–75). The average number of OM per patient was 4 (range 1–5). One-third of the patients had oligometastatic brain involvement (n = 14), while the remaining patients had extracranial lesions (n = 28), located in the lungs (n = 4), bones (n = 2), liver (n = 1) and other sites (n = 21). At a median follow-up of 12 months, the overall response rate (ORR) was 52.4%, while the disease control rate (DCR) was 90.5%. The six-month and one-year PFS rates were both 100%. The most common adverse event during combination therapy was mild to moderate hepatotoxicity (30.9 %), which was comparable to registration study data for TDM-1 drug. However, the incidence of pneumonitis in our study (9.5%) was twice that reported in the EMILIA trial, possibly due to SABR being applied to thoracic OM.

**Conclusion.** A high level of disease control (90.5%, with 52.4% OR and stabilization of the process) and 100% six-month and one-year PFS under moderate toxicity levels indicate significant potential for the combined treatment of HER2+OMBC. A longer observation period is necessary to fully understand the long-term effects and safety of SABR on accessible OM followed by the administration of TDM-1 24 h after radiation therapy until progression or unacceptable toxicity.

**Keywords:** oligometastatic breast cancer; combined treatment; stereotactic ablative radiation therapy; trastuzumab emtansine

**For Citation:** Tatiana I. Sevostyanova, Tatiana Yu. Semiglazova, Sergey N. Novikov, Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Sheyda R. Abdullaeva, Olga I. Ponasenko, Artur Yu. Malygin, Veronika V. Klimenko, Larisa V. Filatova, Boris S. Kasparov, Rashida V. Orlova, Mark I. Gluzman, Anna E.

ва Е.М., Долгалева М.И., Зубарева Е.Ю., Галин А.П., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Гвоздарев С.И., Беляев А.М. Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином у больных HER-2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 614-622.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2347

Protasova, Nadezhda V. Kryukova, Elena M. Pavlova, Maria I. Dolgaleva, Eugenia Yu. Zubareva, Andrey P. Galin, Vladislav V. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Vladimir F. Semiglazov, Sergey I. Gvozdarov, Alexey M. Belyaev. Study of the efficacy and safety of stereotactic radiation therapy in combination with trastuzumab emtansine immunocjugate in patients with HER-2-positive oligometastatic breast cancer. Interim results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 614-622.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2347

✉ Контакты: Севостьянова Татьяна Ивановна, e-mail: tatyana-kudryashova-98@mail.ru

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование среди женщин в мире [1]. В России он занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости (22,5 %) и смертности (15,9 %) женского населения [1]. Несмотря на успешное лечение локализованных форм РМЖ, у 15–24 % больных возникают метастазы, а у 3–10 % сразу диагностируют метастатический рак [3, 4].

Концепция олигометастазирования, предложенная в 1995 г. S. Hellman и R. Weichselbaum, представляет собой принципиально новый подход к пониманию распространенности опухолевого процесса. В основе этой концепции лежит предположение, что у некоторых пациентов формируется лишь ограниченное число отдаленных метастатических очагов, а не повсеместная диссеминация, характерная для широко распространенного метастатического процесса [5]. Это открытие позволило пересмотреть традиционные подходы к лечению и предложить новые стратегии, основанные на эффективном сочетании системной лекарственной терапии и локальных методов лечения.

Важно различать при выборе лечебной стратегии и оценке прогноза заболевания степень распространения метастазов — олигометастатическую болезнь (ОМБ) или диссеминированный процесс [6]. Результаты проспективных и ретроспективных исследований показывают, что комбинированный подход, включающий системную терапию и методы локального контроля, повышает эффективность лечения ОМРМЖ [7]. Выбор методов локального и системного контроля зависит от биологического подтипа опухоли. На основании проведенных исследований иммунокомпетентных опухолей — тройного негативного и HER2-позитивного типов ОМРМЖ хирургическое лечение не является рекомендуемым методом, предпочтение следует отдавать СТЛТ [8].

Лучевая терапия является одним из основных методов комбинированного лечения ОМРМЖ с поражением головного мозга, внутренних органов или костей. Эффективность совместного

применения системной терапии и методов локального контроля (СТЛТ) доказана при опухолях различных локализаций, в том числе и для ОМРМЖ [9, 10].

Остаются неизученными возможности сочетанного воздействия СТЛТ на ОМРМЖ с последующим введением анти-HER2 терапии — TDM-1 через 24 ч от начала лучевой терапии. Все вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования, целью которого является оценка эффективности и безопасности СТЛТ в комбинации с иммуноконъюгатом TDM-1 у больных HER2-позитивным ОМРМЖ.

## Материалы и методы

Исследование выполнялось с 07.2022 по 11.2024 в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отделении радиотерапии и клинко-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Планировалось изучить эффективность нового метода сочетанного лечения, включающего в себя СТЛТ и последующее проведение (через 24 ч после СТЛТ) таргетной анти-HER2-терапии трастузумаб эмтанзином до прогрессирования или непереносимой токсичности [11]. Первичной конечной точкой являлась частота объективных ответов (ЧОО). Вторичными конечными точками — выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота нежелательных явлений (НЯ) (рисунок). Исследование зарегистрировано в Международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06299852> [12].

Критерии включения в исследование предусматривали участие женщин в возрасте 18 лет и старше с клиническим диагнозом мРМЖ, ранее получавших лечение таксанами и анти-HER2-терапией. По данным контрольного обследования, количество метастатических очагов не должно было превышать 5, максимальный диаметр — 5 см. По результатам иммуногистохимического анализа, основным критерием включения в исследование было наличие уровня экспрессии HER2 3+ и/или степень амплифика-

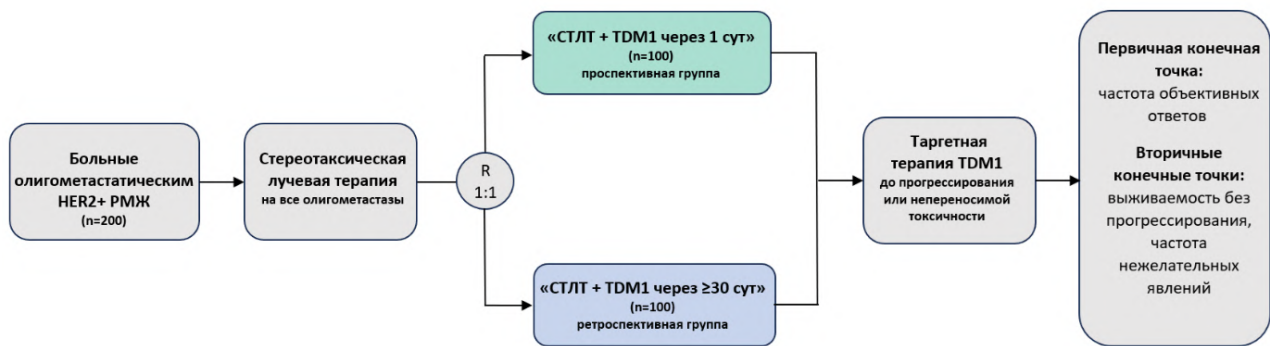


Рис. Дизайн исследования  
Fig. Research design

ции  $\geq 2,0$  по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Функциональный статус пациента соответствовал значениям 0–1 по шкале ECOG.

Основными критериями не включения в протокол были: терапия TDM-1 в анамнезе, неконтролируемые метастазы в головном мозге и/или канцероматозный менингит, вызывающие неврологическую симптоматику, первично-множественные злокачественные опухоли (другие злокачественные новообразования, требующие активного лечения), беременность, лактация.

Пациенты подлежали исключению из исследования в случаях отсутствия результатов иммуногистохимического анализа, подтверждающих уровень экспрессии белка HER2 3+, а также показателя амплификации гена HER2, равные или превышающие коэффициент 2,0 согласно данным метода гибридизации *in situ* (ISH) по данным пересмотра гистологического материала в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

За период с 07.2022 по 11.2024 в проспективную часть исследования было включено 49 пациентов, подлежали оценке эффективности и токсичности сведения о 42 пациентах. Основаниями для исключения послужили следующие критерии: отсутствие экспрессии белка HER2 3+ / HER2 2+ (FISH +) по данным контрольного пересмотра гистологического материала в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова ( $n = 2$ ), смена места жительства ( $n = 1$ ), смена режима лечения по альтернативной схеме по месту жительства ( $n = 1$ ), развитие висцерального криза у 3 пациентов на первом цикле, что не соответствовало критериям истинной ОМБ; при этом больные продолжали получать TDM-1 вне исследования.

На первом этапе всем больным выполнялась СТЛТ на доступные ОМРМЖ с последующим введением TDM-1 через 24 ч после СТЛТ. Курс терапии проходил согласно стандартным рекомендациям, выбор режима фракционирования дозы и величина суммарной очаговой дозы в метастатическом очаге осуществлялись в зави-

симости от его размера, локализации, близости органов риска.

Наиболее часто использовались следующие режимы подведения дозы:

- при периферическом очаге/очагах в легком: 60 Гр за 3 фракции;
- при периферическом очаге/очагах и тесным контактом с грудной стенкой: 54 Гр за 4 фракции;
- при центральной локализации олигостатозов в легких: 50 Гр за 5 фракций;
- при олигостатозах в печени: 60 Гр за 3–4 фракции;
- при олигостатозах в костях — 24 Гр за 2 фракции или 30 Гр за 3 фракции;
- при олигостатозах в головном мозге — при размере очагов менее 2 см — 24 Гр за 1 фракцию, при более крупном размере, но не более 4 см — 18 Гр за 1 фракцию, при больших размерах — 24 Гр за 3 фракции или 30 Гр за 5 фракций.

Таргетная терапия TDM-1 проводилась через 24 ч после окончания курса СТЛТ. Следующим этапом осуществлялось проведение терапии препаратом TDM-1, включавшей три последовательных цикла. Рекомендуемая доза препарата составляла 3,6 мкг/кг, внутривенно продолжительностью 1 день за каждый цикл с перерывами в 21 день в виде 30-минутной внутривенной капельной инфузии до прогрессирования или непереносимой токсичности в соответствии с рекомендациями Минздрава России [11].

Перед каждым введением препарата осуществлялся контроль клинического и биохимического анализов крови. Оценка НЯ проводилась по системе CTC AE v.5.0.

После второго и четвертого циклов проводились следующие контрольные обследования: спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, магнитно-резонансная томография головного мозга с в/в контрастированием. Оценка динамики опухолевых очагов производилась по системе RECIST 1.1.

**Статистический анализ.** Расчет размера выборки выполнен с применением статистического калькулятора <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>. Основываясь на последних результатах исследования KAMILLA, мы предположили, что частота объективного ответа будет улучшена с исторических 32,7 % при применении TDM-1 в сочетании с СТЛТ (срок между вмешательствами  $\geq 30$  дней) [13] до 52,2 % при сокращении времени до начала TDM-1 (через 24 ч после СТЛТ). Исходя из этих предположений, требуется включить 200 пациентов в соответствии с двусторонним тестом уровня значимости  $\alpha = 0,05$  и мощностью исследования 80 %. С учетом прогнозируемой 5 %-ной поправки на несоответствие объем выборки составляет не менее 100 наблюдений (пациентов).

Для сравнения качественных признаков использован точный двухсторонний тест Фишера; для оценки силы связи выведены отношения шансов (ОШ) с 95 % ДИ. Выживаемость пациентов оценивалась по методу Каплана — Майера. Анализ полученных результатов проводился с использованием методов медицинской статистики (пакета программ Microsoft Office 365, в основном Excel 2024).

## Результаты

В период с 07.2022 по 11.2024 в проспективный рукав исследования (оценка эффективности и безопасности СТЛТ в комбинации с иммуноконъюгатом TDM-1 через 24 ч после окончания СТЛТ) были включены 49 пациентов HER2 + ОМРМЖ. Анализ эффективности и токсичности подлежали данные 42 человек, средний возраст которых составил 52 года (36–75). Все пациенты получали таксаны и анти-HER2-терапию, обязательно включающую в себя трастузумаб. Среднее количество ОМ на одного больного составило 4 (1–5). У трети пациентов наблюдалось ОМ поражение головного мозга ( $n = 14$ ), у оставшихся — экстракраниальное поражение ( $n = 28$ ): легкие ( $n = 4$ ), кости ( $n = 2$ ), печень ( $n = 1$ ), смешанная локализация ( $n = 21$ ) (таблица).

Оценка эффективности выполнялась каждые два цикла по критериям RECIST. При проведении контрольного обследования по завершению четвертого цикла TDM-1 полный ответ был зарегистрирован у 9,5 % пациентов ( $n = 4$ ), частичный ответ составил 42,9 % ( $n = 18$ ), стабилизация — 47,6 % ( $n = 20$ ) случаев соответственно, контроль над заболеванием — 90,5 %. У больных с ОМ в головном мозге ( $n = 14$ ) ЧОО составила 57,1 % (полный ответ — 7,1 %, частичный ответ — 50,0 %). При медиане наблюдения 12 мес. Шестимесячная и годовая ВПБ составили 100 %.

Нежелательные эффекты наблюдались у 23 пациентов (54,7 %). Наиболее часто встречающимся НЯ были гепатотоксичность легкой и средней степеней тяжести (30,9 %). Данное нежелательное явление не потребовало снижения дозировки TDM-1 или отсрочки последующих введений препарата. Клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз (3-й степени) зафиксировано у 4,8 % больных ( $n = 2$ ), что было связано с олигометастатическим поражением печени ( $n = 1$ ) и проведением СТЛТ на ОМ в данном органе ( $n = 1$ ). Пациентам с данным осложнением назначали симптоматическую терапию с последующим мониторингом клинических и лабораторных показателей. После достижения снижения уровней печеночных ферментов до значений, соответствующих уровню токсичности 2-й степени или ниже, лечение TDM-1 продолжали, однако с уменьшенной дозой препарата (до 3,0 мг/кг).

Постлучевой пульмонит оказался вторым по частоте встречаемым НЯ (9,5 %). В половине зарегистрированных случаев у пациентов отмечались исключительно рентгенологические изменения без клинической симптоматики. У другой половины пациентов с данным состоянием наблюдались клинические проявления, преимущественно выражавшиеся сухим кашлем. Для купирования симптомов назначалась терапия глюкокортикоидами, а последующее введение TDM-1 временно откладывалось до стабилизации состояния. У одной пациентки спустя 8 мес. после облучения очага в головном мозге зарегистрирован радионекроз, сопровождавшийся клиническими симптомами неврологического дефицита. К проводимой терапии TDM-1 была добавлена таргетная терапия бевацизумабом. Симптомы неврологического дефицита были купированы. В исследовании зарегистрирован один случай тромбоцитопении 2-й степени. После восстановления уровня тромбоцитов до уровня  $\geq 75 \cdot 10^9/\text{л}$  терапия TDM-1 была продолжена без редукции дозы. При проведении СТЛТ на очаг в мягких тканях передней грудной стенки был зарегистрирован один случай постлучевого дерматита 3-й степени. Пациентке проводилось локальное лечение, и это не требовало отсрочки введения препарата или редукции дозы.

## Обсуждение

Результаты ретроспективных исследований указывают на тенденцию к улучшению долгосрочных показателей при сочетании системной терапии с методами локального контроля (хирургическим лечением, лучевой терапией) в лечении определенной категории больных ОМРМЖ [8, 14].

Таблица. Клинические и морфологические характеристики больных

Признак	Значение
<b>Возраст</b> , лет — средний (диапазон)	52 (36–75)
<b>ECOG</b>	
0	31 (73,8)
1	11 (26,2)
<b>Рецепторный статус опухоли</b>	
HR+	21 (50,0)
HR-	21 (50,0)
Изначально IV стадия	14 (33,3)
Среднее время до метастатической болезни, лет	2,0 (0–13)
<b>Количество ОМ</b> (диапазон)	4 (1–5)
<b>Локализация ОМ</b>	
Головной мозг	14 (33,3)
Легкие	4 (9,5)
Кости	2 (4,8)
Печень	1 (2,4)
Смешанные	21 (50,0)
<b>Предшествующее лечение</b>	
Трастузумаб	42 (100,0)
Пертузумаб	21 (50,0)
Таксаны	42 (100,8)
Доксорубицин	19 (45,2)
Гормонотерапия	21 (50,0)

Table. Clinical, morphological, and demographic characteristics of patients

Sign	Meaning
Average age, years	52 (36–75)
<b>ECOG</b>	
0	0
1	42 (100.0)
<b>The receptor status of the tumor</b>	
HR+	21 (50.0)
HR-	21 (50.0)
Initially, stage IV	14 (33.3)
Average time to metastatic disease, years	2,0 (0–13)
Number of ohms (range)	4 (1–5)
<b>Localization of OM</b>	
Brain	14 (33.3)
Lungs	4 (9.5)
Bones	2 (4.8)
Liver	1 (2.4)
Mixed	21 (50.0)
<b>Previous treatment</b>	
Trastuzumab	42 (100.0)
Pertuzumab	21 (50.0)
Taxanes	39 (92.8)
Doxorubicin	19 (45.2)
Hormone therapy	21 (50.0)

Актуальными представляются проспективные исследования, направленные на оптимизацию сочетания системной лекарственной терапии и методов локального контроля при различных биологических подтипах РМЖ. Большинство научных работ сосредоточено на изучении комбинированного лечения при ER-позитивном метастатическом ОМРМЖ. В то же время исследования, касающиеся HER2-положительного ОМРМЖ, остаются крайне ограниченными [15–21].

Согласно результатам исследования KAMILLA, добавление радиохирургии/СТЛТ на интракраниальные ОМ увеличило ЧОО до 50,0 % при условии, что СТЛТ выполнялась в срок < 30 дней до терапии TDM-1, тогда как при проведении СТЛТ в срок ≥ 30 дней ЧОО составила 32,7 % [13]. В нашем исследовании проведение СТЛТ непосредственно перед началом лечения препаратом TDM-1 (интервал между процедурами составлял 24 ч) позволило увеличить ЧОО при локализации ОМ в головном мозге до 57,1 %, а контроль над заболеванием в целом — до 90,5 %, что указывает на важность сокращения сроков между двумя вмешательствами.

Наиболее распространенным НЯ при проведении комбинированного лечения являлась легкая и умеренная степень гепатотоксичности. Частота возникновения данного НЯ оказалась сопоставимой с показателями, зафиксированными в регистрационном клиническом исследовании препарата TDM-1. Стоит отметить повышенную частоту развития пульмонита, которая в нашем исследовании в два раза превышала показатели, зарегистрированные в исследовании EMILIA, что обусловлено проведением СТЛТ на олигометастазы в легких или близко расположенных к грудной стенке [22].

Одним из ограничений в нашей работе на момент представления результатов является анализ только проспективного рукава. Следующим этапом планируется сопоставление полученных результатов с ретроспективными данными. Кроме того, важна экстраполяция полученных результатов на большую выборку пациентов в рамках проспективного рандомизированного исследования.

### Заключение

Комбинированная терапия метастатического HER2-позитивного РМЖ с помощью СТЛТ на метастатические очаги и ранним началом (в течение первых суток после облучения) системного лечения иммуноконъюгатом TDM-1 характеризуется высокой эффективностью — контроль над заболеванием достигнул 90,5 %

(частота объективного ответа составила 52,4 %, стабилизации — 38,1) со 100%-ной одногодичной выживаемостью без прогрессирования, при умеренной токсичности.

Однако для более полного понимания долгосрочных эффектов и оптимизации терапевтических стратегий олигометастатического рака молочной железы необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов и более длительным периодом наблюдения. Особое внимание следует уделить изучению синергетического взаимодействия между системной биологически направленной терапией и локальной СТЛТ с учетом биологических особенностей ОМРМЖ и индивидуальных характеристик пациентов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

В проспективную часть исследования включались пациенты, которые получали лечение в рамках апробации клинического исследования «Метод комбинированного лечения больным HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы».

#### Funding

The prospective part of the study included patients who received treatment as part of the clinical trial approval for the 'Method for the combined treatment of patients with HER2-positive oligometastatic breast cancer'.

#### 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 локальным этическим комитетом, протокол № 17 от 28 сентября 2023 г. Добровольное информированное согласие было получено в письменном виде от всех пациентов.

#### 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 was approved by the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 17, dated 28/09/2023). All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Гвоздарев С.И., Беляев А.М. — концепция и дизайн исследования;

Севостьянова Т.И., Понасенко О.И., Абдуллаева Ш.Р., Клименко В.В., Брянцева Ж.В., Малыгин А.Ю., Акулова И.А., Орлова Р.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Крюкова Н.В., Павлова Е.М., Долгалева М.И., Зубарева Е.Ю., Галин А.П. — ведение пациентов.

Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Новиков С.Н., 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

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

Tatiana Yu. Semiglazova, Sergey N. Novikov, Sergey I. Gvozdev and Alexey M. Belyaev developed the research design;

Tatiana I. Sevostyanova, Olga I. Ponasenko, Sheyda R. Abdullaeva, Veronika V. Klimenko, Artur Yu. Malygin, Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Rashida V. Orlova, Mark I. Gluzman, Anna E. Protasova, Nadezhda V. Kryukova, Elena M. Pavlova, Maria I. Dolgaleva, Eugenia Yu. Zubareva, Andrey P. Galin performed patient management;

Larisa V. Filatova, Boris S. Kasparov, Petr V. Krivorotko, Tatiana Yu. Semiglazova, Vladislav V. Semiglazov, Novikov S.N., Vladimir F. Semiglazov 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.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Henry N.L Shah P.D, Haider I., et al. Cancer of the breast. *Abeloff's Clin Oncol.* 2020; 1560-1603.e12.-DOI: 10.1016/b978-0-323-47674-4.00088-8.
- Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (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. 2024; 276 (Ил.). [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2024; 276(ill.) (In Rus)].
- Exman P., Tolane S.M. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021; 19(1): 40-50.
- Zhang L., Li Z., Zhang J., et al. De novo metastatic breast cancer: Subgroup analysis of molecular subtypes and prognosis. *Oncol Lett.* 2020; 19(4): 2884-2894.-DOI:10.3892/ol.2020.11359.
- Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (1):8-10.-DOI:10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Dorn P.L, Meriwether A., LeMieux M., et al. Patterns of distant failure and progression in breast cancer: implications for the treatment of Oligometastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011. 81: S643.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1901.
- Семиглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Керимова С.Н., et al. Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021; 17(1): 27-34.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34. [Semiglazova T. Yu., Sharashenidze S.M., Kerimova S.N., et al. Current approaches to the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Opukholi Zhenskoy Reproductivnoy Systemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2021; 17(1): 27-34.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34 (In Rus)].
- Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., et al. Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2024; 20(3): 31-43.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43. [Sevostyanova T.I., Semiglazova T.Yu., Ponasenko O.I., et al. The role of local and systemic control methods in the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account biological subtypes (literature review). *Opukholi Zhenskoy Reproductivnoy Systemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2024; 20(3): 31-43.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43 (In Rus)].
- Palma D.A., Olson R., Harrow S., et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(25): 2830-2838.-DOI: 10.1200/JCO.20.00818.
- Liang K., Lu Y., Jin W., et al. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther.* 2003; 2(11): 1113-20.
- Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Clinical guidelines for breast cancer. The Ministry of Health of the Russian Federation. 2021 (In Rus)].
- NCT06299852. N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Stereotactic radiation therapy for HE2-positive oligometastatic breast cancer.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06299852>.
- Montemurro F., Delaloge S., Barrios C.H., et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIb clinical trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(10): 1350-1358.-DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.020.
- Kashiwaba M., Ito Y., Takao S., et al. A multicenter phase II study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in Japanese patients with heavily pretreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2016; 46 (5): 407-414.-DOI: 10.1093/jjco/hyw013.
- Local therapy for ER/PR-positive oligometastatic breast cancer (LARA). Instituto do Cancer do Estado de São Paulo.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698252>.
- Trial of superiority of stereotactic body radiation therapy in patients with breast cancer (STEREO-SEIN). Cancer Campus, Grand Paris.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100>.
- NCT05534438. A study on adding precisely targeted radiation therapy (stereotactic body radiation therapy) to the usual treatment approach (drug therapy) in people with breast cancer. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05534438>.
- Preoperative radiotherapy and systemic therapy following surgery in 'de novo' metastatic breast cancer. Ankara Oncology Research and Training Hospital.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05334459>.
- Combined immunotherapies in metastatic ER + breast cancer (CIMER). Weill Medical College of Cornell University.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220476>.
- NCT05534438. A study on adding precisely targeted radiation therapy (stereotactic body radiation therapy)

- apy) to the usual treatment approach (drug therapy) in people with breast cancer. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05534438>.
21. Basket study for oligo-metastatic breast cancer (ANISE). The Netherlands Cancer Institute.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05982678>.
22. Verma S., Miles D., Gianni L., et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1783-91.-DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.

Поступила в редакцию / Received / 11.04.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.05.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Ивановна Севостьянова / Tatiana I. Sevostyanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>; eLibrary SPIN: 3538-9987; Researcher ID (WOS): KCY-1663-2024; Author ID (Scopus): 1186078.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; eLibrary SPIN: 9773-3759; Researcher ID (WOS): R-7110-2016; Author ID (Scopus): 751829.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.

Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.

Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.

Шейда Раджабали кызы Абдуллаева / Sheyda R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>.

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

Артур Юрьевич Малыгин / Artur Yu. Malygin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>.

Вероника Викторовна Клименко / Veronika V. Klimenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8881-3414>.

Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3844-2085>.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>.

Марк Игоревич Глузман / Mark I. Gluzman / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>.

Анна Эдуардовна Протасова / Anna E. Protasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>.

Надежда Валерьевна Крюкова / Nadezhda V. Kryukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1944-7533>.

Елена Михайловна Павлова / Elena M. Pavlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2886-6337>.

Мария Игоревна Долгалева / Maria I. Dolgaleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2634-1951>.

Евгения Юрьевна Зубарева / Eugenia Yu. Zubareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-0206>.

Андрей Павлович Галин / Andrey P. Galin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6482-3216>.

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

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

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

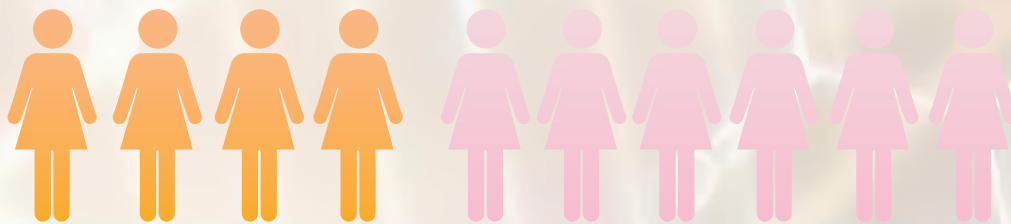
Сергей Иванович Гвоздарев / Sergey I. Gvozdev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9680-5840>.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>; SPIN: 9445-9473.



# МУТАЦИЯ PIK3CA

при раке молочной железы



≈ 40%

пациентов с HR+/HER2 - мРМЖ  
имеют мутацию PIK3CA<sup>1-3</sup>

Мутация в гене **PIK3CA** встречается у **4 из 10** пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы<sup>1-3</sup>.

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ, 2021

«Рекомендуется выполнить биопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ) и определение мутаций в гене **PIK3CA** у пациентов с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ»<sup>5</sup>.

### ► ЧТО?

**PIK3CA** – ген, кодирующий белок фосфотидилинозитол-3-киназу (PI3K) – один из ключевых регуляторов пролиферации клеток. Мутация в гене PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза, обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях<sup>4,6</sup>.

### ► КОМУ?

Тестирование рекомендовано проводить всем пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ, в том числе<sup>5</sup>:

- ▶ пациентам с прогрессированием на фоне или после завершения адъювантной гормонотерапии;
- ▶ пациентам, получающим терапию метастатического РМЖ;
- ▶ пациентам с впервые обнаруженным метастатическим РМЖ.

### ► КАК?

Методом ПЦР с использованием ДНК, выделенной из парафинового блока ткани первичной опухоли или метастаза.

В рамках программы **ООО «Астон Хэлс»\***  
Сайт: <https://oncoweb.aston-health.com/>  
Телефон горячей линии: 8-800-100-31-87

\*При поддержке ООО «Новартис Фарма»

1. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287–4292. Doi: 10.1002/jcb.26687.  
2. Martínez-Sáez O. et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Research. 2020; 22:45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>.  
3. Signorovitch J. et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+) / human endocrine receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. J Clin Oncol. 2020;38(15 suppl):1069-1069. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.1069.  
4. Arthur L. et al. Breast Cancer Res Treat. 2014;147(1):211-219. doi: 10.1007/s10549-014-3080-x.  
5. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/379\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/379_4) (Дата последнего доступа 05.06.2025).  
6. Razavi P. et al. Cancer Cell. 2018;34(3):427–438.e6. doi:10.1016/j.ccell.



© М.И. Глузман<sup>1,2</sup>, Е.А. Чистякова<sup>1,2</sup>, Р.В. Орлова<sup>1,2</sup>, Г.А. Раскин<sup>1,2</sup>

## Гетерогенность рака молочной железы и ее клиническое значение

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Mark I. Gluzman<sup>1,2</sup>, Elena A. Chistyakova<sup>1,2</sup>, Rashida V. Orlova<sup>1,2</sup>, Grigory A. Raskin<sup>1,2</sup>

## Heterogeneity of Breast Cancer and Its Clinical Significance

<sup>1</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncology Dispensary», St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Гетерогенность опухоли представляет собой совокупность различных биологических характеристик, присущих отдельным группам клеток в пределах одного новообразования. Ввиду высокой гетерогенности люминального рака молочной железы, противоопухолевая терапия может изменять структуру клетки, а также воздействовать на селективный отбор уже существующего клона клеток, чаще более агрессивного и устойчивого к противоопухолевому лечению, но не широко представленного в первичной опухоли. Выявление изменений иммуногистохимического подтипа рака молочной железы может иметь большое прогностическое и предиктивное значение и является важным для понимания механизмов резистентности опухоли к лечению.

**Цель.** Оценить влияние дискордантности иммуногистохимических характеристик между первичной опухолью и метастазом (рецидивом) и конверсии иммуногистохимического подтипа опухоли на безрецидивную выживаемость.

**Материалы и методы.** На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (главный врач, д-р мед. наук, проф. Э.Э. Топузов) авторами статьи ретроспективно-проспективно проанализированы случаи местного рецидива и/или диссеминации люминального рака молочной железы, выявленные с 2019 по 2024 гг. Всем пациентам была выполнена гистологическая верификация первичной опухоли до начала лекарственного лечения и биопсия рецидивного/метастатического очага. Парные биоптаты подвергнуты гистологическому и иммуногистохимическому исследованию с определением суррогатных подтипов опухолей. Авторами была выполнена оценка показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия *дискордантности* иммуногистохимических характеристик, наличия *конверсии* иммуногистохимического подтипа.

**Результаты.** В исследование включено 100 пациентов. Авторами подтверждены изменения иммунофенотипа опухоли (дискордантность между парными биоптатами) вследствие внутриопухолевой гетерогенности рака молочной железы в 57 % случаев. Медианы безрецидивной выживаемости в группах с дискордантностью иммуногистохимических характеристик и без составили 36 (95 % ДИ 24–58) мес. против 48 (95 % ДИ 36–63), log rank  $p = 0,049$ . Значимое снижение рисков прогрессирования наблюдалось в группе пациентов, получавших в качестве адъювантной антигормональной терапии тамоксифен (HR 0,23 [95 % ДИ 0,13–0,41],  $p < 0,001$ ).

**Introduction.** Tumor heterogeneity is a set of various biological characteristics inherent in individual groups of cells within a single neoplasm. Due to the high heterogeneity of luminal breast cancer (BC), anti-tumor therapy can alter the cell structure and also affect the selective selection of a pre-existing cell clone that is often more aggressive and resistant to anti-tumor treatment, but not widely represented in the primary tumor. Detection of changes in the immunohistochemical (IHC) subtype of BC can be of great prognostic and predictive value. The study of BC heterogeneity is also important for understanding the mechanisms of tumor resistance to treatment.

**Aim.** To assess the effect of discordance of IHC characteristics between the primary tumor and metastasis (recurrence) and IHC tumor subtype conversion on relapse-free survival (RFS).

**Materials and Methods.** Based on the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncology Dispensary» (Chief Physician, MD, Prof. E.E. Topuzov), the authors of the article retrospectively and prospectively analyzed cases of local recurrence and/or dissemination of luminal BC, identified from 2019 to 2024. All patients underwent histological verification of the primary tumor and biopsy of the recurrent/metastatic lesion prior to starting drug treatment. Paired biopsies were subjected to histological and IHC examination to determine surrogate tumor subtypes. The authors assessed RFS rates according to the presence of discordant IHC features and the presence of IHC subtype conversion.

**Results.** The study included 100 patients. The authors confirmed changes in tumor immunophenotype (discordance between paired biopsies) due to intratumoral heterogeneity of BC in 57 % of cases. Median RFS in the groups with and without IHC discordance was 36 (95 % CI 24–58) months vs 48 (95 % CI 36–63) months, log rank  $p = 0.049$ . A significant reduction in the risk of progression was observed in the group of patients who received tamoxifen as adjuvant antihormonal therapy (HR 0.23 [95 % CI 0.13–0.41],  $p < 0.001$ ).

**Выводы.** Рак молочной железы является высокогетерогенным заболеванием, что подтверждает выявленная в исследовании дискордантность (57 % случаев) иммуногистохимических характеристик в парных биоптатах первичной опухоли до начала лечения и метастатических/ рецидивных очагов. Дискордантность иммуногистохимических характеристик ассоциирована с более низкой медианой безрецидивной выживаемости, вероятно, в связи с приобретением резистентности опухоли к антигормональной терапии.

**Ключевые слова:** гетерогенность; дискордантность; конверсия; рак молочной железы; люминальный А и В; иммуногистохимическое исследование

**Для цитирования:** Глузман М.И., Чистякова Е.А., Орлова Р.В., Раскин Г.А. Гетерогенность рака молочной железы и ее клиническое значение. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 623-631.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2265

✉ Контакты: Чистякова Елена Александровна, kegcumvino@yandex.ru

**Conclusion.** BC is a highly heterogeneous disease, which is confirmed by the discordance (57 % of cases) of immunohistochemical characteristics in paired biopsies of the primary tumor before treatment and metastatic/recurrent foci identified in the study. IHC discordance is associated with a lower median RFS, probably due to the acquisition of tumor resistance to antihormonal therapy.

**Keywords:** heterogeneity; discordance; conversion; breast cancer; luminal A and B; immunohistochemical study

**For Citation:** Mark I. Gluzman, Elena A. Chistyakova, Rashida V. Orlova, Grigory A. Raskin. Heterogeneity of breast cancer and its clinical significance. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 623-631. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2265

## Введение

Гетерогенность опухоли представляет собой совокупность различных биологических характеристик, присущих отдельным группам клеток в пределах одного новообразования [1]. Биологическая гетерогенность и клинически значимые различия по частоте трансформаций клеточного состава опухоли, по показателям выживаемости, объективному ответу на лечебные воздействия между люминальными подтипами рака молочной железы (РМЖ) изучены во многих работах [2, 3]. В последнее время аккумулируются свидетельства геномной и фенотипической эволюции между первичными и метастатическими опухолями молочной железы [4, 5].

В результате проведенного мета-анализа исследований с 2009 по 2021 гг., куда было включено 10 548 первичных опухолей и 763 метастаза,

были обнаружены различия в распределении внутренних подтипов (рис. 1). Более высокая частота HER2-обогащенных опухолей обнаруживалась в метастазах, по сравнению с первичными опухолями (18 % vs 6 %,  $p < 0,001$ ), при этом пропорция люминального А подтипа наоборот была ниже в метастазах (34 % vs 54 %,  $p < 0,001$ ). Соотношение люминального Б и базально-подобного подтипов в целом было сопоставимо [6]. Внутренние молекулярно-генетические подтипы вбирают в себя большую часть биологического разнообразия РМЖ, находя отражение в иммуногистохимических (ИГХ) подтипах и добавляя дополнительную прогностическую и предиктивную информацию к классическим клиническим и патоморфологическим параметрам (возраст, статус лимфатических узлов, размер опухоли, гистологический grade) как при раннем, так и при метастатическом процессе [7].

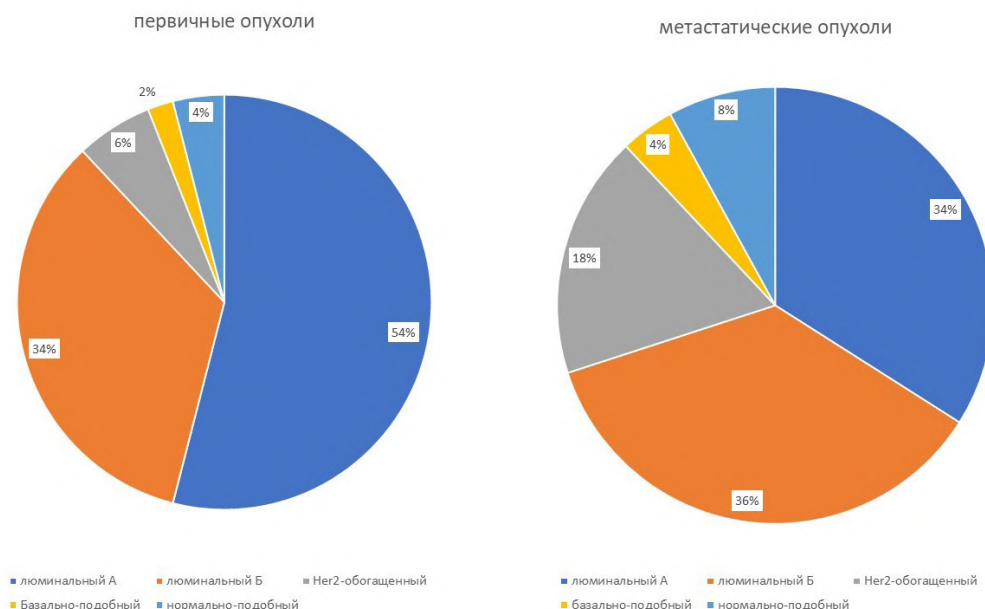


Рис. 1. Распределение подтипов PAM50 среди люминального HER2-негативного рака молочной железы (Cancer Treatment Reviews 2023 112.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102496)

Fig. 1. Distribution of PAM50 subtypes in luminal Her2-negative BC (Cancer Treatment Reviews 2023 112.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102496)

Также рядом исследователей было установлено, что «внутренний подтип опухоли» может не совпадать с данными ИГХ исследования, и имеет большое прогностическое и предиктивное значение. Так, среди определяемого с помощью ИГХ исследования трижды негативного РМЖ лишь 50–70 % являются базальноподобными опухолями, по результатам молекулярно-генетического исследования, а остальные являются люминальным А и В подтипами [3].

Нелюминальные (HER2-обогащенный и базально-подобный) подтипы характеризуются худшим прогнозом, меньшей чувствительностью к гормонотерапии, но при этом чаще отвечают на химиотерапию. Так, рядом авторов [8] установлено, что на фоне лечения ингибиторами ароматазы опухоли с HER2-обогащенным молекулярным подтипом имели статистически значимо меньшее время до рецидива чем люминальные подтипы (HR 2,14; 95 % ДИ 1,11–4,17;  $p = 0,022$ ). В исследовании MONALEESA оценивалась выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне эндокринотерапии с добавлением ингибитора циклин-Д-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) Рибоциклиба в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, по результатам теста PAM50 [9].

Связь между подтипами и ВБП была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Риски прогрессирования заболевания для люминального В, HER2-обогащенного и базальноподобного подтипов были в 1,44, 2,31 и 3,96 раза выше, по сравнению с таковыми для люминального А соответственно. Все подтипы, за исключением базальноподобного, продемонстрировали значимый выигрыш в ВБП на фоне эндокринотера-

пии с ингибитором CDK4/6: HER2-обогащенный (HR 0,39;  $p < 0,0001$ ), люминальный В (HR, 0,52;  $p < 0,0001$ ), люминальный А (HR, 0,63;  $p = 0,0007$ ). Пациенты с базальноподобным подтипом ( $n = 30$ ) не получили пользы от антигормональной терапии и CDK4/6 ингибитора (HR 1,15;  $p = 0,77$ ).

Биологическая гетерогенность в большинстве работ изучена на основании результатов исследования биоптата первичной опухоли до начала лекарственного лечения. В исследованиях подтверждается высокая значимость фенотипической и генотипической изменчивости опухоли в процессе лечения.

Однако механизмы этой изменчивости и роль гетерогенности в ней до сих пор остаются неясными, т. к. исследования, в которых гетерогенность оценивалась как в первичном биопсийном материале, так и в биологическом материале опухоли на фоне лечения, носят эпизодический характер и обладают крайне ограниченной выборкой. Цель исследования — оценить влияние дискордантности ИГХ-характеристик между первичной опухолью и метастазом (рецидивом) и конверсии ИГХ-подтипа опухоли на безрецидивную выживаемость (БРВ).

### Материалы и методы

На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (главный врач, д-р мед. наук, проф. Э.Э. Топузов) авторами статьи ретроспективно-проспективно проанализировано 100 случаев местного рецидива и/или диссеминации люминального РМЖ. Срез наблюдения составил 5 лет.

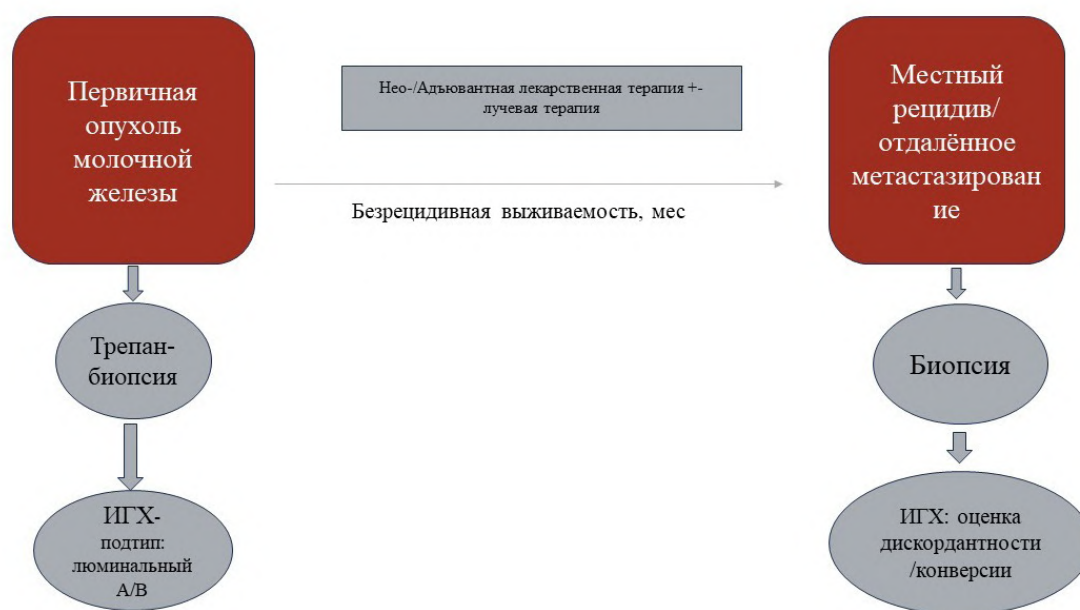


Рис. 2. Дизайн исследования  
Fig. 2. Study design

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

Местный рецидив первичной опухоли и/или диссеминация заболевания, выявленные как на фоне адъювантной антигормональной терапии, так и после ее завершения.

Доступность для повторного исследования гистологического материала первичной опухоли до начала лекарственного лечения.

Доступность рецидивного/метастатического очага для гистологической верификации.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.

На первом этапе всем пациентам была выполнена гистологическая верификация первичной опухоли до начала лекарственного лечения и биопсия рецидивного/метастатического очага. Парные биоптаты подвергнуты гистологическому и ИГХ исследованию с определением суррогатных подтипов опухолей. При ИГХ исследовании производилась оценка экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, к эпидермальному фактору роста (при выявлении промежуточного уровня экспрессии HER2neu выполнялась гибридазация *in situ* методом FISH), а также определение индекса пролиферации (Ki-67). Помимо ИГХ исследования пациентам выполнен молекулярно-генетический анализ наличия мутаций BRCA1/2 и PIK3CA.

*Дискордантность* была определена авторами исследования как различие хотя бы по одному из иммуногистохимических параметров, при сравнении биоптата первичной опухоли до начала лекарственного лечения и биоптата рецидивной опухоли или метастаза.

*Конверсия* определена как частный случай дискордантности, сопровождающийся сменой суррогатного ИГХ подтипа.

При этом под *позитивной конверсией* понималась смена иммунофенотипа опухоли, сопровождающаяся появлением в ребиоптате опухоли экспрессии рецепторов, которые не экспрессировала ранее первичная опухоль.

*Негативная конверсия* определена авторами как утрата метастатическим/рецидивным очагом рецепторов, ранее экспрессируемых первичной опухолью.

Всего было выявлено 57 случаев *дискордантности* ИГХ-характеристик, из них 37 случаев со сменой подтипа опухоли (*конверсии*), 20 случаев с утратой/приобретением ИГХ-параметров, не приводящих к *конверсии*.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel.

Авторами была выполнена оценка показателей БРВ по Каплану – Майеру в зависимости от наличия *дискордантности*, наличия *конверсии*. В виду высокой неоднородности выборки нами так же проведен многофакторный анализ БРВ с помощью регрессионной модели Кокса с учетом влияния основных клинко-морфологических факторов (возраст пациента, степень дифференцировки опухоли, локализация метастазирования, ИГХ подтип опухоли, проведение химиотерапии, антигормональной терапии и лучевой терапии).

Статистическая обработка полученных данных произведена с помощью программы Jamovi.

## Результаты

В исследование было включено 100 пациентов. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил  $57,6 \pm 13,2$  года (95 % ДИ 55,0–60,2).

Все пациенты получали адъювантную антигормональную терапию. В качестве адъювантного лечения пациенты получали блокаторы эстрогеновых рецепторов (53/100) и ингибиторы ароматазы (47/100). Также, по показаниям, части пациентов была проведена нео- или адъювантная химиотерапия (54/100), послеоперационный курс лучевой терапии (74/100).

Как видно из табл. 1, в выборке исследования ( $n = 100$ ) преобладали пациенты с *дискордантностью* (57/100) ИГХ характеристик парных биоптатов, из них у 65 % (37/57) имела место *конверсия* подтипа, у остальных пациентов (43/100) результаты ИГХ исследования парных биоптатов были конкордантны, и опухоль не претерпевала изменений при прогрессировании/рецидиве.

Таблица 1. Результаты ИГХ парных биоптатов (Всего  $n = 100$ )

С дискордантностью ( $n = 57$ ) 57/100	
с конверсией	без конверсии
37/57 (65 %)	20/57 (35 %)

Table 1. IHC results of paired biopsies (Total  $n = 100$ )

With discordance ( $n = 57$ ) 57/100	
With conversion	Without conversion
37/57 (65 %)	20/57 (35 %)

В табл. 2 *дискордантность* представлена преимущественно утратой экспрессии как ЭР, так и ПР.

Таблица 2. Типы дискордантности (n = 57)

	приобретение	утрата
ЭР	0	11/57 (19 %)
ПР	0	43/57 (76 %)
HER2neu	3/57 (5 %)	0
Ki-67 > 30 %	15/57 (26 %)	3/57 (5 %)

Table 2. Types of discordance (n = 57)

	Acquisition	Loss of receptors
ER	0	11/57 (19 %)
PR	0	43/57 (76 %)
HER2neu	3/57 (5 %)	0
Ki-67 > 30 %	15/57 (26 %)	3/57 (5 %)

Самым частым изменением оказалась потеря прогестероновых рецепторов, которая наблюдалась в 76 % случаев (43/57). В 11/57 случаях (19 %) наблюдалась потеря как рецепторов к прогестерону, так и к эстрогену, что привело к конверсии ИГХ подтипа в трижды негативный. В остальных 3 случаях дискордантность была связана с приобретением опухолью рецепторов HER2neu при неизменной экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) и прогестероновых рецепторов (ПР), что привело к конверсии в люминальный В HER2-позитивный РМЖ. Дискордантность значений индекса Ki-67 была выявлена у 32 % пациентов (n = 18/57), она сопровождалась приобретением высокого индекса пролиферации (> 30 %) в 15/57 (26 %) случаях или потерей высокого индекса пролиферации у 3/57 (5 %) пациентов.

По данным анализа выживаемости по Каплану – Майеру (представлены на рис. 2), медиана БРВ в группе пациентов с дискордантностью (n = 57) ИГХ-характеристик между первичной опухолью и метастатическим/рецидивным очагом составила 36 (95 % ДИ 24–58) мес. против 48 (95 % ДИ 36–63) мес. в группе пациентов без дискордантности (n = 43). Данная разница в БРВ является статистически значимой (log rank p = 0,049).

По всей вероятности, данное различие в БРВ могло быть обусловлено теми случаями, когда дискордантность сопровождалась конверсией ИГХ-подтипа. Однако, в результате анализа по Каплану – Майеру, медианы БРВ в группах пациентов с конверсией ИГХ-подтипа (n = 37) и без (n = 63) не имели статистически значимых различий и составили 41 (95 % ДИ 32–60) мес. и 42 (95 % ДИ 33–60) мес. соответственно (log rank p = 0,35) (рис. 3).

При многофакторном анализе рисков прогрессирования методом Кокса с включением в модель дискордантности (рис. 4) было выявлено, что риск прогрессирования статистически значимо повышается при наличии дискордантности (HR 1,90 [95 % ДИ 1,15–3,14], p = 0,013), предшествующей химиотерапии в анамнезе (HR 2,30 [95 % ДИ 1,33–3,98], p = 0,003), признаках первичной (HR 9,40 [95 % ДИ 4,32–20,46], p < 0,001) и вторичной гормонорезистентности (HR 3,47 [95 % ДИ 1,77–6,83], p < 0,001). Значимое снижение рисков прогрессирования наблюдается в группе пациентов, получавших в качестве адъювантной антигормональной терапии Тамоксифен (HR 0,25 [95 % ДИ 0,14–0,45], p < 0,001).

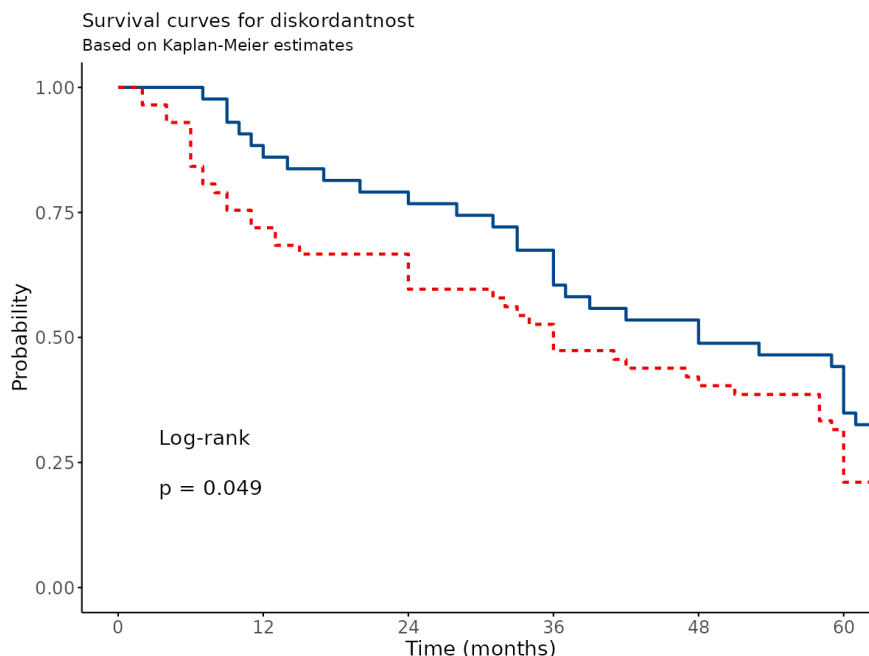


Рис. 2. Анализ БРВ по Каплану – Майеру в группах с дискордантностью и без  
Fig. 2. Kaplan-Meier analysis of RFS in groups with and without discordance

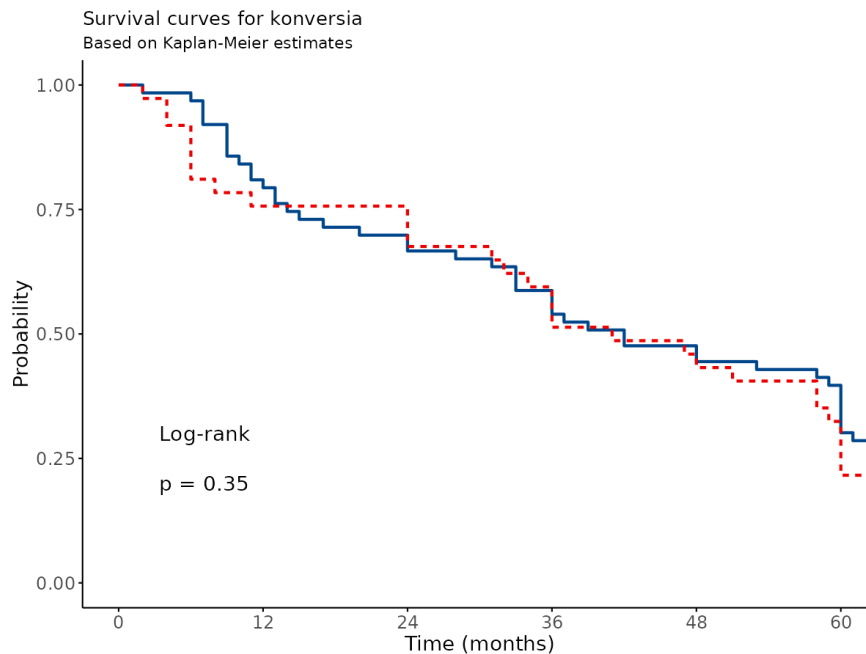


Рис. 3. Анализ БРВ по Каплану – Майеру в группах с конверсией и без  
Fig. 3. Kaplan – Meier analysis of RFS in groups with and without conversion

Survival: HR (95% CI, p-value)

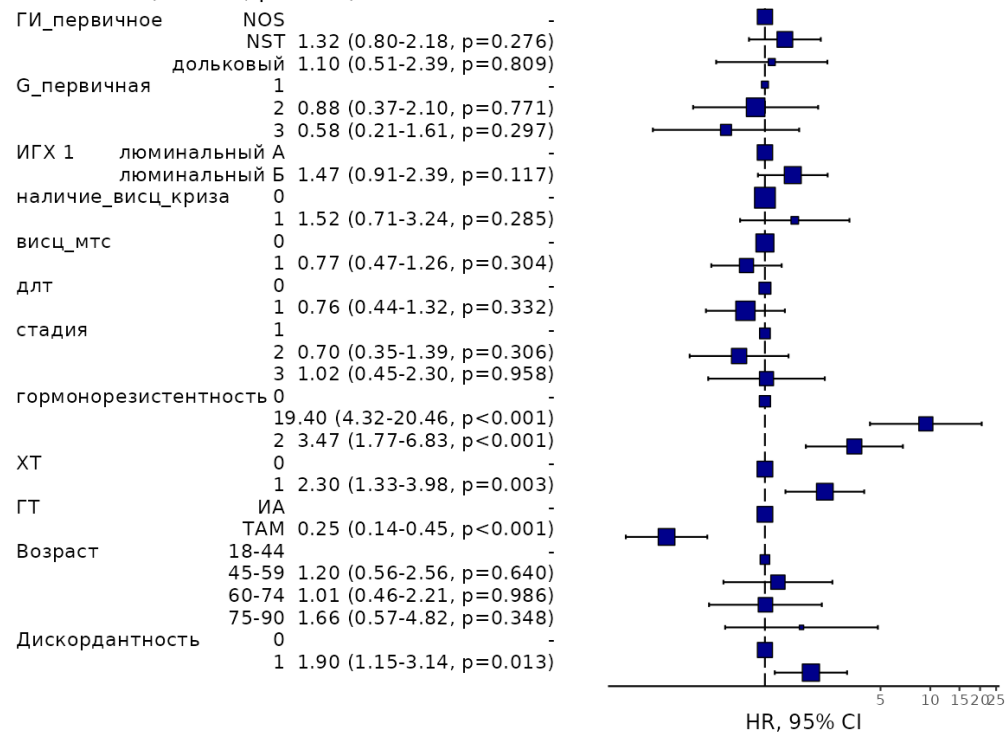


Рис. 4. Регрессионная модель Кокса с включением дискордантности  
Fig. 4. Cox regression model with discordance included

При многофакторном анализе рисков прогрессирования методом Кокса с включением в модель конверсии (рис. 5) не было выявлено влияния конверсии ИГХ подтипа на риски местного рецидива или метастазирования. Как и в предыдущей модели риск диссеминации или местного рецидива статистически значимо повышается при наличии предшествующей химиотерапии в анамнезе

(HR 2,01 [95 % ДИ 1,18–3,41],  $p = 0,01$ ), признаках первичной (HR 7,27 [95 % ДИ 3,51–15,06],  $p < 0,001$ ) и вторичной гормонорезистентности (HR 2,99 [95 % ДИ 1,54–5,78],  $p = 0,001$ ). Значимое снижение рисков наблюдалось в группе пациентов, получавших в качестве адъювантной антигормональной терапии Тамоксифен (HR 0,24 [95 % ДИ 0,13–0,42],  $p < 0,001$ ).

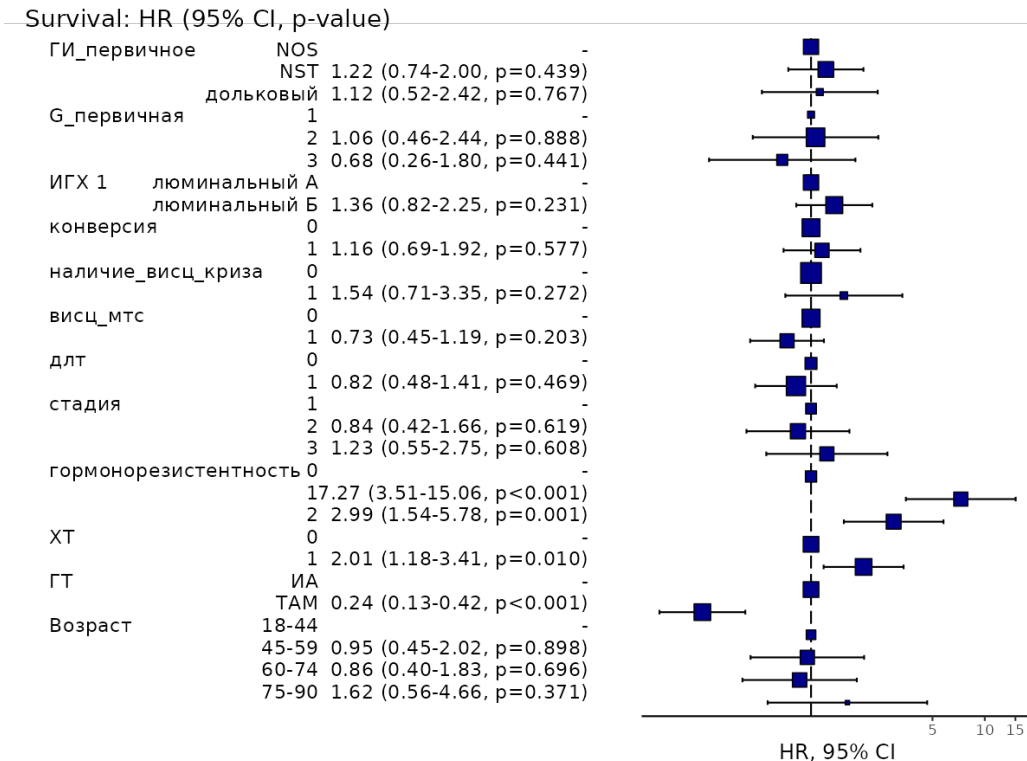


Рис. 5. Регрессионная модель Кокса с включением конверсии  
Fig. 5. Cox regression model with conversion included

## Обсуждение

Полученные данные о высокой гетерогенности люминального РМЖ (дискордантность у 57 % выборки) и наиболее частых изменениях ИГХ-характеристик (утрата гормональных рецепторов в 76 % случаев) коррелируют с данными опубликованных ранее исследований.

Так, например, при сравнительном изучении 123 образцов первичных и метастатических образований выявлена высокая конкордантность для базально-подобного (100 %), средняя для HER2-обогащенного (76,9 %) и люминального Б (70 %) подтипов, тогда как для люминального А подтипа отмечена крайне высокая вариабельность (55,3 %) в виде трансформации в нелюминальные подтипы. В дополнении к этому около 15 % люминальных А и Б подтипов конвертируются в HER2-обогащенный вариант при оценке генотипического статуса метастазов [10]. В проведенном нами исследовании также было выявлено приобретение опухолью HER2-рецепторов (5 % случаев).

Выявленное количество случаев конверсии ИГХ-подтипа (37/100) среди люминального РМЖ совпадает с данными для РМЖ в целом, полученными в еще одном исследовании, включающим 152 пациента, где суммарный процент конверсий между внутренними подтипами составил 36 % при трансформации болезни из локализованной в метастатическую стадию [11].

Люминальный А подтип в 90 % случаев приобретает характеристики люминального Б или HER2-обогащенного подтипов, при сравнении метастазов и первичной опухоли. В целом, в метастатических очагах чаще отмечается высокая экспрессия пролиферативных генов и низкая экспрессия люминальных генов, по сравнению с первичными опухолями, в отличие от базально-подобного варианта характеризующегося стабильной картиной генного профилирования [10]. Все это говорит о том, что люминальный РМЖ обладает высокой гетерогенностью подобно HER2-обогащенному.

Важным ограничением нашего исследования является малый охват выборки анализом на мутации BRCA1/2 и PIK3CA. Авторами планируется достичь полного охвата выборки и внести в регрессионную модель данные факторы в последующих публикациях.

Попытки изучения механизма конверсии люминальных подтипов опухоли на основании сопоставления ИГХ и молекулярно-генетических характеристик опухоли являются перспективными для понимания биологии РМЖ. Так, в одном из исследований мутации TP53 и PIK3CA среди опухолей, сменивших подтип с люминального на HER2-обогащенный или базально-подобный, были выявлены значительно чаще, по сравнению со стабильными внутренними подтипами. Кроме того, выявление данных мутаций коррелировало с клиническими признаками гормонорефрактер-

ного течения заболевания (прогрессирование на фоне адъювантной антигормональной терапии и в течение 2 лет после ее завершения) [11].

Кроме того, необходимо дальнейшее изучение природы внутриопухолевой гетерогенности люминального РМЖ на основании определения подтипов опухоли молекулярно-генетическими методами, оценка влияния других мутаций, ассоциируемых с гормонорезистентностью (ESR1, VEGF), анализ микроокружения опухоли.

Выявленное отсутствие различий в показателе БРВ в группах пациентов с конверсией ИГХ подтипа и без нее может быть объяснено проспективным компонентом исследования: при смене иммуногистохимического подтипа опухоли в трижды негативный и HER2-позитивный варианты, было скорректировано лекарственное лечение.

При этом полученная разница в выживаемости между пациентами с дискордантностью и без, вероятно, обусловлена приобретением опухоли гормонорезистентности, которая не сопровождалась полной потерей экспрессии гормональных рецепторов и, как следствие, отменой антигормонального лечения. Так, например, в исследовании PADA1 частота выявления мутации в гене ESR1, обуславливающая один из механизмов гормонорезистентности, была выше в группе пациентов, предлеченных ингибиторами ароматазы [12]. В исследовании PADA1 у пациентов на фоне терапии ИА + иСДК4/6 в крови определялось наличие мутации в гене ESR1. При выявлении данной мутации производилась рандомизация на две группы — продолжение прежней схемы или замена ИА на фулвестрант. В результате было получено статистически значимое увеличение ВБП в группе пациентов, которым провели замену лечения на фулвестрант (медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,9 мес. против 5,7 мес.) [12].

Данное исследование является успешным примером прецизионной онкологии, когда выбор лекарственной опции обусловлен наличием предиктивных биомаркеров. Дальнейшие исследования с использованием парных биоптатов имеют большой потенциал, т. к. могут позволить выявить новые предиктивные маркеры для персонализации антигормональной терапии при люминальном РМЖ.

Интересно, что были выявлены более высокие риски прогрессирования в группах пациентов, ранее получавших химиотерапию и ингибиторы ароматазы. По всей видимости это связано с тем, что химиотерапия и ингибиторы ароматазы способствуют появлению большего числа мутаций-пассажира и, как следствие, развитию гормонорезистентности и более раннему прогрессированию. Это коррелирует с данными

других исследователей о том, что проведение неоадъювантной химиотерапии сопряжено с изменением экспрессии гормональных рецепторов более чем в половине случаев [13].

## Заключение

Рак молочной железы является высокогетерогенным заболеванием, что подтверждает выявленная в исследовании дискордантность (57 % случаев) иммуногистохимических характеристик в парных биоптатах первичной опухоли до начала лечения и метастатических/рецидивных очагов.

По результатам проведенного исследования, дискордантность ИГХ-характеристик ассоциирована с более низкой медианой БРВ (36 мес. [95 % ДИ 24–58] против 48 мес. [95 % ДИ 36–63]  $\log \text{rank } p = 0,049$ ), вероятно, в связи с приобретением резистентности опухоли к антигормональной терапии.

Таким образом, изучение гетерогенности рака молочной железы имеет большое значение для понимания механизмов резистентности опухоли к лечению.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 23-75-01056.

### Funding

The work was supported by the RSF grant 23-75-01056.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Не требовало одобрения этическим комитетом, т. к. все пациенты были обследованы и пролечены в рамках клинической рекомендации МЗ РФ и в соответствии с рекомендациями RUSSCO.

### Compliance with patients' rights and bioethics rules

The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration of the WMA as amended in 2013. It did not require approval from the ethics committee, since all patients were examined and treated within the framework of the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and in accordance with the recommendations of RUSSCO.

### 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 substantial contribution to the preparation of the article including conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and revising the work, checking and providing a final approval of the version to be published. 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Геращенко Т.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., et al. Внутриопуховая морфологическая гетерогенность рака молочной железы как фактор, отражающий метастатический потенциал и чувствительность опухоли к химиотерапии. *Acta Naturae*. 2017; 1(32). [Gerashchenko T.S., Zavyalova M.V., Denisov E.V., et al. Intratumor morphological heterogeneity of breast cancer as a factor reflecting the metastatic potential and tumor sensitivity to chemotherapy. *Acta Naturae*. 2017; 1(32). (in Rus)].
2. Koboldt D.C., Fulton R.S., McLellan M.D., et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490: 61-70.-DOI: 10.1038/nature11412.
3. Cheang M.C.U., Martin M., Nielsen T.O., et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015; 20(5): 474-82.-DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0372.
4. Schettini F., Braso-Maristany F., Kuderer N.M., Prat A. A perspective on the development and lack of interchangeability of the breast cancer intrinsic subtypes. *NPJ Breast Cancer*. 2022; 8: 85.-DOI: 10.1038/s41523-022-00451-9.
5. Lüo'nd F., Tiede S., Christofori G. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *Br J Cancer*. 2021; 125(2): 164-75.-DOI: 10.1038/s41416-021-01328-7.
6. Falato C., Schettini F., Pascual T., et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes in hormone receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2023; 112: 102496.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102496.
7. Bastien R.R.L., Rodríguez-Lescure A., Ebbert M.T.W., et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012; 5(1).-DOI: 10.1186/1755-8794-5-44.
8. Bergamino M.A., López-Knowles E., Morani G., et al. HER2-enriched subtype and novel molecular subgroups drive aromatase inhibitor resistance and an increased risk of relapse in early ER+/HER2+ breast cancer. *EBioMedicine*. 2022; 83: 104205.
9. Prat A., Chaudhury A., Solovieff N., et al. Correlative biomarker analysis of intrinsic subtypes and efficacy across the MONALEESA phase III studies. *J Clin Oncol*. 2021; 39(13): 1458-67.-DOI: 10.1200/JCO.20.02977.
10. Cejalvo J.M., de Duen'as E.M., Galv'an P., et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2017; 77: 2213-21.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2717.
11. Aftimos P., Oliveira M., Irrthum A., et al. Genomic and transcriptomic analyses of breast cancer primaries and matched metastases in AURORA, the breast international group (BIG) molecular screening initiative. *Cancer Discov*. 2021; 11: 2796-811.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1647.
12. Bidard F.-C., Hardy-Bessard A.-C., Dalenc F., et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(11): 1367-77.
13. Башлык В.О., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., et al. Смена фенотипа рака молочной железы (er, PR, HER2) после неoadъювантного лечения. *MC*. 2018; 10.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/smena-fenotipa-raka-molochnoy-zhelezy-er-pr-her2-posle-neoadyuvantnogo-lecheniya>. [Bashlyk V.O., Kudaibergenova A.G., Artemyeva A.S., et al. Change in the phenotype of breast cancer (er, PR, HER2) after neoadjuvant treatment. *MC*. 2018; 10.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/smena-fenotipa-raka-molochnoy-zhelezy-er-pr-her2-posle-neoadyuvantnogo-lecheniya>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 31.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 12.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

## Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марк Игоревич Глузман / Mark I. Gluzman / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>; eLibrary SPIN: 4229-2201.

Елена Александровна Чистякова / Elena A. Chistyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9760-5641>; eLibrary SPIN: 9191-3022.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; eLibrary SPIN: 3480-2098.

Григорий Александрович Раскин / Grigory A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>; eLibrary SPIN: 4569-9756.





© Э.К. Сарибекян<sup>1,4</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1-3</sup>, К.А. Найдина<sup>1</sup>

## Рак молочной железы на фоне имплантатов после ранее выполненной аугментационной маммопластики. Хирургические аспекты

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Российская Федерация

© Eric K. Saribekyan<sup>1,4</sup>, Aziz D. Zikiryakhodzhaev<sup>1-3</sup>, Karina A. Naidina<sup>1</sup>

## Breast Cancer with Implants after Previous Augmentation Mammoplasty. Surgical Aspects

<sup>1</sup> P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) – the branch of the FSBI National Medical Research Radiological Centre (NMRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Одной из самых популярных пластических операций во всем мире является аугментационная маммопластика, которая позволяет увеличить размер и улучшить форму груди с помощью имплантатов либо пересадки жира. Вместе с тем публикации по данной теме малочисленны и не отражают в полной степени современные возможности диагностики и хирургического лечения.

**Цель.** Изучение особенностей диагностики и лечения новообразований, выявленных на фоне имплантата, вследствие проведенной ранее аугментационной пластической операции.

**Материалы и методы.** Включено в исследование 44 пациентки, у которых был диагностирован рак молочной железы, после выполненной ранее аугментационной маммопластики с применением силиконовых имплантатов.

**Результаты.** В исследование вошли пациентки со средним возрастом  $44,6 \pm 0,54$  года. Интервал времени между аугментацией и диагностированием рака в среднем составил  $8,1 \pm 0,45$  года. Всем больным выполнено лечение с учетом стадии и молекулярно-генетического подтипа рака молочной железы согласно клиническим рекомендациям. Наличие имплантата не влияло на выработку тактики лечения, лекарственную терапию и учитывалось только при выборе объема хирургического вмешательства на молочной железе и методики лучевой терапии.

**Выводы.** Хирургическое лечение рака молочной железы, диагностированного в различные сроки после аугментационной маммопластики силиконовыми имплантатами, может отличаться большим разнообразием вариантов. Объем операции должен определяться возможностью радикального онкологического удаления опухоли и достижения необходимого эстетического эффекта.

**Introduction.** One of the most popular types of plastic surgery worldwide is augmentation mammoplasty, which involves increasing the size and improving the shape of the breasts using implants or fat grafting. However, publications on this topic are few in number and do not fully reflect modern diagnostic and surgical treatment capabilities.

**Aim.** To study the features of diagnostics and treatment of neoplasms detected against the background of an implant, as a result of previously performed augmentation plastic surgery.

**Materials and Methods.** The study included 44 patients who were diagnosed with breast cancer after previously performed augmentation mammoplasty using silicone implants.

**Results.** The study encompassed patients with a mean age of  $44.6 \pm 0.54$  years. The time interval between augmentation and diagnosis of cancer averaged  $8.1 \pm 0.45$  years. All patients underwent treatment according to clinical guidelines, taking into account the stage and molecular genetic subtype of breast cancer. The presence of an implant did not affect the development of treatment tactics or drug therapy. It was only taken into account when choosing the volume of surgical intervention on the mammary gland and the method of radiation therapy.

**Conclusion.** The surgical treatment of breast cancer diagnosed at different times after augmentation mammoplasty with silicone implants can offer a wide variety of options. The scope of the operation should be determined by the possibility of achieving both radical oncological removal of the tumor and the desired aesthetic effect.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; реконструктивно-пластические операции; аугментационная маммопластика; рак на фоне аугментационной маммопластики

**Для цитирования:** Сарибекян Э.К., Зикиряходжаев А.Д., Найдина К.А. Рак молочной железы на фоне имплантатов после ранее выполненной аугментационной маммопластики. Хирургические аспекты. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 632-638.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2233

✉ Контакты: Найдина Карина Александровна, karina\_naidina@mail.ru

**Keywords:** breast cancer; reconstructive plastic surgery; augmentation mammoplasty; cancer against the background of augmentation mammoplasty

**For Citation:** Eric K. Saribekyan, Aziz D. Zikiryakhodzhayev, Karina A. Naidina. Breast cancer against the background of implants after previously performed augmentation mammoplasty. Surgical aspects. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 632-638.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2233

## Введение

Одной из самых распространенных пластических операций во всем мире является аугментационная маммопластика, которая позволяет увеличить размер и улучшить форму груди с помощью имплантатов, либо пересадки жира. Первые операции были выполнены ещё в 60-гг. XX в. в США. С 2006 г. аугментационная маммопластика вошла в пятёрку самых популярных пластических операций и до сих пор удерживает лидирующие позиции, а в 2023 г. заняла 2 место после липосакции. По данным Американского общества пластических хирургов, в 2023 г. выполнено 304 181 операций по поводу аугментационной маммопластики, что на 6 % больше, чем в 2019 г. [1]. Количество операций по установке имплантатов молочных желез также постоянно увеличивается и в России.

По мере увеличения числа операций по увеличению груди ожидается рост числа пациенток с новыми случаями рака молочной железы (РМЖ), выявленными в различные сроки после аугментационной маммопластики. Следует подчеркнуть, что применение имплантатов с их инертным составом и оболочкой является безопасной процедурой и не способствует развитию рака, что убедительно доказано многочисленными исследованиями. Эта операция не затрудняет диагностику с применением лучевых методов, следует только учитывать особенности визуализации опухоли на фоне эндопротеза и методики трепан-биопсии опухоли, предупреждающие возможное механическое повреждение стенки имплантата [2]. Увеличение случаев рака у данной категории пациенток можно объяснить хронологической ситуацией — аугментацию применяют женщины преимущественно молодого возраста, а появление РМЖ сдвигается в сторону более позднего возраста [3, 4, 5].

Таким образом, изучение особенностей диагностики и лечения новообразований, выявленных на фоне имплантата, вследствие проведенной ранее аугментационной пластической операции, является актуальной проблемой. Вместе с тем публикации по данной теме малочисленны, и не отражают в полной степени современные возможности диагностики и хирургического лечения [6].

## Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 44 пациенток, у которых был диагностирован РМЖ после выполненной ранее аугментационной маммопластики с применением силиконовых имплантатов, проходивших лечение в отделении реконструктивно-пластической хирургии и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2016 по 2024 гг.

В исследование вошли пациентки в возрасте от 30 до 73 лет, средний возраст составил  $44,6 \pm 0,54$  лет. Возраст пациенток на момент выполнения аугментационной маммопластики составил от 19 до 57 лет, средний возраст —  $36,4 \pm 0,47$  лет. Интервал времени между аугментацией и диагностированием рака составил от 5 мес. до 30 лет, средний статистический показатель —  $8,1 \pm 0,45$  лет.

Все пациентки прошли полное обследование по местному статусу — цифровую маммографию, эхографию, магнитно-резонансную томографию с динамическим контрастированием, томосинтез, при необходимости, соноэластографию, контрастную маммографию. Помимо определения опухолевой картины, изучены состояние ткани молочных желез, имплантата, толщина и особенности капсулы имплантата. Материал для гистологического исследования получали методом трепан-биопсии под рентгеновской стереотаксической или ультразвуковой навигацией.

На рис. 1 представлены данные фирм имплантатов, которые были установлены при аугментации:

Самостоятельно уплотнение обнаружили 15 пациенток, при очередном инструментальном обследовании — 29.

Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса представлено на рис. 2. Преимущественно преобладали ранние стадии рака. Расхождений по стадиям в предоперационном и окончательном диагнозе не отмечено. Средний размер образования составил  $1,83 \pm 0,54$  см. Наибольшую группу представили размеры 1,5–2,5 см — 26 (59,1 %) наблюдений.

Опухоли были представлены типичными гистологическими формами РМЖ. Распределение больных по гистологическим формам РМЖ представлено на рис. 3.

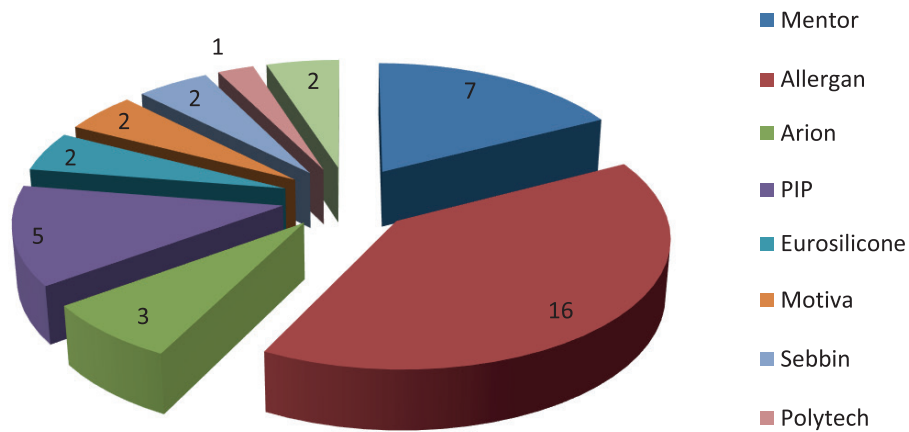


Рис. 1. Фирмы имплантатов  
Fig. 1. Implant companies

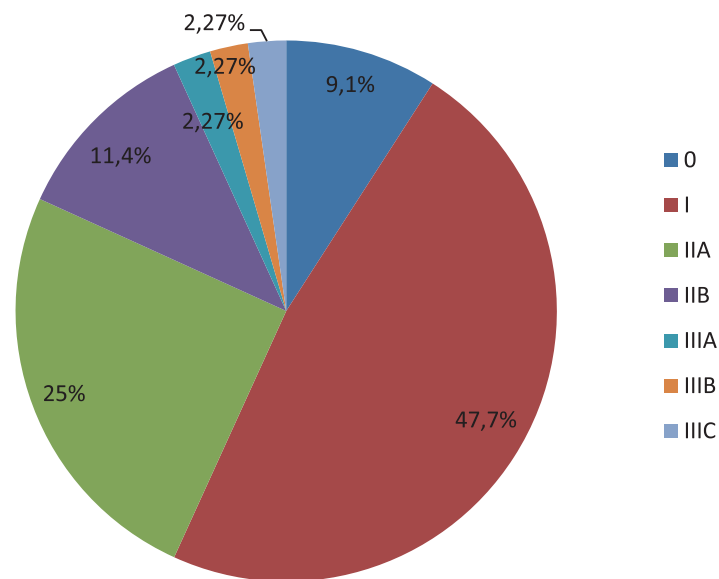


Рис. 2. Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса  
Fig. 2. Distribution of patients by tumor stage

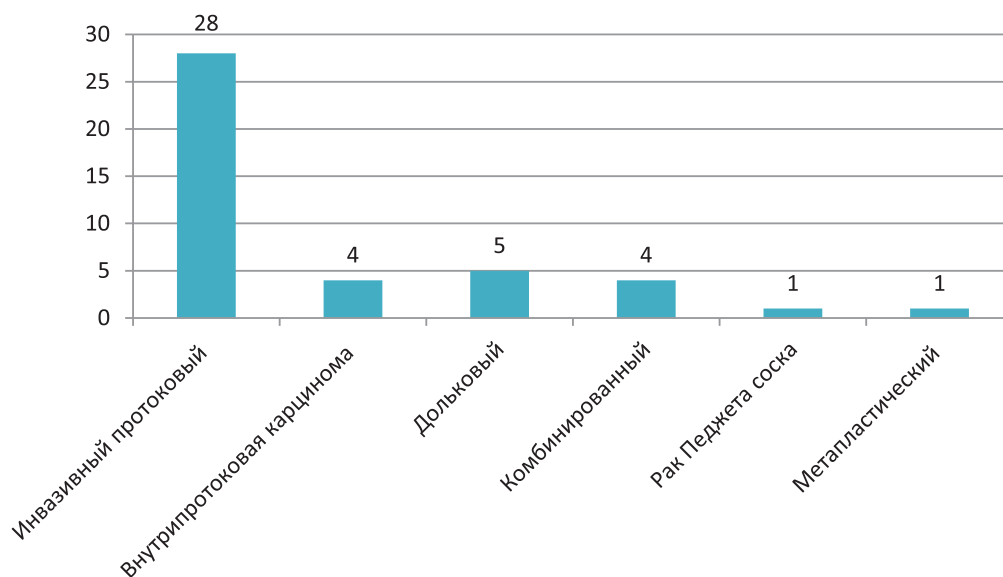


Рис. 3. Распределение больных по гистологическим формам РМЖ  
Fig. 3. Distribution of patients by histological forms of breast cancer

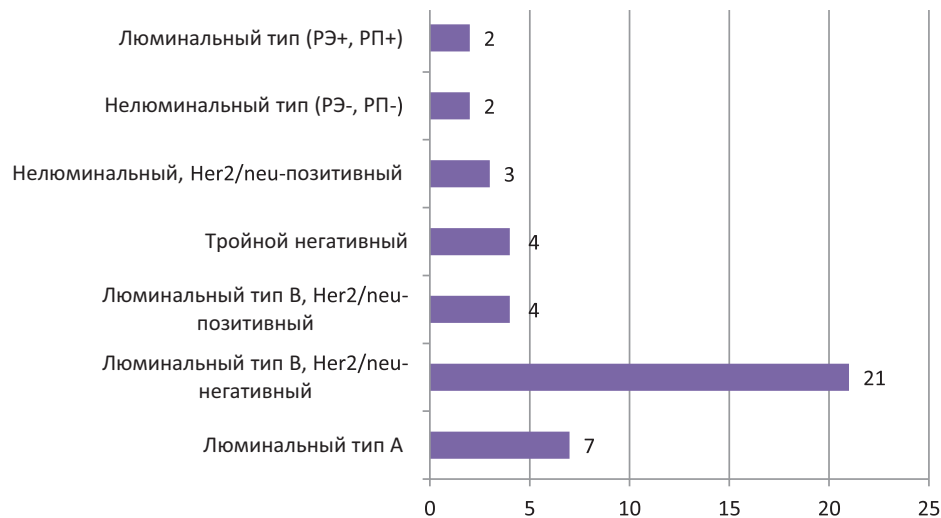


Рис. 4. Распределение пациентов по молекулярно-генетическим подтипам  
Fig. 4. Distribution of patients by molecular genetic subtypes

**Таблица. Виды хирургического лечения**  
**Table. Types of surgical treatment**

Хирургическое лечение/ Surgical treatment	Количество случаев / Number of cases
Кожесохранная/подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом / Skin-preserving/subcutaneous mastectomy with simultaneous endoprosthesis reconstruction	20
Кожесохранная/подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером, с последующей отсроченной заменой на постоянный эндопротез / Skin-preserving/subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with a tissue expander, followed by delayed replacement with a permanent endoprosthesis	4
Кожесохранная мастэктомия с использованием торакодорзального лоскута (ТДЛ) / Skin-preserving mastectomy using a thoracodorsal flap (TDL)	3
Резекция молочной железы + удаление эндопротезов с обеих сторон / Breast resection + removal of endoprostheses on both sides	3
Резекция молочной железы, без удаления эндопротезов / Breast resection, without endoprosthesis removal	13
Резекция молочной железы + замена имплантата / Breast resection + implant replacement	1

Моноцентричный характер опухоли имели 37 пациентов, мультифокальный, либо мультицентричный — 7. При мультицентричном раке: у 6 пациенток имелось 2 узла, у одной — 3 узла. Узлы не различались по гистологической форме.

Распределение пациентов по молекулярно-генетическим подтипам представлено на рис. 4.

Всем больным выполнено лечение с учетом стадии и молекулярно-генетического подтипа РМЖ, согласно клиническим рекомендациям. Наличие имплантата не влияло на выработку тактики лечения, лекарственную терапию, и учитывалось только при выборе объема хирургического вмешательства на молочной железе и методики лучевой терапии. При выполнении ограниченных по объему резекций особое внимание уделяли наличию «чистых» краев резекции, при необходимости в удаляемый препарат включали проекционный кожный лоскут и подлежащий фрагмент капсулы эндопротеза.

При выборе объема операции решались следующие вопросы: полное или частичное удаление молочной железы, сохранение или замена

имплантата, одномоментная или 2-х этапная реконструкция. Учитывалось также, что женщины с ранее выполненной аугментационной маммопластикой более требовательны в отношении сохранения молочной железы, а также отличного эстетического результата от хирургического этапа лечения.

В табл. 1 приведен список выполненных операций в каждом клиническом случае.

В 3 случаях оставшихся покровных тканей не хватило для формирования кармана на первом этапе, и реконструировали МЖ в два этапа: выполняли кожесохранную мастэктомию с установкой тканевого расширителя (экспандера), с последующей заменой на постоянный эндопротез, а в 1 случае — с реконструкцией DIEP-лоскутом.

Симметризирующая аугментация выполнена в 13 случаях. В 6 случаях выполнена профилактическая подкожная/кожесохранная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом, связанные с наличием мутации в гене BRCA1,2. Chek2.

При решении вопроса об объеме регионарной лимфаденэктомии применяли стандартный подход, учитывающий стадию заболевания. Биопсию «сторожевого» лимфатического узла произвели у 33 пациенток с cN0, из них в 4 случаях операцию расширили до аксиллярной лимфаденэктомии в связи с интраоперационным выявлением метастазов в «сторожевом» лимфатическом узле. В 5 случаях при выявлении только одного метастатического лимфатического узла и планируемой НАПХТ, в него была установлена металлическая рентген-эхоконтрастная метка, и в процессе операции выполнена таргетная аксиллярная лимфаденэктомия, включающая удаление меченного ЛУ и сторожевых ЛУ.

У 6 пациенток выполнена лимфаденэктомия в связи с верифицированными региональными ЛУ cN1 — 4 чел., cN2 — 1 чел. и cN3c — 1 чел.

У всех пациенток послеоперационный период протекал без осложнений. Эстетический эффект во всех случаях оценивался как удовлетворительный. Представляем несколько клинических примеров пациенток с отличными эстетическими результатами с разными вариантами хирургического лечения (рис. 5–12, см. приложение online).

### Обсуждение

Первые публикации, касающиеся РМЖ, выявленного после аугментации преимущественно были посвящены ответу только на один вопрос: могут ли силиконовые имплантаты увеличивать риск заболевания. Ещё в 1960 г. R.K. Snyderman и J.G. Lizardo опубликовали результаты исследований на экспериментальных животных — грызунах, об отсутствии канцерогенного действия силикона на окружающие ткани молочной железы после аугментационной маммопластики [7, 8]. Позже были проведены исследования в США на большой популяции пациентов с установкой в груди имплантатов различных фирм-производителей [9, 10].

К стандартным методам обследования относятся рентгеновская маммография (РМГ), УЗИ, МРТ. В некоторых отечественных и зарубежных источниках исследования авторы отмечают, что у пациенток с установленными имплантатами молочных желез чувствительность маммографии заметно снижается, и рак выявляется на более поздних стадиях.

Ещё в 1998 г. J. Melvin, Silverstein и соавт. проанализировали 753 пациентки с диагностированным и верифицированным РМЖ сроком наблюдения 66 мес. У 20 пациенток из этой группы ранее была выполнена аугментационная маммопластика. Имплантаты были установлены субглангулярно. Также авторами отмечено,

что имплантат вызывает рентгеноконтрастную «тень». Это зависит от множества факторов, в т. ч. от размера груди, плотности, размера и расположения имплантата (субглангулярно или субмускулярно) [11].

Аналогичные данные получены в статье К.А. Skinner и соавт. (2001). Проанализировано 99 случаев женщин с аугментационной маммопластикой и 2 857 случаев женщин без аугментационной маммопластики. Авторы пришли к выводу, что пальпируемые формы чаще выявлялись у женщин с аугментацией, а маммография у них оставалась малоинформативной (у 63 % женщин с аугментационной маммопластикой выявлено узловое образование при маммографии, а 93 % — у женщин без аугментационной маммопластики) [12].

А.Ю. Васильева и соавт. (2017) пришли к выводу, что после аугментационной маммопластики необходимо регулярно проходить профилактические инструментальные обследования, а при обнаружении, по данным обзорной маммографии или ультразвукового метода исследования, подозрительного в отношении РМЖ узлового образования (BI-RADS 4 и 5) проводить морфологическую верификацию с определением оптимального алгоритма лечения пациентки [13].

Следует отметить работу Т.А. Шумаковой и В.Е. Савелло (2014), целью которой стало изучить возможность комплекса лучевых методов исследования (РМГ, УЗИ и МРТ) в диагностике РМЖ у 630 женщин (средний возраст 35 лет) с 1 260 имплантатами после аугментационной маммопластики. Сравнительный анализ этих методов показывает, что чувствительность, специфичность и точность РМГ в диагностике минимальных форм РМЖ на фоне аугментационной маммопластики снижена из-за наличия силиконового имплантата, т. к. основной объём молочной железы после эндопротезирования на маммограммах перекрывает интенсивная тень от имплантата. МРТ является наиболее информативным методом в диагностике РМЖ, определении стадийности злокачественного процесса и оценке местного распространения. Таким образом, только комплексное применение лучевых методов исследования повышает уровень диагностики РМЖ у пациенток после аугментационной маммопластики, что позволяет выбрать адекватный метод лечения [8].

В современной литературе большое ретроспективное исследование опубликовано Н. Cho и соавт., включающее 260 женщин за период с 1993 по 2014 гг., которым был поставлен диагноз РМЖ. Стадия РМЖ при постановке диагноза была аналогичной в группах с ( $n = 89$ ) и без предварительного увеличения молочной

железы ( $n = 171$ ). У 27 пациенток размещен имплантат субглангулярно, субмускулярно — у 63, в 5 случаях место размещения имплантата было неизвестно. Средний интервал между аугментацией и диагностированным раком составил 14,9 лет. У женщин с субглангулярной постановкой эндопротезов РМЖ выявлялся гораздо быстрее, обычно уплотнение обнаруживалось при самостоятельном обследовании, при субмускулярном расположении — чаще при маммографии. Всем женщинам выполнена двухэтапная реконструкция, которую авторы считают оптимальным хирургическим лечением при выявленном РМЖ после ранее проведенной аугментационной маммопластики. Первым этапом удаляли молочную железу с имплантатом, наружной стенкой капсулы и устанавливали экспандер. Вторым этапом, после наполнения экспандера до необходимого объема, производили замену экспандера на эндопротез [14].

Также в статье M.J. Silverstein и соавт. представлены следующие результаты: средний возраст при диагностировании РМЖ составил 45 лет. В 5 случаях пальпируемое образование при РМГ не визуализировалось. При морфологической верификации в большинстве случаев рак был инвазивным (17 — протоковый рак, 3 — дольковый рак). Средний размер образования 2,7 см (от 0,8 до 7,0 см). 11 пациенткам с выполненной ранее аугментационной маммопластикой выполнена модифицированная радикальная мастэктомия, а у 9 — лампэктомия вместе с подмышечной лимфаденэктомией и последующей лучевой терапии [11].

В отечественной литературе имеются лишь единичные публикации на эту тему. Группа авторов в Российском научном центре рентгенрадиологии проанализировала результаты лечения 9 пациенток РМЖ на фоне аугментационной маммопластики. Средний возраст пациенток составил 40,7 лет. Представлены преимущественно ранние стадии: 0 стадия — 1, I стадии — 4, II стадии — 4 случая. Опухолевый узел в большинстве случаев располагался близко к коже молочной железы и капсуле эндопротеза. На хирургическом этапе были проведены реконструктивно-пластические операции с применением эндопротезов: из них 7 случаев — с одномоментной реконструкцией имплантатом, а 2 случая — с двухэтапной реконструкцией, на первом этапе установлен экспандер, с последующей заменой на имплантат [15].

### Заключение

Хирургическое лечение рака молочной железы, диагностированного в различные сроки после аугментационной маммопластики

силиконовыми имплантатами, может отличаться большим разнообразием вариантов. Объем операции должен определяться возможностью радикального онкологического удаления опухоли и достижения необходимого эстетического эффекта. Допускаются варианты, начиная от минимальных резекций, с сохранением уже установленных имплантатов и без нарушения симметричного вида молочных желез до кожно-сохранных мастэктомий с заменой имплантатов и симметризирующих операций на контрлатеральной молочной железе.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье 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 при МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, протокол № 117 от 21.08.2024 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных в журнале «Вопросы онкологии».

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

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the 2013 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute - a branch of the Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Center of Radiology' of the Ministry of Health of the Russian Federation. Protocol No. 117, dated 21/08/2024. All patients gave written informed consent to participate in the study and to publish the data in the journal *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

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. 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 substantially to preparing the article, including conceiving the work, acquiring and analyzing data, drafting and editing the article, revising it, and approving the final version to be published.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 2023 Procedural Statistics Release. The American Society of Plastic Surgeons (ASPS). 2023 Plastic Surgery Statistics Report.-URL: <https://www.plasticsurgery.org/documents/news/statistics/2023/plastic-surgery-statistics-report-2023.pdf>.
2. Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Аблицова Н.В., et al. Рак молочной железы после аугментационной маммопластики. Хирургическая тактика. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(6): 768-773.-DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-6-768-773. [Zikiryakhodjaev A.D., Saribekyan E.K., Ablitsova N.V., et al. Breast cancer after augmentation mammoplasty. Surgical tactics. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 64(6): 768-773.-DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-6-768-773 (In Rus)].
3. Clegg D.J., Salomon B.J., Porter C.G., et al. The impact of prior breast augmentation on breast reconstruction after mastectomy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023; 11(5): e5025.-DOI: 10.1097/GOX.00000000000005025.
4. Fracol M., Shah N., Dolivo D., et al. Can breast implants induce breast cancer immunosurveillance? An analysis of antibody response to breast cancer antigen following implant placement. *Plast Reconstr Surg*. 2021; 148(2): 287-298.-DOI: 10.1097/PRS.00000000000008165.
5. Noels E.C., Lapid O., Lindeman J.H., Bastiaannet E. Breast implants and the risk of breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Aesthet Surg J*. 2015; 35(1): 55-62.-DOI: 10.1093/asj/sju006.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва. 2024: 262.-ISBN: 978-5-85502-283-4. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 2024: 262.-ISBN: 978-5-85502-283-4 (In Rus)].
7. Snyderman R.K., Lizardo J.G. Statistical study of malignancies found before, during, or after routine breast plastic operations. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*. 1960; 253-6.-DOI: 10.1097/00006534-196003000-00006.
8. Шумакова Т.А., Савелло В.Е. Комплексная лучевая диагностика рака молочной железы у женщин после увеличивающей маммопластики силиконовыми гелевыми имплантами. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014; (3): 36-46.-DOI: 10.17650/1994-4098-2014-0-3-36-46. [Shumakova T.A., Savello V.E. Complex radiation diagnostics of breast cancer in women after augmentation mammoplasty with silicone gel implants. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2014; (3): 36-46.-DOI: 10.17650/1994-4098-2014-0-3-36-46. (In Rus)].
9. Maxwell D., Estes M., Walcott J.M., et al. Safety and effectiveness of silicone gel-filled breast implants in primary augmentation patients. *Aesthet Surg J*. 2021; 41(6): 329-335.-DOI: 10.1093/asj/sjaa388.
10. Calobrace M.B., Schwartz M.R., Zeidler K.R., et al. Long-term safety of textured and smooth breast implants. *Aesthet Surg J*. 2017; 38(1): 38-48.-DOI: 10.1093/asj/sjx157.
11. Silverstein M.J., Handel N., Gamagami P., et al. Breast cancer in women after augmentation mammoplasty. *Archives of Surgery*. 1988; 123(6): 681-685.-DOI: 10.1001/archsurg.1988.01400300023001.
12. Skinner K.A., Silberman H., Dougherty W., et al. Breast cancer after augmentation mammoplasty. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 138-144.-DOI: 10.1007/s10434-001-0138-x.
13. Васильев А.Ю., Павлова Т.В., Касаткина Л.И., et al. Диагностика рака молочной железы после аугментационной маммопластики (клиническое наблюдение). *Medical Visualization*. 2017; 21(1): 85-89.-DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-85-89. [Vasiliev A.Yu., Pavlova T.V., Kasatkina L.I., et al. Diagnostics of breast cancer after augmentation mammoplasty (clinical observation). *Medical Visualization*. 2017; 21(1): 85-89.-DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-85-89 (In Rus)].
14. Cho E.H., Shammass R.L., Phillips B.T., et al. Breast cancer after augmentation: oncologic and reconstructive considerations among women undergoing mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139(6): 1240e-1249e.-DOI: 10.1097/PRS.00000000000003342.
15. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А., et al. Рак молочной железы у пациенток после аугментации имплантами. *Вопросы онкологии*. 2021; 67(4): 518-524.-DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-518-524. [Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A., et al. Breast cancer in patients after augmentation with implants. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021; 67(4): 518-524.-DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-518-524 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 24.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.01.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

## Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Эрик Карлович Сарибекян / Eric K. Saribekyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>.

Азиз Дилшодович Зикиряходжаев / Aziz D. Zikiryakhodzhaev / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>.

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





© Д.В. Багдасарова<sup>1</sup>, И.А. Леухина<sup>1</sup>, А.А. Коломейцева<sup>1</sup>,  
 А.В. Кривобокова<sup>1</sup>, А.Л. Корниецкая<sup>1</sup>, Е.В. Артёмова<sup>1</sup>, Л.В. Болотина<sup>1</sup>,  
 А.Н. Герасимов<sup>2</sup>, А.А. Феденко<sup>1</sup>

## Опыт применения алпелисиба в лечении больных гормоночувствительным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с PIK3CA-мутацией, в реальной клинической практике ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>1</sup> Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

© Daria V. Bagdasarova<sup>1</sup>, Irina A. Leukhina<sup>1</sup>, Alina A. Kolomeitseva<sup>1</sup>,  
 Angelina V. Krivobokova<sup>1</sup>, Anna L. Kornietskaya<sup>1</sup>, Larisa V. Bolotina<sup>1</sup>, Elena V. Artemova<sup>1</sup>,  
 Andrey N. Gerasimov<sup>2</sup>, Alexander A. Fedenko<sup>1</sup>

## Experience of using alpelisib in the treatment of patients with hormone-sensitive metastatic breast cancer associated with PIK3CA mutation in real clinical practice of the Federal State Budgetary Institution ‘National Medical Research Radiological Centre’ of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>1</sup> P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) – the branch of the FSBI ‘National Medical Research Radiological Centre’ (NMRRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Budget Institute of Science ‘Central Research Institute of Epidemiology’ of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** У большинства больных (70 %) метастатическим гормонозависимым раком (ГР) молочной железы развивается прогрессирование заболевания, обусловленное изменениями в регуляции сигнального каскада PI3K-Akt-mTOR. Одна из частых причин данного процесса — мутации гена PIK3CA, кодирующего фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K).

**Цель.** Оценить эффективность и переносимость алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток с ГР+Her2/neu-негативным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ).

**Материалы и методы.** Ретроспективное одноцентровое исследование проводилось в 2023–2024 гг. в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. У всех пациенток была выявлена мутация в гене PIK3CA. Эффективность алпелисиба оценивалась путем анализа медианы выживаемости без прогрессирования с момента начала его приема до зафиксированного рентгенологическими методами исследования прогрессирования, оцененного по критериям RECIST 1.1, и/или длительности приема препарата до его отмены в связи с неприемлемой токсичностью. Выживаемость без прогрессирования оценивалась методом Каплана — Мейера.

**Результаты.** В исследование были включены 35 пациенток с ГР+Her2/neu-негативным мРМЖ. Средний возраст — 53 года. Большинству диагноз рак молочной железы был установлен на I–III стадиях (n = 23, 65,7 %) и во 2-й, 3-й и последующих линиях лечения (88,6 %, n = 31). ECOG-статус на момент начала терапии алпели-

**Introduction.** The majority of patients (70 %) with HR+/Her2-negative metastatic breast cancer (mBC) experience disease progression due to changes in the regulation of the PI3K-Akt-mTOR signalling cascade. One frequent cause of this process is mutations in the PIK3CA gene encoding phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K).

**Aim.** To evaluate the efficacy and tolerability of alpelisib in combination with fulvestrant in patients with HR+/Her2-negative mBC.

**Materials and Methods.** A retrospective single-center study was conducted at the National Medical Research Radiological Centre of the Russian Ministry of Health in 2023–2024. All patients had a confirmed PIK3CA gene mutation. The efficacy of alpelisib was assessed by analyzing median progression-free survival (mPFS), calculated from the initiation of treatment until radiological progression (per RECIST 1.1 criteria) and/or discontinuation due to unacceptable toxicity. The PFS was evaluated using the Kaplan–Meier method.

**Results.** The study included 35 patients with HR+ Her2/neu-negative mBC. The median age was 53 years. Most patients (n = 23, 65.7 %) were initially diagnosed with stage I–III breast cancer, and 88.6 % (n = 31) received alpelisib as part of the 2nd, 3rd, or later-line of therapy. ECOG performance status at baseline was 0 in over half of the participants

сибом составлял 0 баллов более чем у половины участников (54 %). Инвазивный неспецифицированный рак молочной железы был диагностирован у 30 больных (85,7 %), дольковый — у 4 (11,4 %), муцинозный — у 1 (2,9 %). Степень дифференцировки G1 установлена в 1 случае (4,7 %), G2 — у 14 больных (66,7 %), G3 — у 6 (28,6 %). У 14 пациенток данные о степени дифференцировки отсутствовали. Индекс пролиферативной активности Ki67 в среднем составил 40 %. Медиана длительности наблюдения за пациентами — 6,4 мес. Терапия алпелисидом была прекращена у 18 (51 %) пациенток, из них: у 6 (17,1 %) — в связи с развившейся непереносимой токсичностью. У 12 человек (34,2 %) прием алпелисида завершен в связи с прогрессированием заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9 мес. У 7 (20 %) пациенток не были отмечены нежелательные явления, а у 16 больных (45,7 %) они были зарегистрированы.

**Выводы.** Результаты, полученные в отношении медианы выживаемости без прогрессирования в реальной клинической практике, согласуются с мировыми данными. При этом важно отметить: большинство пациентов, принимавших участие в исследовании, получали алпелисид лишь в 3–4-х линиях терапии, что указывает на их высокую предлеченность. Данный фактор потенциально мог оказать негативное влияние на эффективность лечения. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления при приеме алпелисида представлены гипергликемией и кожными реакциями.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; алпелисид; лекарственное лечение; мутация PIK3CA

**Для цитирования:** Багдасарова Д.В., Леухина И.А., Коломейцева А.А., Кривобокова А.В., Корнищевская А.Л., Артёмова Е.В., Болотина Л.В., Герасимов А.Н., Феденко А.А. Опыт применения алпелисида в лечении больных гормоночувствительным метастатическим раком молочной железы, ассоциированным с PIK3CA-мутацией, в реальной клинической практике ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 639-646.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2274

✉ Контакты: Багдасарова Дарья Валерьевна, [dasha.bagdasarova@gmail.com](mailto:dasha.bagdasarova@gmail.com)

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) неизменно занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости со среднегодовым темпом прироста за последние десять лет порядка 2,04 % [1]. Несмотря на, казалось бы, небольшой удельный вес запущенных форм РМЖ, у 10–30 % пациентов с местнораспространенным заболеванием происходит прогрессирование болезни в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет с момента завершения радикального лечения. Эволюция заболевания от ранней стадии до развития метастатического процесса характеризуется приобретением опухолевыми клетками новых мутаций и изменением экспрессии различных генов, что приводит к повышенной пролиферации, способности к метастазированию и развитию резистентности к проводимому лечению [2].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, современным стандартом ле-

чения метастатического ГР + Her2neu — РМЖ (мРМЖ) 1-й и 2-й линии является комбинированная гормонотерапия (ГТ) на основе ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) [3].

**Conclusion.** Our real-world data on mPFS align with global findings. Notably, the majority of patients in this study received alpelisib in the 3rd–4th lines of therapy, reflecting their high pretreatment burden, which may have negatively impacted treatment efficacy. The most frequent AEs associated with alpelisib were hyperglycemia and skin reactions.

**Keywords:** breast cancer; alpelisib; drug treatment; PIK3CA mutation

**For Citation:** Daria V. Bagdasarova, Irina A. Leukhina, Alina A. Kolomeitseva, Angelina V. Krivobokova, Anna L. Kornitskaya, Larisa V. Bolotina, Elena V. Artemova, Andrey N. Gerasimov, Alexander A. Fedenko. Experience of using alpelisib in the treatment of patients with hormone-sensitive metastatic breast cancer associated with PIK3CA mutation in real clinical practice of the Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Radiological Centre' of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 639-646.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2274

чения метастатического ГР + Her2neu — РМЖ (мРМЖ) 1-й и 2-й линии является комбинированная гормонотерапия (ГТ) на основе ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) [3].

Однако со временем, несмотря на использование ингибиторов CDK4/6, у большинства пациентов (70 %) развивается прогрессирование заболевания, обусловленное изменениями в регуляции сигнального каскада PI3K-Akt-mTOR [4]. Одна из частых причин этого — мутации гена PIK3CA, кодирующего фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K). Данные мутации обнаруживаются в 40 % случаев у пациенток с ГР + Her2 — метастатическим РМЖ [5]. Алпелисид — первый селективный ингибитор PI3K, показавший свою эффективность в отношении опухолей с мутациями PIK3CA [6]. На основании полученных результатов из исследования SOLAR-1, алпелисид совместно с фулвестрантом был одобрен Управлением по контролю качества пищевых

продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA) и вошел в клиническую практику для пациентов с ГР+ Her2/neu-отрицательным РИКСА-мутированным мРМЖ в 2019 г. [7]. В России алпелисиб был одобрен к клиническому применению в 2020 г. В 2023 г. были представлены результаты исследования BYLieve, где первичная конечная точка достигнута через 6 мес. терапии у 50,4 % пациентов (получавших комбинацию алпелисиба и фулвестранта после развития резистентности к ингибиторам CDK4/6), у которых сохранился контроль над заболеванием. Эти данные подтверждают эффективность алпелисиба при формировании резистентности к терапии ингибиторами CDK4/6 [8].

### Материалы и методы

В статье оценена эффективность и переносимость алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у 35 пациенток с ГР + Her2/neu-негативным мРМЖ, получавших препарат в период с 2020 по 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Средний возраст составил  $53,34 \pm 12,7$  года. Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 18 до 39 (медиана — 25).

Большинству пациенток диагноз РМЖ был установлен на I–III стадиях ( $n = 23$ , 65,7 %). ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) статус на момент начала терапии алпелисибом составлял 0 баллов более чем у половины участниц (54 %). Всем им было проведено комплексное лечение, включающее лекарственную терапию, хирургическое лечение и лучевую терапию. В 34,3 % случаев ( $n = 12$ ) диагноз был установлен на стадии метастатического процесса. У всех пациенток была выявлена мутация в гене РИКСА. Характеристика, включенных в исследование больных, отражена в табл. 1.

Инвазивный неспецифицированный РМЖ был диагностирован у 30 больных (85,7 %), дольковый — у 4 (11,4 %), муцинозный — у 1 (2,9 %). Степень дифференцировки G1 установлена в одном случае (4,7 %), G2 — у 14 больных (66,7 %), G3 — у 6 (28,6 %), у 14 больных, начинавших лечение в других медицинских учреждениях, степень дифференцировки в медицинской документации указана не была. Все пациенты имели Her2/neu — негативный статус. Индекс пролиферативной активности Ki67 варьировал от 7 до 90 %, составив в среднем 40 %.

Распределение пациентов по количеству полученных линий лекарственного лечения до назначения алпелисиба представлено в табл. 1. Стоит отметить, что дата установле-

ния первичного диагноза рака молочной железы варьирует с 1995 по 2021 г. Как видно из табл. 1, большинству пациенток алпелисиб был назначен во 2-й, 3-й и последующих линиях лечения (88,6 %,  $n = 31$ ). Наиболее частая локализация метастатических очагов — кости (28 %)

Эффективность алпелисиба оценивалась путем анализа медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП). За прогрессирование принималось появление новых метастатических очагов или увеличение суммы наибольших диаметров целевых очагов на 20 % и более по критериям RECIST 1.1 при проведении контрольного обследования рентгенологическими методами и/или длительности приема препарата до его отмены в связи с неприемлемой токсичностью. Во всех случаях прием алпелисиба сопровождался профилактическим назначением антигистаминных препаратов. Пациенткам с повышенным риском развития гипергликемии дополнительно рекомендовался профилактический прием метформина.

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Определение достоверности различий средних было проведено при помощи дисперсионного анализа. Хотя для корректного применения этого метода параметрической статистики числа наблюдений в некоторых группах было недостаточно, но достоверных различий среднего выявлено не было. Анализ длительности приема до отмены был проведен с использованием техники анализа выживаемости по Каплану — Майеру.

### Результаты

#### Эффективность

Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 6,4 мес. Терапия алпелисибом была прекращена у 18 (51 %) пациенток, из них: у 6 (17,1 %) — в связи с развившейся непереносимой токсичностью. У 12 человек (34,2 %) прием алпелисиба завершен в связи с прогрессированием заболевания (рис. 1).

Медиана ВБП составила 9 мес. (95 % ДИ: 4,9–13,1) (рис. 2)

#### Переносимость

Была оценена переносимость алпелисиба и частота развития нежелательных явлений (НЯ) у пациентов во время лечения. У 7 (20 %) человек не было отмечено НЯ. В отношении 12 пациенток (34,3 %) данные по переносимости отсутствовали. У 16 больных (45,7 %) были зарегистрированы НЯ (рис. 3, 4).

У 6 (17,1 %) пациенток препарат был отменен в связи с развитием неприемлемой

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Показатель	N (%)
Пол	
Женский	35 (100)
Мужской	0
Возраст	
30–60 лет	22 (63)
> 60 лет	13 (37)
ECOG-статус	
0	19(54)
1	15(43)
2	1(3)
Локализация метастатических очагов при установлении диагноза	
Кости	10 (28)
Легкие	5 (14)
Головной мозг	2 (5)
Печень	1 (2,8)
Плевра	2 (5)
Распределение по стадиям на момент выявления рака молочной железы	
IA	4 (11,4)
IB	1 (2,9)
IIA	3 (8,6)
IIB	3 (8,6)
IIIA	7 (20,0)
IIIB	4 (11,4)
IIIC	1 (2,9)
IV	12 (34,3)
Гистологический тип	
Неспецифированный	30 (85)
Дольковый	4 (12)
Муцинозный	1 (3)
Степень дифференцировки G	
G1	1 (4,8)
G2	14 (66,7)
G3	6 (28,6)
Линии противоопухолевого лечения до начала приема алпелисиба	
1	4 (11,4)
2	10 (28,6)
3 и >	21 (60)

токсичности следующего характера: отек Квинке — у одной пациентки, гипергликемия 3-й стадии — у 3, кожная токсичность 3-й стадии — у одной. У одной женщины лечение осложнилось кожной токсичностью 1-й стадии, гипергликемией 2-й стадии, рвотой 2-й стадии, потерей массы тела 3-й стадии. Редукция дозы у пациенток с токсичностью 3-й стадии не проводилась.

**Table 1. Characteristics of the patients included in the study**

Indicator	N (%)
Gender	
Female	35 (100)
Male	0
Age	
30–60 years	22 (63)
> 60 years	13 (37)
ECOG	
0	19 (54)
1	15 (43)
2	1 (3)
Localization of metastatic lesions at the time of diagnosis	
Oss	10 (28)
Lungs	5 (14)
Brain	2 (5)
Liver	1 (2.8)
Pleura	2 (5)
Distribution by stage at the time of breast cancer diagnosis	
IA	4 (11.4)
IB	1 (2.9)
IIA	3 (8.6)
IIB	3 (8.6)
IIIA	7 (20.0)
IIIB	4 (11.4)
IIIC	1 (2.9)
IV	12 (34.3)
Histological type	
Nonspecific	30 (85)
Lobular	4 (12)
Mucinous	1 (3)
Grade	
G1	1 (4.8)
G2	14 (66.7)
G3	6 (28.6)
Antitumor treatment lines before starting alpelisib	
1	4 (11.4)
2	10 (28.6)
3 and >	21 (60)

Стоит отметить, что в ходе беседы с пациентами было выяснено, что консультацию эндокринолога до начала приема алпелисиба получили лишь 7 человек, пяти из которых был назначен метформин. Несмотря на это, у 3 человек развилась неконтролируемая гипергликемия 3 ст., в связи с чем препарат был отменен. У 3 пациенток удалось скорректировать целевой уровень глюкозы крови.

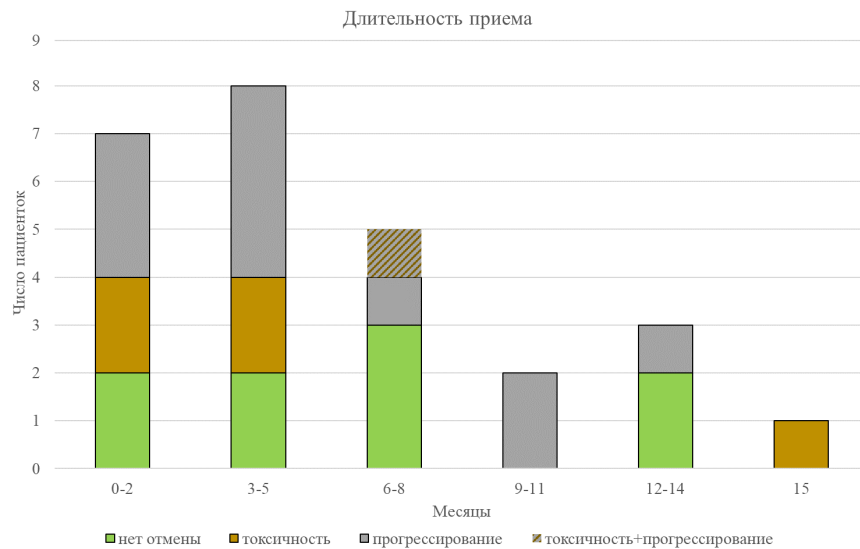


Рис. 1. График длительности приема алпелисиба  
Fig. 1. Graph showing the duration of alpelisib administration

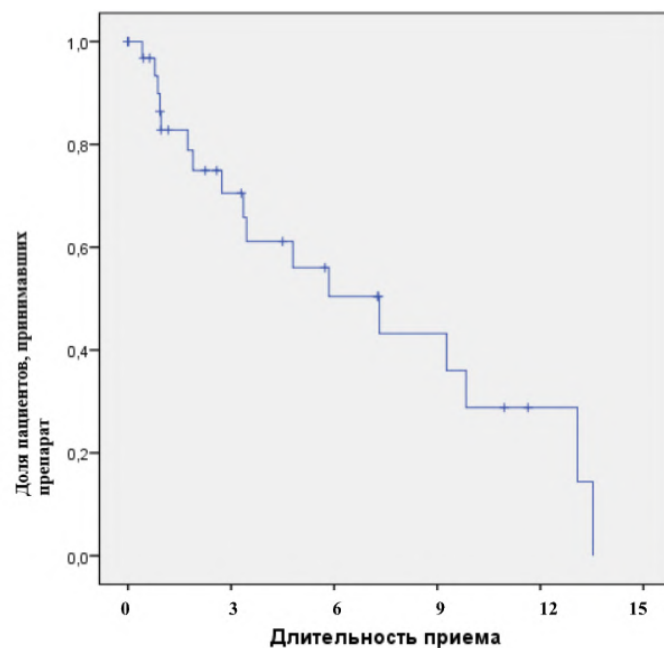


Рис. 2. График мВБП на фоне приема алпелисиба  
Fig. 2. Graph of mPFS on the background of alpelisib administration

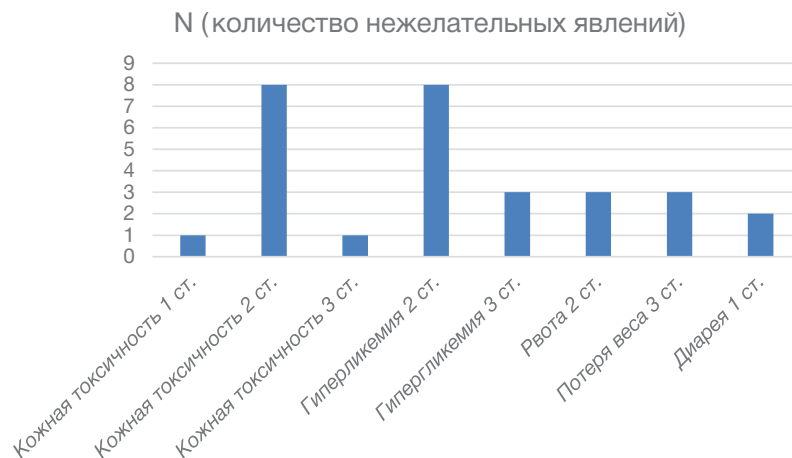


Рис. 3. График нежелательных явлений на фоне приема алпелисиба  
Fig. 3. Incidence of adverse events during alpelisib treatment

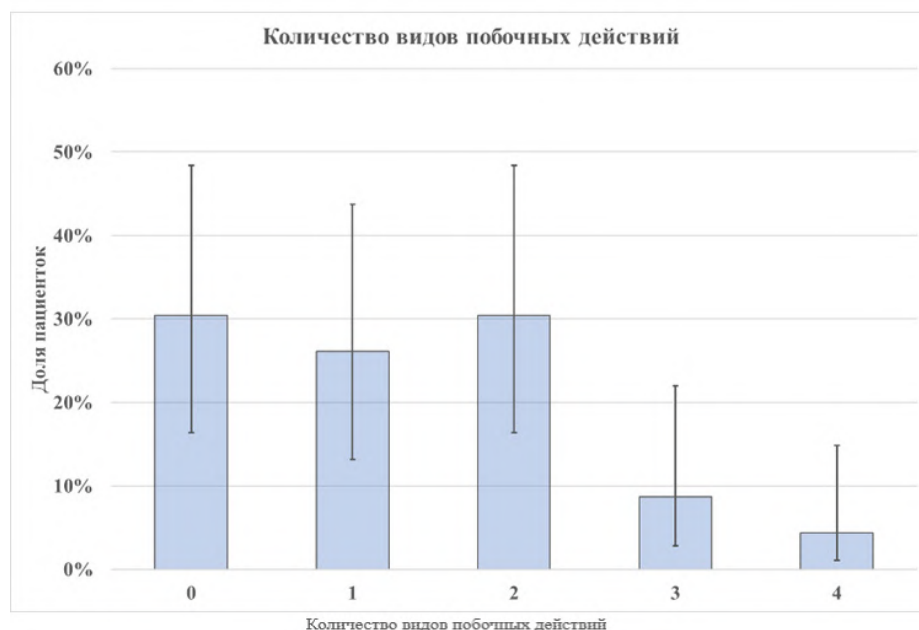


Рис. 4. Распределение по количеству видов побочных действий  
Fig. 4 Distribution by the number of types of side effects

### Обсуждение

Таким образом, в реальной клинической практике мВБП у пациентов, получавших алпелисиб, составила 9 мес., что сопоставимо с результатами клинических исследований BYLive и SOLAR-1 [7–8].

Однако следует учесть, что в нашем анализе большинство пациентов получали алпелисиб в 3–4-х линиях лечения, что свидетельствует об их большей предлеченности, и потенциально могло оказать негативное влияние на результаты лечения. Согласно данным зарубежных исследований, пациенты, получавшие алпелисиб в 1-й и 2-й линиях лечения, имели значимое увеличение мВБП: в 1-й линии у гормонорезистентных пациентов: 9,0 против 4,7 мес. (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,46–1,05), во 2-й линии: 10,9 против 3,7 мес. (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,42–0,89) [9].

Наиболее часто встречающиеся НЯ при приеме алпелисиба представлены гипергликемией и кожными реакциями как в нашем анализе, так и согласно результатам международных исследований [10].

Отечественными онкологами разработаны рекомендации по профилактике и коррекции гипергликемии и сыпи у пациентов, получающих терапию алпелисибом [11–12]. Еще раз следует отметить, что данные НЯ являются физиологической реакцией в ответ на блокирование белка PI3K при приеме алпелисиба, который регулирует передачу сигнала от рецепторов инсулина, а также рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса [13]. Как гипергликемия, так и сыпь,

развивающаяся на фоне применения алпелисиба, относятся к временным НЯ и не формируют хронического нарушения метаболизма, а также являются предсказуемыми и управляемыми при выполнении соответствующих рекомендаций по их коррекции.

Согласно полученным результатам, препарат был отменен в 17,1 % (n = 6) случаев в связи с развитием неконтролируемых нежелательных явлений (по данным SOLAR-1 — 3 %). Данные различия могут быть обусловлены как количеством пациентов, так и тем фактом что у 16 больных (45,7 %) в нашем наблюдении сопутствующим заболеванием являлся сахарный диабет.

Таким образом, стоит еще раз обратить внимание на необходимость адекватной оценки, коррекции и контроля имеющейся сопутствующей патологии до начала терапии алпелисибом в соответствии с разработанным консенсусом по профилактике и коррекции гипергликемии и сыпи с целью снижения частоты развития данных НЯ и отмены лечения. Также не следует забывать о необходимости информирования пациентов в отношении характера и сроков развития возможной токсичности/ побочных реакций, о рекомендациях по коррекции образа жизни и необходимости обращения к лечащему врачу в случае развития каких-либо нарушений. Немаловажным аспектом является и междисциплинарное сотрудничество с привлечением профильных специалистов (эндокринолога, дерматолога) для коррекции уже развившихся нежелательных реакций.

## Заключение

Алпелисиб является высокоэффективным таргетным препаратом для лечения метастатического гормоночувствительного Her2-негативного РМЖ, ассоциированного с мутацией PIK3CA. Алпелисиб демонстрирует максимальную активность при назначении в ранних линиях терапии (предпочтительно 2-я линия). С целью предотвращения преждевременной отмены препарата необходима профилактика и своевременная коррекция гипергликемии и кожной токсичности как наиболее частых токсических реакций.

### 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

All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). All patients gave written informed consent to participate in the study.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Funding

The work was performed without external funding.

### Участие авторов

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 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 262(ил.). [Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. The state of oncological care for the Russian population in 2024. Moscow: P.A. Herzen MNIIOI - a branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2024; 262 (ill) (In Rus)].
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., et al. Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016; 5(3): 8087.-DOI: 10.17116/onkolog20165280-87. [Ashrafian L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., et al. Molecular cancer biology and prospects for effective therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016; 5(3): 8087.-DOI: 10.17116/onkolog20165280-87 (In Rus)].
3. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Пак молочной железы». Москва, 2021; 84.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Breast cancer. Moscow. 2021; 84 .-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf> (In Rus)].
4. Cancer Genome. Мутации гена PIK3CA.-URL: <http://cancergenome.ru/mutations/PIK3CA/>. [Cancer Genome. Mutations of the PIK3CA gene. -URL: <http://cancergenome.ru/mutations/PIK3CA/> (In Rus)].
5. Juric D., Ciruelos E.M., Rubovszky G., et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Phase 3 SOLAR-1 trial results. Presented at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract GS3-08.-DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS3-08.
6. Elsevier Health. Alpelisib.-URL: <https://elsevier.health/en-US/preview/alpelisib>.
7. Narayan P., Prowell T.M., Gao J.J., et al. FDA approval summary: alpelisib plus fulvestrant for patients with HR-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, advanced or metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(7): 1842-1849.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3652
8. Chia S., Neven P., Ciruelos E.M., et al. Alpelisib + endocrine therapy in patients with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Analysis of all 3 cohorts of the BYLieve study. *J Clin Oncol*. 2023; 41(16\_suppl): 1078.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.1078.
9. Juric D., Loibl S., André F., et al. Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15\_suppl): 1038. -DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.1038.
10. Лубенникова Е.В., Титова Т.А., Ганьшина И.П. Терапия алпелисибом: от теории к практике. *Medical Council = Медицинский Совет*. 2022; (9): 57-64. [Lubennikova E.V., Titova T.A., Ganshina I.P. Alpelisib therapy: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022; (9): 57-64.-DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-57-64 (In Rus)].
11. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белярцева М.Ф., et al. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология*. 2020; 22(4): 56-59.-DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200566. [Mazurina N.V., Artamonova E.V., Belyayartseva M.F. et al. Consensus on prevention and correction of hyperglycemia in patients receiving alpelisib therapy. *Journal of Modern Oncology = Sovremennaya Onkologiya*. 2020; 22(4): 56-59.-DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200566 (In Rus)].
12. Шливко И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., et al. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология*. 2021; 23 (4): 572-576. [Shlivko I.L., Garanina O.E., Artamonova E.V., et al. Consensus on prevention and correction of rash in patients

receiving alpelisib therapy. *Journal of Modern Oncology* = *Sovremennaya Onkologiya*. 2021; 23(4): 572-576.-DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201275 (In Rus)].

13. Kudaeva L.M., Kozhedub E.E., Kupryshina V.O., et al. Toxic manifestations of alpelisib in endocrinology. Description of the clinical case. *Problems of Endocrinology* =

*Probl Endokrinol (Mosk)*. 2023; 70(2): 70-77.-DOI: 10.14341/probl13337.

Поступила в редакцию / Received / 20.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.04.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дарья Валерьевна Багдасарова / Darya V. Bagdasarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>.

Ирина Алексеевна Леухина / Irina A. Leukhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>.

Алина Андреевна Коломейцева / Alina A. Kolomeytseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>.

Ангелина Владимировна Кривобокова / Angelina V. Krivobokova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7554-7738>.

Лариса Владимировна Болотина / Larisa V. Bolotina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>.

Анна Леонидовна Корниецкая / Anna L. Kornietskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>.

Елена Владимировна Артёмова / Elena V. Artemova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0317-462X>.

Андрей Николаевич Герасимов / Andrey N. Gerasimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>.

Александр Александрович Феденко / Alexander A. Fedenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>.





© Г.А. Ткаченко<sup>1,2</sup>, И.Г. Каргальская<sup>3</sup>, О.А. Обухова<sup>4</sup>, К.О. Кондратьева<sup>5,6</sup>,  
 С.А. Шинкарев<sup>7,8</sup>

## Опыт проведения психологических групповых занятий в онлайн-формате с больными раком молочной железы

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Ассоциация специалистов онкологической реабилитации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>7</sup>Государственное учреждение здравоохранения «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Российская Федерация

<sup>8</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация

© Galina A. Tkachenko<sup>1,2</sup>, Irina G. Kargalskaya<sup>3</sup>, Olga A. Obukhova<sup>4</sup>, Kristina O. Kondrateva<sup>5,6</sup>,  
 Sergey A. Shinkarev<sup>7,8</sup>

## Experienced in Running Online Group Psychological Sessions for Breast Cancer Patients

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Association of Oncological Rehabilitation Specialists, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

<sup>5</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>6</sup>Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>7</sup>Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, the Russian Federation

<sup>8</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, the Russian Federation

**Введение.** Увеличение доступности психологической помощи больным раком молочной железы (РМЖ) может быть достигнуто посредством использования онлайн-платформ, однако алгоритм организации подобных занятий и их влияние на пациенток не изучены.

**Цель.** Организация и проведение психологических групповых онлайн-занятий с больными раком молочной железы.

**Материалы и методы.** 65 больных РМЖ в возрасте от 21 до 82 лет, проживающие в разных регионах России, добровольно участвовали в онлайн-встречах, согласившись с правилами проведения занятий в предложенном формате. Группа была открытая, в течение всего периода функционирования больные могли свободно подключаться к ней в зависимости от желания и обсуждаемых проблем. Сеансы проводились еженедельно в вечернее время на российской онлайн-платформе «Дистанционная реабилитация и абилитация». В период с мая по ноябрь 2024 г.

**Introduction.** Increasing the availability of psychotherapeutic care for breast cancer (BC) patients can be achieved through the use of online platforms, but the algorithm for organizing such sessions and their impact on patients has not been studied.

**Aim.** Organize and conduct online psychological group sessions with BC patients.

**Materials and Methods.** 65 BC patients aged 21 to 82 years, living in different regions of Russia, voluntarily participated in online meetings and agreed to the rules of group psychotherapy in the proposed format. The group was open, and patients were free to join at any time, depending on their needs and the issues being discussed. The sessions were held weekly in the evening, online, on the Russian online platform "Remote Rehabilitation and Habilitation". A total of 25 sessions were held from May to November 2024, each lasting 2–2.5 hours. Cognitive-behavioral interventions were used.

было проведено 25 встреч продолжительностью 2–2,5 ч каждая. В работе использовали когнитивно-поведенческие интервенции.

**Результаты.** Были выделены четыре проблемы для обсуждения: информирование о своей болезни, изменение образа жизни после завершения лечения, физическое и психическое функционирование, планирование будущего. Количество участниц в каждой сессии менялось. Наиболее эффективной оказалась группа, в которой одновременно участвовало от 7 до 9 человек.

К окончанию проекта 4 женщины (6,2 %) продолжили профессиональную деятельность, 7 (10,8 %) планировали выйти на работу. Улучшение психоэмоционального состояния отметили все, физического — 27 (41,5 %) человек.

**Выводы.** Участники проекта отметили, что групповые онлайн-занятия были им полезны для улучшения психоэмоционального состояния и коммуникативных навыков, повышения информированности в вопросах восстановления после лечения.

**Ключевые слова:** групповые онлайн-занятия; групповая психотерапия; рак молочной железы; когнитивно-поведенческая психотерапия

**Для цитирования:** Ткаченко Г.А., Каргальская И.Г., Обухова О.А., Кондратьева К.О., Шинкарев С.А. Опыт проведения психологических групповых занятий в онлайн-формате с больными раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 647-652.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2257

✉ Контакты: Ткаченко Галина Андреевна, mitg71@mail.ru

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — распространенное злокачественное новообразование среди женщин [1]. Благодаря достижениям в современной онкологии, большинство больных РМЖ имеют высокую выживаемость [2–4]. Однако, после окончания противоопухолевого лечения, по мнению исследователей, пациентки сталкиваются с множеством проблем социально-психологического характера [5–8], которые, по мнению Алехина А.Н. и соавт. (2019), имеют особую специфику из-за особенностей заболевания и его терапии и связаны с глубинными переживаниями женщин [5]. Эти проблемы могут продолжаться годами, снижая качество жизни больных и приводя к нарушению их социальной адаптации.

Изучение влияния психотерапии на психологическое состояние онкологического больного началось в 80-х гг. 20 в., когда Spiegel D. (1989), Fawzy F. и соавт. (1990) определили, что групповая психотерапия с больными РМЖ оказала положительный эффект на продолжительность ремиссии и качество жизни [9, 10]. Позже многими специалистами было показано — больные, которые хотя бы раз были проконсультированы онкопсихологом, имеют лучшее качество жизни, нежели те, кто с ним не работал [11].

Таким образом, оказание психологической помощи больным РМЖ становится крайне актуальной задачей. Однако в масштабах нашей страны организация такой помощи затруднена

**Results.** Patients' issues were highlighted for discussion in 4 areas: informing about their illness; changing their lifestyle after treatment; physical and mental functioning; planning for the future. The number of participants in each session varied. The most effective groups were those with 7–9 women at a time. At the end of the project, 4 (6.2%) of the women had already returned to work and 7 (10.8%) planned to return to work. All women reported an improvement in their emotional state, while 27 (41.5%) reported an improvement in their physical state.

**Conclusion.** Participants in the study reported that the online group sessions were helpful in improving their psychoemotional state and communication skills, as well as increasing awareness of recovery issues after treatment.

**Keywords:** group online sessions; group psychotherapy; breast cancer; cognitive behavioral psychotherapy

**For Citation:** Galina A. Tkachenko, Irina G. Kargalskaya, Olga A. Obukhova, Kristina O. Kondrateva, Sergey A. Shinkarev. Experienced in running online group psychological sessions for breast cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 647-652. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2257

из-за географической удаленности и отсутствии специалистов на местах. Кроме того, некоторые темы (например, сексуальные проблемы после лечения) психологически комфортнее обсуждать удаленно [12].

Во время ограничений, связанных с пандемией, многие психологи перешли в формат онлайн-терапии. Данная практика оказалась не только эффективной, но и более комфортной, поскольку подобная терапия стала доступной, в том числе для пациентов, проживающих далеко или имеющих дефицит времени из-за профессиональной занятости [13–14].

Ряд авторов предложили подобный формат для проведения групповых занятий с больными РМЖ [12, 16]. По мнению Válcu E.G. и соавт. (2023), групповая терапия в режиме онлайн была полезна для улучшения качества жизни, поскольку на таких встречах женщины делятся своей болью, травмами, а полученная поддержка мотивирует желание бороться, жить, брать на себя ответственность. Авторы считают, что в онлайн-формате также реализуются основные терапевтические эффекты, которые представляют особую ценность групповой психотерапии: передача информации, сплоченность, формирование надежды, катарсис, универсальность, альтруизм [16]. Подобного мнения придерживаются Rorović M. и соавт. (2022), отмечая, что работа онлайн может быть возможной альтернативой очной терапии в случае плохого самочувствия пациентки [12].

## Материалы и методы

В проекте приняли участие 65 больных РМЖ в возрасте от 21 до 82 лет (средний возраст —  $51,8 \pm 1,4$  года), проживающих в разных регионах России. Все участницы добровольно участвовали в онлайн-встречах, согласившись с правилами проведения групповых занятий в данном формате. На момент начала работы группы большинство больных ( $n = 41$ , 63,1 %) более 12 мес. назад закончили основное противоопухолевое лечение, часть из них находилась в процессе гормонотерапии; 16 больных (24,6 %) завершили лечение менее 12 мес., некоторые из них также получали гормонотерапию. В процессе лечения (проводилась химиотерапия и/или лучевая терапия) находилось 5 больных (7,7 %). 3 человека (4,6 %) участвовали в работе группы однократно накануне оперативного лечения, их основным запросом была психологическая поддержка перед вмешательством.

Сохранялись условия как при обычной групповой терапии: конфиденциальность, уважение к участникам, отсутствие оценочных суждений и критики. Однако с учетом формата проведения были введены дополнительные правила: в конкретный момент говорить только одному человеку, отключать микрофон во время выступления других участников во избежание дополнительного шума, не отвлекаться во время работы группы на другие занятия (звонки телефона, домашние дела, не есть, не пить и др.).

Каждая участница лично высказала свое согласие с предложенными правилами, также было получено разрешение больных на фотосъемку во время онлайн-встречи.

Сеанс начинался со знакомства и приветствия новичков, напоминания правил поведения в процессе работы. Впервые присоединившиеся давали согласие, и начиналась сама сессия. Кто-то из участников (обычно это обговаривалось на предыдущей встрече, когда оглашалась тема следующего занятия) делился своей жизненной историей или проблемой, переживаниями и чувствами. Далее начиналось обсуждение, предложения по разрешению волнующей ситуации. Обмен опытом, поддержка — это бесценное приобретение для каждой участницы.

Группа была открытая, в течение всего периода функционирования больные могли свободно подключаться к ней в зависимости от желания и обсуждаемых проблем. Сеансы проводились еженедельно в вечернее время, онлайн, на российской онлайн платформе «Дистанционная реабилитация и абилитация». Всего состоялось 25 встреч продолжительностью 2–2,5 ч каждая в период с мая по ноябрь 2024 г.

На первом сеансе участницы рассказывали о себе, объем предоставляемой информации определялся самостоятельно. Обязательно указывалась статистическая информация: возраст, место проживания, этап лечения, сроки завершения, семейное положение, наличие детей, профессиональная занятость. Далее больные задавали волнующие их вопросы и озвучивали желаемые темы для обсуждения. После анализа высказанных пожеланий был составлен план работы группы с указанием конкретной темы каждого последующего занятия. Основным методом, который использовался на онлайн-занятиях, стала когнитивно-поведенческая интервенция. С отдельными симптомами (тревогой, бессонницей) работали, применяя техники релаксации, направленные на снижение напряжения и расслабление.

## Результаты

В течение всего периода работы группы количество участников в каждой сессии менялось: минимальным было 4, максимальным — 14 человек. Наиболее эффективной оказалась группа, в которой одновременно участвовало 7–9 женщин. Малое количество (до 5 человек) формировало эмоциональную привязанность, вызывало сильно окрашенные переживания за членов группы. При количестве более 9 человек процесс работы становился трудноуправляемым, возникали определенные подгруппы, которые не всегда придерживались темы обсуждения и пытались оказывать давление на других участниц.

Больными были определены четыре проблемы для обсуждения:

- информирование о своей болезни;
- изменение образа жизни после завершения лечения;
- физическое и психическое функционирование;
- планирование будущего.

Информирование о болезни включало ряд вопросов: как о ней рассказать, нужно ли вообще об этом говорить, какой объем информации предоставить. Учитывая тот факт, что большинство участниц ( $n = 57$ , 87,7 %) уже закончили лечение, а 41 больная (63,1 %) завершила его больше года назад, становится очевидным, что многие из женщин так и не смогли до конца принять свой диагноз и старались избегать беседы о нем.

Кому рассказать о болезни — еще один вопрос, ответ на который искали женщины, принимая участие в групповых онлайн-занятиях. Как стало известно во время встреч, часть участниц достаточно легко обсуждала заболевание со своим окружением, но многие, напротив, стремились

минимизировать количество «посвященных». Причины были разнообразны, например пожилые или тяжелобольные родители, которых оберегали от дополнительных переживаний.

В группе были женщины, которые не могли определиться, кому целесообразно предоставить эту информацию. Так, одна из участниц 47 лет, закончившая противоопухолевое лечение 15 мес. назад, рассказала, что не говорила о своей болезни никому, кроме мужа, и призналась, что с одной стороны, категорически против того, чтобы родственники мужа узнали об ее болезни. Тем не менее, был страх, что проблема все же всплывет на поверхность: город небольшой, все друг друга знают, и в том числе врачей, у которых она наблюдается. В итоге она практически перестала встречаться с родственниками, хотя до болезни всегда тесно с ними общались. Это вызвало неудовольствие мужа, что привело к ссорам, которых ранее никогда не было. Женщина просила помочь разобраться, как правильно поступить.

По итогам двух онлайн-встреч каждая участница определила для себя близкий и дальний круг общения, что помогло определиться, как и кому сообщить информацию о болезни.

Изменение образа жизни после завершения лечения с целью снижения риска рецидивов заболевания включала вопросы:

- питания — обсуждение «специальных» диет для больных раком, проблема избыточного веса на фоне гормонотерапии, обсуждение вопросов вреда и пользы отдельных продуктов, например сахара, кофе и пр.

- привычек — обсуждение вреда курения, пользы занятий спортом, вида физической нагрузки с учетом ограничений после мастэктомии. Здесь же обсуждались увлечения и хобби с акцентом на соблюдение рекомендаций онкологов и реабилитологов.

- занятости. Большинство женщин ( $n = 42$ , 64,6 %), включая тех, кто уже имел статус пенсионера, до болезни работали. Однако после завершения лечения многие из них прекратили профессиональную деятельность. Часть больных — из-за возраста, некоторые — из-за страха рецидива, так как связывали свое заболевание с хроническими стрессами на работе.

Как показали онлайн-встречи, многие больные имеют различные заблуждения относительно образа жизни после лечения, что также создает дополнительные проблемы социально-психологического характера.

Физическое и психическое функционирование, например слабость, бессонница, боль в руке со стороны операции, постоянное чувство тревоги — это основные жалобы, которые высказывались больными. Здесь работали как с от-

дельными симптомами, например бессонницей или тревогой, так и обсуждали вопросы, связанные с мотивацией к восстановлению физической активности, бодрости.

Планирование будущего актуально для всех больных, но особенно — молодых женщин. В основе данного запроса лежит тревога за свою судьбу, поскольку болезнь актуализирует страх смерти, который в состоянии здоровья вытесняется с помощью психологических защит. Это одна из самых сложных тем, которой было посвящено более пяти встреч. По запросу новых участниц группы и с согласия тех, кто присутствовал на встречах постоянно, она повторялась дважды за период работы группы.

Для людей, страдающих раком, важным моментом является наличие смысла и жизненных ценностей, самоуважения и надежной привязанности [17], поскольку это нивелирует страх смерти. Основная цель в данном случае — выявление иррациональных убеждений, приводящих к неадаптивному поведению, и нахождение альтернативных мыслей, способствующих эффективной адаптации.

Постановка целей и планирование будущего — еще одна задача, в решении которой психолог принимает активное участие. Он помогает ставить реалистичные и достижимые задачи, связанные с восстановлением после лечения, что улучшает качество жизни женщин.

Групповые онлайн-занятия направлены на информирование больных, поэтому в определенные моменты психолог выступал в роли эксперта, предоставляющего информацию по тому или иному вопросу. Все участницы положительно отметили возможность обсудить возможные социальные проблемы со специалистом.

На последнем занятии, в котором приняло участие максимальное количество человек (14), подводились итоги проведенных встреч. Все больные высказывали свое мнение о своем участии в групповых онлайн-занятиях, об их влиянии на психологическое состояние. По мнению участниц, достоинствами встреч являлись:

- доступность;
- возможность справиться с отрицательными эмоциональными последствиями болезни;
- улучшение коммуникативных навыков, что благоприятно повлияло на семейные и профессиональные отношения.

Кроме того, к окончанию проекта 4 (6,2 %) женщины уже продолжили профессиональную деятельность, 7 (10,8 %) участниц запланировали выход на работу. Улучшение физического состояния отметили 27 (41,5 %) человек, начав заниматься физическими нагрузками (ходьба, бассейн, занятия фитнесом и др.) на регулярной основе.

## Заключение

Проведение психологических групповых занятий в онлайн-формате с больными раком молочной железы показало, что социально-психологические проблемы сохраняются у них после завершения лечения, и их решение требует участия психолога. Участницы проекта отметили доступность такой формы взаимодействия. Групповая работа с психологом была полезна для улучшения психоэмоционального состояния, коммуникативных навыков. Полученная в ходе участия в онлайн-группах информация повысила их осведомленность в вопросах восстановления после лечения.

### 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 пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients included in the study were treated in routine clinical practice after obtaining informed consent for treatment. No patients' personal data were used in the study.

### Финансирование

Проект был выполнен при поддержке Фонда президентских грантов № 24-1-0058994.

### Funding

The project was supported by the Presidential Grants Fund No. 24-1-0058994.

### 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 conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023; 259 с. [State of oncological care for the population of Russia in 2022. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., eds. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2023; 254 (In Rus)].
2. Семиглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Керимова С.Н., et al. Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(1): 27-34.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34. [Semiglazova T.Yu., Sharashenidze S.M., Kerimova S.N., et al. Current approaches to the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Tumors of Female Reproductive System*. 2021; 17(1): 27-34.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34 (In Rus)].
3. Gordeeva O., Kolyadina I., Zhukova L., et al. Patterns of survival and efficacy of chemotherapy in elderly patients with triple-negative breast cancer treated in the neoadjuvant setting. The San Antonio Breast Cancer Symposium. 2019; 2-16-34.-DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P2-16-34.
4. Киселева М.В., Денисов М.С., Луныкова М.Н., et al. Реабилитация больных раком молочной железы после радикального лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 46-50.-DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00330. [Kiseleva M.V., Denisov M.S., Lun'kova M.N., et al. Rehabilitation of patients with breast cancer after radical treatment. Clinical review for general practice. 2023; 4 (12): 46-50.-DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00330 (in Rus)].
5. Алехин А.Н., Кондратьева К.О. Семантика переживания психической травмы молодыми женщинами со злокачественными новообразованиями молочной железы. Клиническая и специальная психология. 2019; 8 (3): 40-55.-DOI: 10.17759 /psyclin.2019080303. [Alekhin A.N., Kondratyeva K.O. Semantics of Experience of a mental trauma by young women with breast cancer. *Clinical Psychology and Special Education*. 2019; 8(3): 40-55.-DOI: 10.17759/psycljn.2019080303 (In Rus)].
6. Hinzey A., Gaudier-Diaz M.M., Lustberg M.B. et al. Breast cancer and social environment: getting by with a little help from our friends. *Breast Cancer Res*. 2016; 18: 54.-DOI: 10.1186/s13058-016-0700-x.
7. Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Социально-психологические проблемы пациенток после радикального лечения рака молочной железы Вопросы онкологии. 2019; 65(1): 114-120.-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-1-114-120. [Tkachenko G.A., Chulkova V.A. Socio-psychological problems of patients after radical treatment for breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65(1): 114-120.-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-1-114-120 (In Rus)].
8. Omari M., Kriya S., Nadi S., et al. Effective and ineffective psychological adjustment in breast cancer patients before receiving neoadjuvant chemotherapy: insights from a cohort study. *BMC Psychol*. 2024; 12: 693.-DOI: 10.1186/s40359-024-02211-9.
9. Spiegel D., Kraemer H., Bloom J.R., et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*. 1989; 2: 888-891.
10. Fawzy F.I., Cousins N., Fawzy N.W., et al. A structured psychiatric intervention for cancer patients. I. Changes over time in methods of coping and affective disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 720-725.-DOI: 10.1001/archpsyc.1990.01810200028004.
11. Powell C.B., Kneier A., Chen L., et al. A randomized study of the effectiveness of a brief psychosocial intervention for women attending a gynecologic cancer clinic. *Gynecologic Oncology*. 2008; 111: 137-143.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.024.
12. Popovic M., Rico V., De Angelis C., et al. Online Psychological Intervention in Breast Cancer Survivors: a Review. *Hong Kong J Radiol*. 2022; 25: 16-25.-DOI: 10.12809/hkjr2217206.
13. Лаврова Е.В., Куминская Е.А. Вызовы и находки психологического консультирования онлайн. II Международная конференция по консультативной психологии

- и психотерапии, посвященная памяти Федора Ефимовича Василюка: Сборник материалов. Москва, 05–07 ноября 2020 года. М.: ПИ РАО, 2020; 164–167.-DOI: 10.24411/9999-055A-2020-00038. [Lavrova E.V., Kuminskaya E.A. Challenges and findings of online psychological counseling II International Conference on Counseling Psychology and Psychotherapy, dedicated to the memory of F.E. Vasilyuk. 2020; 164-167.-DOI: 10.24411/9999-055A-2020-00038 (in Rus)].
14. Меновщиков В.Ю. Психологическое консультирование и психотерапия онлайн. М.: Академический проект. 2023; 606. [Menovshchikov V.Yu. Psychological counseling and psychotherapy online. Moscow: Academic Project, 2023; 606. (In Rus)].
  15. Дистанционное консультирование людей, переживающих различные кризисные ситуации. Под ред. Ю.С. Шойгу, Л.Н. Тимофеевой. СПб.: Питер, 2023; 256 с. [Remote counseling of people experiencing various crisis situations. Ed. by Yu.S. Shoigu, L.N. Timofeeva. St. Petersburg: Peter, 2023; 256 (In Rus)].
  16. Vâlcu E.G., Firescu D., Nechita A., et al. Considerations regarding online group psychotherapy sessions for breast cancer patients in active phase of oncological treatment. *Healthcare*. 2023; 11(16): 2311.-DOI: 10.3390/healthcare11162311.
  17. Brown L.T, Chown P, Solomon S., et al. Psychosocial correlates of death anxiety in advanced cancer: a scoping review. *Psycho-Oncology*. 2025; 34(1): 70068.-DOI: 10.1002/pon.70068.

Поступила в редакцию / Received / 22.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 27.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

#### Сведения об авторах / Author information / ORCID

Галина Андреевна Ткаченко / Galina A. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>, SPIN: 1790-3626.

Ирина Геннадьевна Каргальская / Irina G. Kargalskaia / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-6261-0607>.

Ольга Аркадьевна Обухова / Olga A. Obukhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>; SPIN: 6876-7701.

Кристина Орхановна Кондратьева / Kristina O. Kondrateva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-1703>; SPIN: 8095-9896.

Сергей Алексеевич Шинкарев / Sergey A. Shinkarev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4536-3262>; SPIN: 2831-8970.





© А.Г. Кудайбергенова<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>, О.И. Понасенко<sup>1</sup>,  
Н.С. Михаськова<sup>1</sup>, М.С. Кобышева<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,2</sup>

## Особые гистологические типы рака молочной железы. Благоприятный прогноз

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

<sup>2</sup> Федеральное 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

© Asel G. Kudaibergenova<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Semiglazova<sup>1</sup>, Olga I. Ponasenko<sup>1</sup>,  
Nadezhda S. Mikhaskova<sup>1</sup>, Maria S. Kobysheva<sup>1</sup>, Vladislav V. Semiglazov<sup>1,2</sup>

## Special Histological Types of Breast Cancer. Favorable prognosis

<sup>1</sup>N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

Рак молочной железы (РМЖ) по своим клиническим, морфологическим и биологическим характеристикам является гетерогенным заболеванием. Данные особенности влияют на клиническое течение, прогноз и ответ на системное лечение. В подавляющем числе случаев специалисты сталкиваются с инвазивным неспецифическим РМЖ и только в 5–15 % случаев — с инвазивным дольковым раком. Еще реже выявляются особые морфологические типы РМЖ.

Если для неспецифического РМЖ существуют четкие стандарты лечения, то для большинства особых типов их пока нет. Это отчасти связано с несоответствием их биологических характеристик клиническому течению. В частности, некоторые особые типы РМЖ с неблагоприятным иммуногистохимическим профилем могут характеризоваться хорошим прогнозом. Кроме того, в пределах одного морфологического типа встречаются гистологические подтипы как с благоприятным, так и с агрессивным течением. Оценить истинную эффективность классических методов лечения РМЖ достаточно сложно ввиду отсутствия клинических рандомизированных исследований, включающих больных с особыми типами заболевания. Основная доля научных публикаций по данной тематике ограничена небольшими ретроспективными исследованиями или описанием отдельных клинических случаев. В результате алгоритм лечения особых типов РМЖ иногда может не соответствовать биологическим характеристикам опухоли, а иногда и в корне отличаться от рекомендуемых стандартов лечения РМЖ. В настоящей публикации отражен анализ литературы и собственные данные, касающиеся особых типов РМЖ с благоприятным прогнозом. К таким типам относятся муцинозная карцинома, тубулярный рак, cribriformная карцинома, папиллярная карцинома, медулярный рак, апокриновый рак, аденосквамозный рак, секреторный рак, аденокистозный рак и ацинарно-клеточная карцинома молочной железы. Во второй части будут рассмотрены неблагоприятные типы и типы с неопределенным прогнозом.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; особые типы/подтипы рака молочной железы; муцинозная карцинома молочной железы; тубулярный рак молочной железы; cribriformная карцинома молочной железы; папиллярная карци-

Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease, with different clinical, morphological and biological characteristics. These characteristics affect the clinical course of the disease, prognosis and response to systemic treatment. In the vast majority of cases, clinicians encounter invasive non-specific BC, with only 5–15 % of cases presenting as invasive lobular carcinoma. Special morphological subtypes of BC are identified even less often.

Although there are clear treatment standards for non-specific BC, there are none for most special forms. This is partly due to the discrepancy between their biological characteristics and clinical course. Some special variants of BC with an unfavorable immunohistochemical profile may, however, be characterized by a good prognosis. Additionally, both favorable and aggressive courses are encountered within one morphological variant. The true effectiveness of classical methods of treating BC is difficult to assess due to the lack of randomized clinical trials involving patients with special forms of the disease. Most scientific publications on this topic are limited to small retrospective studies or descriptions of individual clinical cases. Consequently, the treatment algorithm for special forms of BC may sometimes differ radically from the recommended standards of treatment and may not correspond to the biological characteristics of the tumor. This publication reflects an analysis of the literature and our own data on favorable forms of BC. These forms include mucinous carcinoma, tubular carcinoma, cribriform carcinoma, papillary carcinoma, medullary carcinoma, apocrine carcinoma, adenosquamous carcinoma, secretory carcinoma, adenoid cystic carcinoma, and acinar cell carcinoma of the breast. The second part considers those with an unfavorable or an uncertain prognosis.

**Keywords:** breast cancer; special subtypes of breast cancer; mucinous breast carcinoma; tubular breast cancer; cribriform breast carcinoma; papillary breast carcinoma; medullary breast cancer; apocrine breast cancer; adenosquamous breast

нома молочной железы; медулярный рак молочной железы; апокринный рак молочной железы; аденосквамозный рак молочной железы; секреторный рак молочной железы; аденокистозный рак молочной железы; ацинарно-клеточная карцинома молочной железы

**Для цитирования:** Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Михаськова Н.С., Кобышева М.С., Семиглазов В.В. Особые гистологические типы рака молочной железы. Благоприятный прогноз. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (3): 653-670.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2397

cancer; secretory breast cancer; adenosquamous cystic breast cancer; acinar cell breast carcinoma

**For Citation:** Asel G. Kudaibergenova, Tatiana Yu. Semiglazova, Olga I. Ponasenko, Nadezhda S. Mikhaskova, Maria S. Kobysheva, Vladislav V. Semiglazov. Special histological types of breast cancer. Favorable prognosis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 653-670.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2397

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

## Введение

Наблюдаемый в последнее время ренессанс интереса к особым формам РМЖ закономерен. В 1960-х гг. было открыто биологическое значение гормонального рецепторного статуса в раке молочной железы (РМЖ) и терапевтические эффекты тамоксифена, а позднее идентифицированы специфические наследственные мутации в генах-супрессорах опухолей *BRCA1* и *BRCA2* и был одобрен первый таргетный препарат, направленный на рецептор HER2, трастузумаб. В связи с этим гистологическая диагностика РМЖ стала более унифицированной с акцентом на фармакодиагностику, а интерес морфологов изменился с собственно диагностики на поиск предсказательных и прогностических признаков и оттачивание технологии иммуногистохимического исследования (ИГХ). Эти изменения сопровождались значительным улучшением прогностической классификации РМЖ, включая детальную оценку степени гистологической злокачественности в дополнение к оценке гормональных рецепторов и HER2-статуса, что нашло свое отражение в последнем, 8-м, издании руководства по стадированию AJCC [1], где, помимо сохранения традиционного анатомического стадирования, признана важность биологических и молекулярных переменных и введена прогностическая система стадирования с включением степени злокачественности опухоли, гормональных рецепторов (рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецептора прогестерона (РП) и статуса HER2.

Спустя более чем 30 лет утраты интереса к морфологической диагностике, навыка просмотра и фактически забвения, вызванных «коричневой революцией» внедрения ИГХ-методик, многие исследователи начали обращать внимание на несоответствие клинического течения и предполагаемого прогноза исходя из профиля ИГХ-маркеров. В качестве возможной причины было предположено наличие особого гистологического типа опухоли.

В многочисленных клинических исследованиях, посвященных изучению того или ино-

го препарата, в качестве критерия включения традиционно рассматривается не гистологический диагноз, а наличие/отсутствие того или иного предиктивного маркера, игнорируя гистологический диагноз. Вместе с тем гистологическая классификация ВОЗ [2] разделяет опухоли молочной железы (МЖ) на несколько неравных подгрупп: эпителиальные, неэпителиальные и эпителиально-миоэпителиальные опухоли в соответствии с гистогенезом опухоли. Неэпителиальные опухоли МЖ находятся за рамками текущей публикации. В табл. 1 представлена текущая классификация опухолей МЖ ВОЗ [2].

Гистологическое разнообразие карцином МЖ давно привлекало внимание морфологов, которые идентифицировали специфические морфологические и цитологические признаки, связанные с характерными клиническими проявлениями и/или исходами. Эти черты дают основу диагностики «гистологических типов».

Наиболее распространенным типом карциномы МЖ является так называемая инвазивная протоковая карцинома без дополнительных уточнений (*invasive ductal carcinoma, not otherwise specified* — IDC-NOS, ICD-O код 8500/3), или инвазивный рак молочной железы неспецифицированный (*invasive breast carcinoma, no special type* — IBC-NST, ICD-O код 8500/3), что является диагнозом исключения и включает карциномы, которые не проявляют достаточных характеристик для их классификации в один из специальных типов.

Из-за относительно низкой распространенности специальных типов РМЖ они не были систематически изучены в исследованиях, посвященных молекулярным подтипам и предсказанию риска рецидива на основе экспрессии генов.

Специальные типы РМЖ составляют до 25 % всех диагностированных случаев [3], и последнее издание классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признает существование, по крайней мере, 17 различных гистологических специальных типов (рис. 1–4).

Таблица 1. Классификация ВОЗ, с изменениями 2020 г.

	Эпителиально-миоэпителиальные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>Эпителиально-миоэпителиальная карцинома, 8562/3</li> <li>Аденомиоэпителиома с карциномой, 8983/3</li> </ul>
	Папиллярные опухоли <ul style="list-style-type: none"> <li>Солидная папиллярная карцинома с инвазией, 8509/3</li> <li>Внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией, 8503/3</li> <li>Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией, 8504/3</li> </ul>
Инвазивные карциномы молочной железы	
8500/3	Инфильтративная протоковая карцинома, БДУ <ul style="list-style-type: none"> <li>Медуллярная</li> <li>С нейроэндокринной дифференцировкой</li> <li>С остеокластоподобными стромальными гигантскими клетками</li> <li>Плеоморфная</li> <li>Хорионкарциноматозная</li> <li>С меланоцитарными чертами</li> <li>Онкоцитарная, 8290/3</li> <li>Богатая липидами, 8314/3</li> <li>Богатая гликогеном, 8315/3</li> <li>Сальная, 8410/3</li> </ul>
8520/3	Инвазивная дольковая карцинома, БДУ <ul style="list-style-type: none"> <li>Классическая</li> <li>Плеоморфная</li> </ul>
8211/3	Тубулярная карцинома
8201/3	Криброзная карцинома, БДУ
8480/3	Муцинозная аденокарцинома
8470/3	Муцинозная цистаденокарцинома, БДУ
8507/3	Инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы
8401/3	Апокриновая аденокарцинома
8575/3	Метапластическая карцинома БДУ <ul style="list-style-type: none"> <li>Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности</li> <li>Фиброматозоподобная метапластическая карцинома</li> <li>Плоскоклеточная карцинома</li> <li>Веретенноклеточная/миоэпителиальная карцинома</li> <li>Метапластическая карцинома с мезенхимальной дифференцировкой (хондроидной, остеоидной или другими типами мезенхимальной дифференцировки)</li> <li>Смешанная метапластическая карцинома</li> </ul>
Редкие опухоли и опухоли типа опухолей слюнной железы	
8550/3	Ацинарно-клеточная карцинома
8200/3	Аденокистозная карцинома <ul style="list-style-type: none"> <li>Классическая аденокистозная карцинома</li> <li>Солидно-базалоидная карцинома</li> <li>Аденокистозная карцинома с трансформацией в высокозлокачественную</li> </ul>
8502/3	Секреторная карцинома
8430/3	Мукоэпидермоидная карцинома
8525/3	Плеоморфная аденокарцинома
8509/3	Карцинома из высоких клеток с обратной полярностью
Нейроэндокринные опухоли	
8240/3	Нейроэндокринная опухоль <ul style="list-style-type: none"> <li>Нейроэндокринная опухоль, БДУ/G1, 8240/3</li> <li>Нейроэндокринная опухоль, G2, 8249/3</li> </ul>
8546/3	Нейроэндокринная карцинома, БДУ <ul style="list-style-type: none"> <li>Нейроэндокринная карцинома, мелкоклеточная, 8041/3</li> <li>Нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная, 8013/3</li> </ul>

БДУ — без дополнительных уточнений.

**Table 1. The 2020 WHO Classification**

	Epithelial-myoepithelial tumours <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epithelial-myoepithelial carcinoma, 8562/3</li> <li>• Adenomyoepithelioma NOS, 8983/3</li> </ul>
	Papillary neoplasms <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solid papillary carcinoma with invasion, 8509/3</li> <li>• Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion, 8503/3</li> <li>• Encapsulated papillary carcinoma with invasion, 8504/3</li> </ul>
Invasive breast carcinomas	
8500/3	Infiltrating duct carcinoma NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medullar</li> <li>• With neuroendocrine differentiation</li> <li>• With osteoclast-like stromal giant cells</li> <li>• Pleomorphic</li> <li>• Choriocarcinomatous</li> <li>• With melanocytic features</li> <li>• Oncocytic carcinoma, 8290/3</li> <li>• Lipid-rich carcinoma, 8314/3</li> <li>• Glycogen-rich carcinoma, 8315/3</li> <li>• Sebaceous carcinoma, 8410/3</li> </ul>
8520/3	Lobular carcinoma NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classic</li> <li>• Pleomorphic</li> </ul>
8211/3	Tubular carcinoma
8201/3	Cribriform carcinoma NOS
8480/3	Mucinous adenocarcinoma
8470/3	Mucinous cystadenocarcinoma NOS
8507/3	Invasive micropapillary carcinoma of breast
8401/3	Apocrine adenocarcinoma
8575/3	Metaplastic carcinoma NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-grade adenosquamous carcinoma</li> <li>• Fibromatous-like metaplastic carcinoma</li> <li>• Squamous cell carcinoma</li> <li>• Spindle cell/myoepithelial carcinoma</li> <li>• Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation (chondroid, osteoid or other types of mesenchymal differentiation)</li> <li>• Mixed metaplastic carcinoma</li> </ul>
Rare and salivary gland-type tumours	
8550/3	Acinar cell carcinoma
8200/3	Adenoid cystic carcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classic adenoid cystic carcinoma</li> <li>• Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma</li> <li>• Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation</li> </ul>
8502/3	Secretory carcinoma
8430/3	Mucoepidermoid carcinoma
8525/3	Polymorphous adenocarcinoma
8509/3	Tall cell carcinoma with reversed polarity
Neuroendocrine neoplasms	
8240/3	Neuroendocrine tumour <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroendocrine tumour, grade 1, 8240/3</li> <li>• Neuroendocrine tumour, grade 2, 8249/3</li> </ul>
8546/3	Neuroendocrine carcinoma NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroendocrine carcinoma, small cell, 8041/3</li> <li>• Neuroendocrine carcinoma, large cell, 8013/3</li> </ul>

NOS — not otherwise specified.

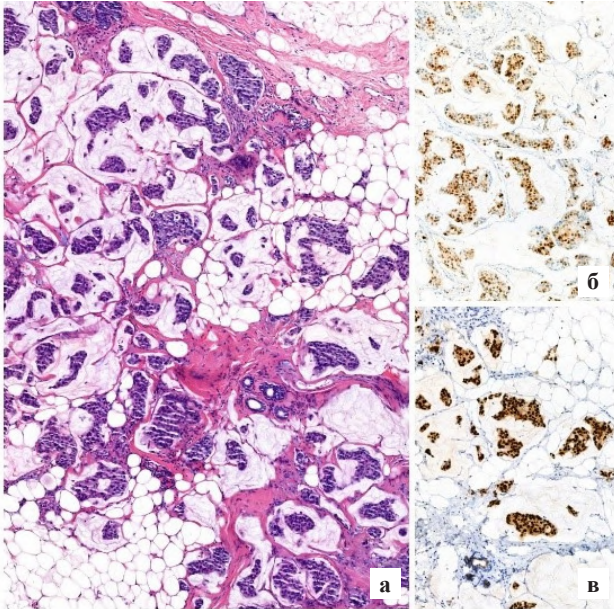


Рис. 1. Муцинозная карцинома. а. Гематоксилин-эозин — кластеры и пласты злокачественных клеток во внеклеточном муцине, разделенном фиброзными перегородками, ув. 10; б. Рецепторы эстрогенов — выраженная ядерная экспрессия, ув. 10; в. Рецепторы прогестерона — выраженная ядерная экспрессия, ув. 10. Дополнительные микрофотографии в онлайн-приложении: рис. 5, 6 — HER2; рис. 7 — Ki67

Fig. 1. Mucinous carcinoma. а. H&E — clusters and layers of malignant cells in extracellular mucin, separated by fibrous septa ( $\times 10$ ); б. ER — marked nuclear expression ( $\times 10$ ); в. PR — marked nuclear expression ( $\times 10$ ).

Additional microphotographs in the online supplement: Fig. 5 — HER2 ( $\times 10$ ); Fig. 6 — HER2 ( $\times 10$ ); Fig. 7 — Ki-67 ( $\times 10$ )

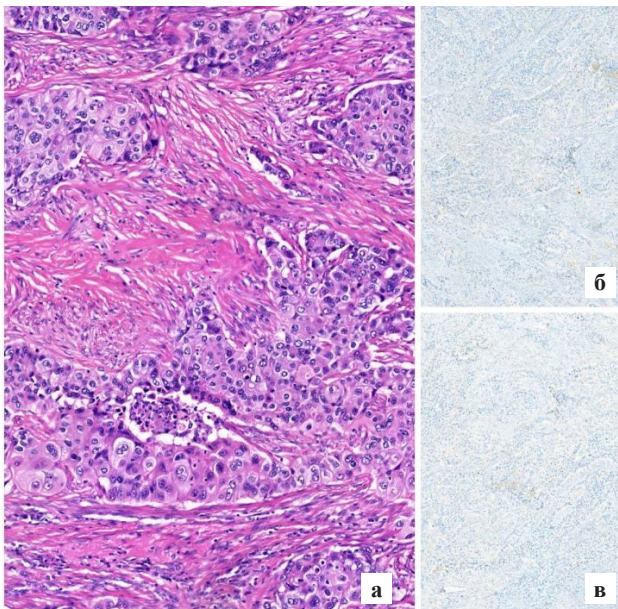


Рис. 3. Апокринный рак. а. Гематоксилин-эозин — обильная эозинофильная гранулярная цитоплазма, увеличенные ядра с выраженными ядрышками, ув. 10; б. Рецепторы эстрогенов — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10; в. Рецепторы прогестерона — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10. Дополнительные микрофотографии в онлайн-приложении: рис. 11 — HER2; рис. 12 — Ki67; рис. 13 — рецепторы андрогенов

Fig. 3. Apocrine carcinoma. а. H&E — Abundant eosinophilic granular cytoplasm, enlarged nuclei with prominent nucleoli ( $\times 10$ ); б. ER — Weak nuclear expression in individual tumor cells ( $\times 10$ ); в. PR — Weak nuclear expression in individual tumor cells ( $\times 10$ ).

Supplementary microphotographs in the online supplementary material: Fig. 11 — HER2 ( $\times 10$ ); Fig. 12 — Ki-67 ( $\times 10$ ); Fig. 13 — AR ( $\times 10$ )

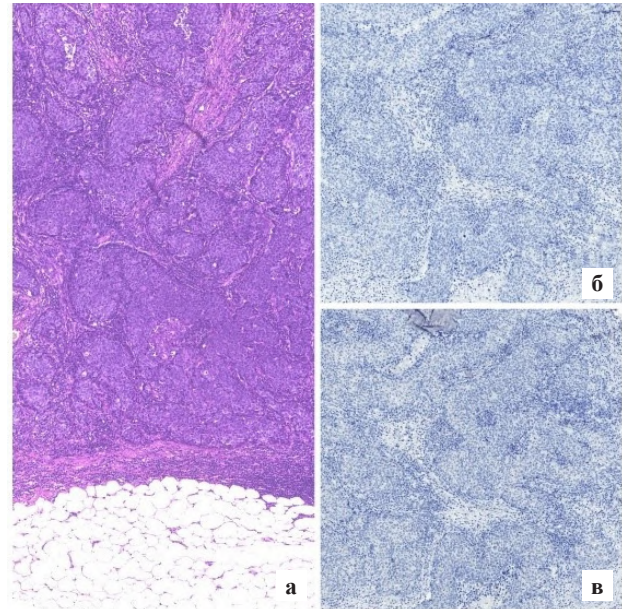


Рис. 2. Медуллярный рак. а. Гематоксилин-эозин — четко очерченное образование с характерным плотным лимфоцитарным инфильтратом, ув. 10; б. Рецепторы эстрогенов — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10; в. Рецепторы прогестерона — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10.

Дополнительные микрофотографии в онлайн-приложении: рис. 8 — HER2, рис. 9 — Ki67, рис. 10 — CK5/6

Fig. 2. Medullary carcinoma. а. H&E — Well-circumscribed tumor with dense lymphocytic infiltrate ( $\times 10$ ); б. ER — Negative nuclear expression ( $\times 10$ ); в. PR — Negative nuclear expression ( $\times 10$ ).

Additional microphotographs in the online supplement: Fig. 8 — HER2 ( $\times 10$ ); Fig. 9 — Ki-67 ( $\times 10$ ); Fig. 10 — CK5/6 ( $\times 10$ )

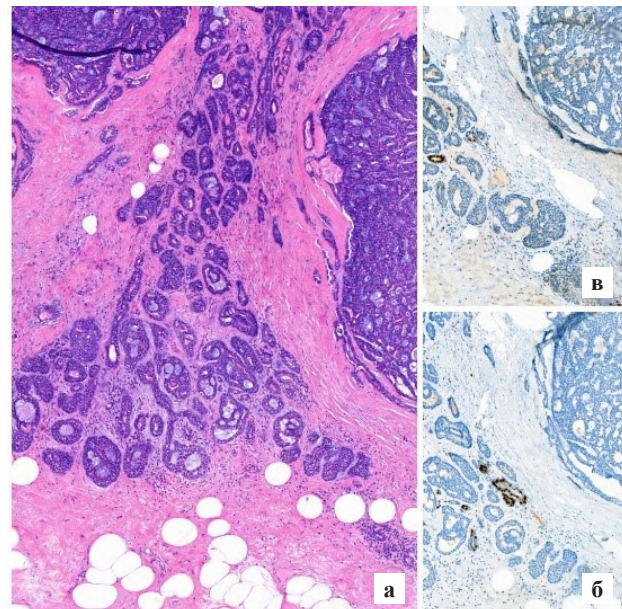


Рис. 4. Аденокистозный рак. а. Гематоксилин-эозин — популяции эпителиальных и миоэпителиально-базальных клеток, имеющих кривозный, тубулярный характер роста, ув. 10; б. Рецепторы эстрогенов — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10; в. Рецепторы прогестерона — отсутствие ядерной экспрессии, ув. 10. Дополнительные микрофотографии в онлайн-приложении: рис. 14 — HER2

Fig. 4. Adenoid cystic carcinoma. а. H&E — Populations of epithelial and myoepithelial-basal cells with cribriform and tubular growth patterns ( $\times 10$ ); б. ER — Negative nuclear expression ( $\times 10$ ); в. PR — Negative nuclear expression ( $\times 10$ ).

Supplementary microphotographs in the online supplementary material: Fig. 14 — HER2

Было показано, что специальные типы РМЖ имеют разные биологические характеристики, что приводит к важным клиническим последствиям [4, 5]. Например, пациенты с тубулярной карциномой имеют показатели выживаемости, близкие к нормальной продолжительности жизни [6]. Несмотря на это, использование информации о специальных типах было ограничено при подборе терапии для пациентов с РМЖ, частично из-за отсутствия стандартизированных критериев для их диагностики и низкой воспроизводимости между наблюдателями.

В отечественной литературе широко распространено разделение РМЖ на протоковые и дольковые карциномы. Соответственно этому подходу, дольковый рак не является особым типом, а формой РМЖ, отличной от протокового рака. Поэтому все особые или специальные типы относятся не к популяции всех инвазивных карцином, а только к разделению среди протоковых и непротоковых карцином. Это вносит небольшую путаницу как в определение (дефиницию) особых типов; так и в их

статистический учет. Наиболее частым особым типом РМЖ, по данным многочисленных исследований, в том числе и ВОЗ, является дольковый рак [7]. На его долю приходится от 10 до 15 % всех инвазивных карцином МЖ. Этот тип опухоли мы рассмотрим отдельно.

В данной публикации отражен анализ литературы и собственные данные, касающиеся особых типов РМЖ с благоприятным прогнозом. Во второй части будут рассмотрены неблагоприятные типы и типы с неопределенным прогнозом. В отличие от классификации ВОЗ, где используются иммуногистохимические маркеры для выделения прогностических подгрупп в пределах инвазивного рака без дополнительных уточнений, а особые типы описаны в традиционной манере, мы отошли от этого принципа и использовали подход, предложенный Jenkins [8] по прогностическому значению каждого особого типа (табл. 2). Этот, а не канонический подход от ВОЗ нашел понимание у отечественных клиницистов. В табл. 3 отражены основные сравнительные характеристики особых форм РМЖ.

**Таблица 2. Классификация особых типов по прогностическому признаку**

Особые типы рака молочной железы с благоприятным прогнозом (РЭ- и РП- положительные)
Муцинозная карцинома Тубулярный рак Инвазивный криброзный рак Инвазивный папиллярный рак
Особые типы рака молочной железы с благоприятным прогнозом (РЭ- и РП-негативные или с низкой экспрессией)
Медулярный рак Апокринная карцинома Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности Секреторная карцинома и другие опухоли из когорты <i>salivary-like</i>
Особые типы рака молочной железы с неблагоприятным прогнозом
Плеоморфный дольковый рак Воспалительная карцинома молочной железы Метапластическая карцинома Нейроэндокринные карциномы Микропапиллярная карцинома
Особые типы рака молочной железы с неясным прогнозом
Богатая липидами карцинома Онкоцитарная карцинома Сальная карцинома Богатая гликогеном карцинома со светлыми клетками Муцинозная цистаденокарцинома

**Table 2. Classification of special types according to prognostic features**

Special forms of breast cancer with a favorable prognosis (ER- and PR-positive)
Mucinous carcinoma Tubular carcinoma Invasive cribriform carcinoma Invasive papillary carcinoma
Special forms of breast cancer with a favorable prognosis (ER- and PR-negative or with low expression)
Medullary cancer Apocrine adenocarcinoma Low-grade adenosquamous carcinoma Secretory carcinoma and other tumors from the salivary-like cohort
Special forms of breast cancer with poor prognosis
Pleomorphic lobular carcinoma Inflammatory breast carcinoma Metaplastic carcinoma Neuroendocrine carcinoma Micropapillary carcinoma
Special forms of breast cancer with an unclear prognosis
Lipid-rich carcinoma Oncocytic carcinoma Sebaceous carcinoma Glycogen-rich clear cell carcinoma Mucinous cystadenocarcinoma NOS

Таблица 3. Особые типы рака молочной железы с благоприятным прогнозом

Параметр	Гистологический тип рака молочной железы									
	Муцинозный	Тубулярный	Криброзный инвазивный	Папиллярный	Медулярный	Апокринный	Аденосквамоз- ный рак низкой степени злокаче- ственности	Секреторный	Аденокისტоз- ный	Ацинарнокле- точная
Частота	2–3 %	1–2 %	0,4 %	0,5 %	3–5 %	0,3–1 %	< 0,05 %	< 1 %	0,1 %	< 0,1 %
Возраст/ ме- нопаузальный статус	Постменопауза	Постменопауза	54–63 года	Постменопауза	45–54 года	Постменопауза	Постменопауза	8–56 лет	Постменопауза	Пременопауза
Молекулярные характеристики	Отсутствие мутации <i>PIK3CA</i> , геномная не- стабильность редко	–	–	<i>IDH1</i> , <i>PIK3CA</i> мутации	Мутация <i>TP53</i> Экспрессия цитокератина 5/6; усиления 10p, 9p и 16q; потери 4p; и ампликоны 1q, 8p, 10p и 12p	AP (+), <i>PIK3CA/TP53</i> мутации, транслокации <i>FGFR2-TACC2</i>	<i>PIK3CA</i>	Экспрессии фузионного белка ETV6- NTRK3	Слияние генов <i>MUV-</i> <i>NFIB</i> (80 %), амплификация <i>FGFR2</i>	–
РЭ/РП (+)	До 100 %	До 100 %	Часто	Часто	–	3,8–60 % AP (+) 56–100 %	–	–	–	–
РЭ/РП (–)	–	–	–	–	Часто	Часто	Часто	Часто	Часто	Часто
HER2 (+)	Редко	Редко	Редко	Редко	Редко	30–60 %	Редко	Редко	Редко	Редко
N+	Редко	Редко (4– 17 %)	Редко (16– 25,5 %)	Редко	Редко	30–55 %	Редко	32–35 %	Редко	Редко
M+	Редко	Редко	Редко	Редко	Редко	24 %	Редко	Редко	Редко (чаще легкие)	Редко (чаще легкие, кости, печень)
Пятилетняя БСВ	94 %	98 %	> 90 %	97 %	95 %	72–100 %	> 90 %	> 90 %	> 90 %	–

БСВ — бессобытийная выживаемость, AP — рецепторы андрогенов.

Table 3. Special forms of breast cancer with a favorable prognosis

Characteristics	Histological type of breast cancer									
	Mucinous	Tubular	Cribiform (invasive)	Papillary	Medullary	Apocrine	Low Grade Adenosquamous Carcinoma	Secretory	Adenoid Cystic	Acinar cell
Frequency	2–3 %	1–2 %	0.4 %	0.5 %	3–5 %	0.3–1%	< 0.05 %	< 1 %	0.1 %	< 0.1 %
Age/ menopausal status	Postmenopause	Postmenopause	54–63 years	Postmenopause	45–54 years	Postmenopause	Postmenopause	8–56 years	Postmenopause	Premenopause
Molecular characteristics	No PIK3CA mutation, genomic instability rare	–	–	IDH1, PIK3CA mutation	TP53 Mutation Cytokeratin 5/6 expression; gains of 10p, 9p, and 16q; losses of 4p; and amplicons of 1q, 8p, 10p, and 12p	AR (+), PIK3CA/TP53 mutation, translocations FGFR2-TACC2	PIK3CA	ETV6-NTRK3 fusion protein expression	MYB-NFIB gene fusion (80%), FGFR2 amplification	–
ER/PR+	Up to 100 %	Up to 100 %	Often	Often	–	3.8–60 % AR (+) 56–100 %	–	–	–	–
ER/PR-	–	–	–	–	Often	Often	Often	Often	Often	Often
HER2+	Rarely	Rarely	Rarely	Rarely	Rarely	30–60 %	Rarely	Rarely	Rarely	Rarely
N+	Rarely	Rarely	Rarely (16%–25.5%)	Rarely	Rarely	30–55 %	Rarely	32–35 %	Rarely	Rarely
M+	Rarely	Rarely (4–17 %)	Rarely	Rarely	Rarely	24 %	Rarely	Rarely	Rarely (more often lungs)	Rarely (more often lungs, hepar, bone)
5 year EFS	94 %	98 %	> 90 %	97 %	95 %	72–100 %	> 90 %	> 90 %	> 90 %	–

EFS — event-free survival; AR — androgen receptors.

### Особые типы РМЖ с благоприятным прогнозом (РЭ- и РП-положительные)

#### *Муцинозная (слизистая) карцинома*

Муцинозная карцинома (рис. 1, онлайн-приложение<sup>1</sup> — рис. 5–7) МЖ составляет до 2–3 % от всех первичных диагностированных эпителиальных опухолей МЖ [2]. Морфологическими отличительными чертами являются кластеры и пласты злокачественных клеток, располагающиеся во внеклеточном муцине и разделенные фиброзными перегородками. В зависимости от доли содержания муцина, существует классификация данных карцином на чистые (>90%) и смешанные (10–90%) подгруппы. Еще одной классификацией слизистых карцином является разделение на муцинозные карциномы с низкой клеточностью (тип А) и карциномы с высокой клеточностью (тип В). Существует мнение, что муцинозные карциномы типа В (с высокой клеточной плотностью) имеют общую геномную кластеризацию с нейроэндокринными карциномами.

Данный тип рака имеет низкую степень злокачественности. Опухоли с высокой степенью злокачественности рассматриваются как инвазивные протоковые карциномы с продукцией муцина [9]. Дифференциальный диагноз обычно не вызывает каких-либо затруднений, возможно, поэтому слизистый рак является вторым по частоте встречаемости после долькового рака. Тем не менее, следует помнить о таком редком состоянии, как мукоцелеподобное образование, которое может вызвать определенные затруднения при оценке, в особенности, биопсийного материала. Перстневидноклеточная дифференцировка опухолевых клеток (внутриклеточная секреция слизи) не должна вводить патоморфологов в заблуждение относительно установки диагноза. Она может встречаться как при инвазивном дольковом раке, так при инвазивном протоковом раке и при метастатическом поражении МЖ из первичных опухолей другой локализации. Муцинозная карцинома ассоциирована с высокой частотой обнаружения экспрессии РЭ и РП и отсутствием амплификации HER2 [10, 11]. Молекулярно-генетически слизистая карцинома МЖ не ассоциирована с потенциально таргетируемыми находками в противовес муцинозным карциномам желудочно-кишечного тракта [2].

Слизистые карциномы МЖ чаще всего встречаются в постменопаузальном возрасте [10]. Вместе с тем наличие микропапиллярного компонента в чистой муцинозной карциноме характерно для более молодого возраста и ассоциировано со значительно более неблагоприятным исходом заболевания [12].

При выполнении ультразвукового исследования муцинозные карциномы молочной железы могут быть изоэхогенными из-за окружающей опухоль жировой клетчатки, что может привести к более поздней диагностике процесса [13]. Несмотря на это, большинство слизистых карцином отличаются более низкой степенью распространенности процесса по сравнению с инвазивным протоковым раком.

Вышеперечисленные особенности опухолей предполагают, что муцинозная карцинома молочной железы связана с более благоприятным прогнозом. В крупной группе пациентов со слизистой карциномой молочной железы ( $n = 11422$ ) средний возраст установки диагноза составил 71 год. Всего у 12 % отмечено поражение лимфатических узлов, у 2 % было отдаленное распространенное заболевание. Отмечено также преимущество муцинозных карцином в отношении канцер-специфической выживаемости на 10- (94 против 89 % у инвазивной протоковой карциномы), 15- (85 против 72 %) и 20-летних (81 против 62 %) интервалах [10].

Ввиду благоприятного прогноза у пациентов с муцинозной карциномой МЖ, возможно рассмотрение тактики деэскалации лекарственной терапии. Ретроспективное корейское исследование показало, что адъювантная химиотерапия незначительно улучшала прогноз в большинстве случаев муцинозной карциномы, демонстрируя пользу только при статусе N3 [14]. Во многих случаях достаточным будет являться назначение только адъювантной гормональной терапии.

#### *Тубулярный рак*

Тубулярный рак (прил. — рис. 15–19) составляет 1–2 % всех диагностированных случаев инвазивного РМЖ [15]. Гистологической картине свойственно наличие более 90 % трубочек с однослойным опухолевым эпителием и люминальными просветами.

Характерными являются суженные к двум краям «треугольные трубочки», которые придают этому виду карциномы запоминающийся вид. Трубочки однослойного эпителия при тубулярной карциноме не имеют окружающего миоэпителия, что позволяет отличить их от доброкачественных состояний, таких как склерозирующий аденоз и радиальный рубец. При этих доброкачественных состояниях тубулярные структуры окружены миоэпителием, что можно легко продемонстрировать с помощью ИГХ на миоэпителиальные маркеры, такие как p63, SMMHC и высокомолекулярные цитокератины.

Часто такой картине сопутствуют изменения в столбчатых клетках в виде простой (*flat*) эпителиальной атипии и карцинома *in situ* низкой степени злокачественности, что объединяется в

<sup>1</sup> Рисунки 5–45 даны в онлайн-приложении.

«триаду Розена» [16]. Цитологическая атипия обычно соответствуют первой степени, а гистологическая степень злокачественности — низкая.

Абсолютное большинство тубулярных карцином имеют выраженную и диффузную экспрессию РЭ и РП; амплификации HER2 отсутствует [2]. Любые отклонения от этой ИГХ-картины должны заставить задуматься патоморфолога о верности установленного диагноза.

Весьма поучительным в этом отношении является неопухолевая патология, называемая микрожелезистым аденозом, который представляет собой лобулоцентрическую пролиферацию мелких, хорошо сформированных желез, так же, как и тубулярная карцинома, лишенный миоэпителиального слоя. Ключевое отличие микрожелезистого аденоза от тубулярной карциномы — отсутствие экспрессии РЭ и РП (прил. — рис. 20–26).

Чаще всего тубулярные карциномы диагностируются у женщин постменопаузального возраста [17]. В одном из исследований было показано, что тубулярная карцинома ассоциировалась с 40 % выявления семейного анамнеза РМЖ среди родственников первой степени. Вместе с тем Р. Rosen считает, что эта ассоциация скорее отражает селективные факторы, связанные с конкретной популяцией, в которую входили женщины, с более подробным и детальным планом обследования из-за положительного семейного анамнеза [18].

По сравнению с инвазивным протоковым раком тубулярные карциномы на момент установления диагноза обычно имеют меньший размер и реже обладают лимфоваскулярной инвазией. Прогноз у пациентов с выявленной тубулярной карциномой МЖ является благоприятным: в исследовании, в которое было включено 102 тубулярные карциномы, ни у одного пациента не возникло отдаленных метастазов. Безрецидивная и канцер-специфическая выживаемость также значительно благоприятнее по сравнению с протоковыми карциномами [19]. Тактика назначения лекарственной терапии аналогична тактике при инвазивной протоковой карциноме, однако в большинстве случаев опухолей с N0-статусом возможен отказ от адъювантной химиотерапии независимо от размера первичной опухоли [15].

#### *Инвазивная криброзная карцинома*

Инвазивная криброзная карцинома (прил. — рис. 27–32) МЖ встречается редко и составляет до 0,4 % случаев РМЖ [2]. Опухоль более чем на 90 % состоит из эпителиальных клеток, формирующих плотные, четко очерченные округлые фокусы с центральными «выколотыми» областями, лишенные миоэпителия. В некото-

рых случаях в данных пространствах может присутствовать апикулярная секреция. Инвазивная криброзная карцинома МЖ имеет общие черты с криброзным типом протоковой карциномы *in situ* (DCIS), однако с более выраженной десмопластической стромальной реакцией. Она также часто ассоциируется с компонентом *in situ*, что может затруднить диагностику инвазии [2], но при применении ИГХ-маркеров для демонстрации миоэпителиального слоя дифференциальный диагноз с DCIS становится очевидным. Среди других потенциально дифференциально-диагностических вариантов можно предположить аденокистозный рак, который имеет сходную морфологию, особенно при наличии внутрикистозной секреции. Но, в отличие от аденокистозного рака, инвазивный криброзный рак всегда имеет РЭ (+)/РП (+)-фенотип [20].

Средний возраст при диагностике составляет 59 лет. Инвазивная криброзная карцинома клинически характеризуется меньшей степенью распространенности процесса, более высоким уровнем экспрессии гормонов и более низким уровнем гиперэкспрессии HER2 по сравнению с инвазивным протоковым раком [21]. В связи с благоприятным течением заболевания с учетом индивидуальных факторов риска и сопутствующих заболеваний, может быть принято решение об отказе от адъювантной химиотерапии или эндокринной терапии [22].

#### *Инвазивная папиллярная карцинома*

Папиллярные карциномы (прил. — рис. 33–38) МЖ встречаются редко. McDivitt и соавт. указывают, что инвазивная папиллярная карцинома составляла примерно 1,5 % случаев операбельной инвазивной карциномы, наблюдавшихся в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, а Fisher и соавт. классифицировали 2,1 % карцином, изученных в проекте NSABP04 [23, 24].

Гистологически данные опухоли подразделяются на несколько разновидностей: инкапсулированная папиллярная карцинома, солидная папиллярная карцинома и инвазивная папиллярная карцинома [2]. Первые две формы, как правило, классифицируются как *in situ* и в данной статье не анализируются.

Инвазивная папиллярная карцинома молочной железы характеризуется наличием расширенных протоков и кистозных полостей, внутри которых обнаруживаются папиллярные образования с фиброваскулярными основаниями, лишенные миоэпителиальных клеток. Установление степени злокачественности при данном типе карциномы нередко вызывает затруднения, поскольку критерием служит выявление поляризованных опухолевых клеток с центральными просветами, а не

образование типичных железистых структур [2]. При ИГХ инвазивная папиллярная карцинома молочной железы в подавляющем большинстве случаев является РЭ (+) и РП (+). Характерными особенностями этой опухоли считаются негативный статус HER2, а также низкий или умеренный уровень Ki67.

Дифференциальный диагноз инвазивной папиллярной карциномы в основном заключается в верификации инвазивного характера опухоли, что само по себе представляет собой важный морфологический дискурс возможного и достаточного, особенно в условиях ограниченного материала тонкоигольной или трепан-биопсии. Данная проблема может быть решена только эксцизией образования либо современными малоинвазивными методиками забора материала с помощью вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ). В таком случае дифференциальный диагноз проводится с помощью ИГХ-демонстрации отсутствия миоэпителия по периферии образования и вдоль ножки (сосочка) папиллярного образования. Другой аспект дифференциальной диагностики — микропапиллярный рак, который представляет собой не истинные папиллы, а «инвертированные сосочки» без фиброваскулярного основания и метастазы карцином папиллярного строения из других органов (щитовидной железы, почек), где ведущим признаком будет отсутствие экспрессии РЭ и РП.

Основными характеристиками инвазивной папиллярной карциномы молочной железы служат выявление узлового образования, обычно расположенного вблизи соска, и выделения с примесью крови. В отличие от инвазивной протоковой карциномы, эта опухоль чаще выявляется у женщин постменопаузального возраста, отличается меньшим размером, медленным прогрессированием и более оптимистичными прогностическими показателями.

При анализе более 300 тыс. пациентов с РМЖ, 1147 из которых имели инвазивную папиллярную карциному, достоверных отличий в общей выживаемости обнаружено не было [24]. Четких протоколов лечения для данной группа пациентов не существует. Однако, учитывая сопоставимый прогноз у пациентов с инвазивными папиллярной и протоковой карциномой, лечение должно проходить в соответствии со стандартными протоколами.

### **Особые типы РМЖ с благоприятным прогнозом (РЭ- и РП-негативные или с низкой экспрессией)**

#### *Медуллярная карцинома*

Медуллярная карцинома (рис. 2, прил. — рис. 8–10) МЖ является редким морфологиче-

ским подтипом инвазивной протоковой карциномы, составляющим примерно 3–5 % случаев. Первоначально данный термин использовался в клинической и морфологической практике для обозначения крупных, плотных карцином. Отдельные карциномы молочной железы на протяжении почти столетия описывались как «медуллярные». В эту группу входили опухоли, характеризующиеся выраженной лимфоидной реакцией и благоприятным прогнозом, которые Geschickter назвал кистозной неомаммарной карциномой (*cystic neomammary carcinoma*) [25]. Сам термин «медуллярный рак» был предложен Memorial Sloan Kettering Cancer Center в 1940-х гг.

До выхода в свет гистологической классификации ВОЗ 2012 г. Данный вид описывался как отдельный редкий тип РМЖ с благоприятным прогнозом. Но уже более десятилетия он изъят из классификации ВОЗ, в основном из-за отсутствия воспроизводимых критериев диагностики и оценки этого типа рака. В действующей редакции классификации ВОЗ за ним закреплён подтип инвазивного рака БДУ *medullary pattern* в разделе инвазивных карцином без дополнительных уточнений [2, 26, 27].

Медуллярная карцинома определяется совокупностью гистопатологических признаков, к которым относятся выраженная лимфоплазмочитарная реакция, четко отграниченный узел, рост в виде пластин (синцитиальный паттерн), высокий ядерный полиморфизм и высокая митотическая активность. Опухоль должна обладать всеми этими характеристиками, чтобы быть классифицированной как медуллярная карцинома [26, 27]. Подавляющее большинство медуллярных карцином характеризуются трижды негативным иммунофенотипом с частой экспрессией базальных маркеров (цитокератин 5/6, цитокератин 14) и EGFR [28, 29]. На молекулярном уровне, несмотря на общие геномные черты с базальноподобными карциномами, медуллярный подтип представляет собой отдельную биологическую единицу. Его отличительной особенностью является значительно более высокая частота мутаций в гене *TP53* по сравнению с другими базальноподобными опухолями [30].

Пациентам с медуллярной карциномой обычно устанавливают диагноз в более молодом возрасте (45–54 года) по сравнению с инвазивной протоковой карциномой [31]. Кроме того, метастазы в лимфатические узлы при этом типе опухоли встречаются реже, нежели при инвазивных протоковых карциномах МЖ [32]. При ультразвуковой диагностике медуллярные карциномы могут иметь общие черты с фиброаденомами, что может привести к более позднему выявлению заболевания [33].

Медуллярная карцинома и инвазивная протоковая карцинома с медуллярными признаками связаны с наследственными мутациями в гене *BRCA1*. Среди *BRCA1*-ассоциированных карцином молочной железы 7,8–19 % являются медуллярными и от 35 до 60 % демонстрируют наличие медуллярных признаков [34]. Уровень распространенности контрастирует с наличием только 2 % медуллярных карцином среди спорадических, не-*BRCA*-ассоциированных опухолей [34]. В последнее время появились доказательства того, что прогноз этих опухолей более последовательно связан с иммунным ответом, который может иметь свой собственный генетический профиль, характеризующийся высоким уровнем экспрессии генов, связанных с воспалением, а не с гистологическим подтипом [2].

Прогноз медуллярной карциномы несколько лучше, чем у инвазивной карциномы без специального типа с аналогичной степенью злокачественности, несмотря на агрессивные цитологические признаки. В анализе международной группы по изучению рака молочной железы было показано, что среди 8096 пациентов с инвазивной карциномой МЖ у 127 был диагностирован медуллярный рак, который при медиане наблюдения 14 лет имел более высокие показатели безрецидивной выживаемости по сравнению протоковым раком (76 против 64 %) и общей выживаемости (66 против 57 %) [32].

Лечение медуллярных карцином аналогично лечению инвазивной протоковой карциномы. Деление на типичные медуллярные карциномы и инвазивные протоковые карциномы с медуллярными признаками не изменяет тактики лечения и имеет только прогностическое значение [35].

#### Апокриновый рак

Происхождение апокринных клеток в молочной железе является предметом давних споров. Термин «апокринная метаплазия», который используется для обозначения доброкачественных апокринных клеток, обычно встречающихся в молочной железе, подразумевает, что они развиваются из доброкачественных молочных эпителиальных клеток через метапластический процесс [36].

Частота апокринной карциномы (рис. 3, прил. — рис. 11–13) МЖ колеблется от менее 1 до примерно 4 %. Такая вариабельность, вероятно, является результатом противоречивых и неточных диагностических критериев и различий в способах выявления апокриновой дифференцировки. В серии исследований Dellapasqua и соавт. 72 женщины с инвазивными карциномами и апокринной морфологией составили 1 % из 6971 пациентки с инвазивным раком, прооперированных в период с 1997 по 2005 г. [37].

Данные опухоли обладают выраженными апокринными чертами: более 90 % клеток содержат обильную эозинофильную гранулярную цитоплазму, увеличенные ядра с хорошо заметными ядрышками, а также выраженные признаки клеточной атипии. В большинстве случаев они сочетаются с карциномой *in situ* аналогичного гистологического строения. Для этих новообразований часто характерен трижды негативный фенотип, однако до 30 % случаев оказываются ЭР (-), ПР (-). HER2 (+) [38]. Апокринные карциномы также демонстрируют положительную реакцию на GCDP15 и интенсивную диффузную экспрессию андрогеновых рецепторов (AR) [39].

Подавляющее большинство апокринных карцином являются спорадическими [2]. Выявлено, что молекулярные особенности карцином у пациентов с наследственными мутациями гена *PTEN* (синдром Коудена) имеют значительное сходство с молекулярным профилем апокринных карцином [40]. При проведении молекулярного профилирования 18 апокринных карцином молочной железы выявлены мутации в *PIK3CA* (72 %), *PTEN* (33 %) и *p53* (28 %). Важным открытием стало выявление новой генетической аномалии — транслокации, перспективной для разработки новых методов лечения [41].

Апокриновую карциному следует дифференцировать с DCIS с апокриновой метаплазией, комплексным склерозирующим поражением с апокринизацией и онкоцитарной карциномой. В дифференциальной диагностике с первыми двумя решающую роль играет ИГХ-реакция с миоэпителиальными маркерами. В отличие от онкоцитарной карциномы, для апокриновой характерно отсутствие экспрессии РЭ и РП и позитивная реакция с GCDP15 и AR.

Прогноз инвазивной апокринной карциномы определяется, в основном, традиционными прогностическими факторами, такими как степень злокачественности, размер опухоли и состояние лимфатических узлов.

Пациенты с апокриновым раком молочной железы в настоящее время получают лечение в соответствии с биологическим (молекулярным) подтипом опухоли. Несмотря на то, что апокриновый РМЖ может обладать низкой чувствительностью к химиотерапии и вероятность достижения pCR (полного патоморфологического ответа) ниже, прогноз у таких пациентов лучше, чем у больных с неапокриновыми опухолями МЖ [37, 42]. В связи с этим в некоторых клинических случаях может стать целесообразной тактика деэскалации химиотерапии ввиду ее невысокой эффективности. Пациенты с тройными негативными AR-положительными метастатическими карциномами молочной железы в

некоторых случаях могут лечиться флутамидом, антагонистом АР.

#### *Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности*

Аденосквамозный рак низкой степени злокачественности (АРНСЗ) входит в спектр метапластических карцином, которые обычно характеризуются агрессивным течением с плохим прогнозом. Однако данный подтип метапластического рака менее агрессивен и встречается довольно редко — в литературе описано менее 150 случаев, что составляет менее 0,05 % от всех заболеваний РМЖ.

Гистологическая картина АРНСЗ характеризуется мелкими трубчатыми структурами или солидными клеточными скоплениями с элементами плоскоклеточной дифференцировки, расположенными в склерозированной строме. Особенностью данной опухоли является ее частое возникновение в сочетании с доброкачественными склерозирующими поражениями (радиальными рубцами), что значительно осложняет диагностику. Ключевым дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим отличить эту опухоль от доброкачественной сквамозной метаплазии в радиальных рубцах [43–45], служит отсутствие экспрессии РЭ в большинстве случаев [45].

Геномный анализ случаев аденосквамозных карцином низкой степени злокачественности с использованием таргетного секвенирования 50 генов выявил частые активирующие мутации в гене *PIK3CA* (11 из 21 случая) [46].

Аденосквамозный РМЖ низкой степени злокачественности чаще всего выявляется у женщин старше 50 лет, хотя и описан случай выявления данной опухоли в 19 лет. Степень распространенности процесса, как правило, невысокая, редко выявляются опухоли более 25 мм. Прогноз — благоприятный, абсолютное большинство пациентов излечиваются с помощью хирургического лечения +/- лучевой терапии. Местные рецидивы возможны после эксцизионных биопсий (у 20–36 % пациентов), и большинство таких пациентов могут быть успешно вылечены повторной эксцизией с длительной выживаемостью без рецидива заболевания [85, 86].

Ввиду малого размера опухоли, адъювантная химиотерапия, как правило, не назначается, а из-за РЭ (-) подтипа не показана адъювантная гормональная терапия [85, 86].

#### *Секреторная карцинома*

Секреторная карцинома молочной железы (прил. — рис. 39–45) относится к редким злокачественным новообразованиям, на долю которых приходится менее 1 % всех случаев рака

данной локализации. Средний возраст пациентов составляет 53–56 лет, что несколько ниже по сравнению с другими гистологическими типами РМЖ. Описаны случаи заболевания у детей от 8 лет [48, 49], в связи с чем данный тип опухоли часто ассоциируют с молодой возрастной категорией.

Секреторная карцинома молочной железы при гистологическом исследовании демонстрирует характерные морфологические особенности: опухолевые клетки со слабовыраженными признаками атипии и умеренным количеством цитоплазмы содержат внутри- и внеклеточный секреторный материал, формируя железистые, кистозные и солидные структуры, разделенные коллагеновыми прослойками, что создает типичный «сотовый» архитектурный рисунок [48, 50]. Первоначально считавшиеся трижды негативными [47], эти опухоли при анализе 246 случаев в базе SEER показали экспрессию РЭ в 64 % наблюдений [51]. Однако более детальное исследование 14 случаев выявило, что даже при наличии положительной реакции на РЭ (43 % случаев) окрашивание отмечалось менее чем в 10 % клеток в большинстве образцов, а экспрессия РП обнаруживалась лишь в 21 % случаев с минимальным количеством позитивных клеток. Подавляющее большинство секреторных карцином остаются HER2-негативными [48, 49, 51], хотя описаны редкие исключения.

Важнейшей молекулярной характеристикой данной опухоли является присутствие специфической транслокации *t(12;15)(p13;q25)*, приводящей к образованию химерного белка *ETV6-NTRK3* [52], что имеет существенное клиническое значение в связи с одобрением FDA-ингибиторов тирозинкиназ для лечения метастатических *NTRK*-фузионных опухолей независимо от их гистологического происхождения [53].

При секреторной карциноме молочной железы поражение лимфоузлов наблюдается у трети пациентов, однако метастазы в отдаленные органы на момент диагностики выявляются лишь в 2 % случаев. Данный тип опухоли характеризуется исключительно хорошим прогнозом — 10-летняя выживаемость без учета других причин смерти превышает 90 %, несмотря на биологический тип опухоли [48, 49, 51].

Основным методом лечения ранних типов секреторных карцином является хирургический. Детям рекомендована операция в объеме мастэктомии, так как она уменьшает вероятность рецидива и позволяет избежать лучевой терапии и радиоиндуцированных опухолей.

В нескольких наблюдениях за метастатическими пациентами секреторные карциномы описываются как устойчивые к химиотерапии

[54, 55]. Возможно использование таргетной терапии при распространенной форме NTRK-позитивного рака [56].

#### *Аденокистозная карцинома*

Аденокистозный рак (рис. 4, прил. — рис. 14), первоначально описанный Geschickter и Cornland в 1945 г. [25] в слюнной железе, — редкий тип первичного РМЖ, составляющий 0,1 % всех первичных злокачественных новообразований МЖ. Является медленно растущей опухолью, чаще встречающейся у женщин в постменопаузальном возрасте. Обычно она проявляется как хорошо отграниченный ретроареолярный узел, иногда обнаруживается случайно при скрининговых исследованиях у бессимптомных женщин [57]. Для диагностики требуется хирургическая резекция или трепанобиопсия, так как нет никаких признаков при визуализации, указывающих на этот тип карциномы.

Гистологически аденокистозный рак состоит из двойной клеточной популяции эпителиальных и миоэпителиально-базальных клеток, имеющих криброзный, тубулярный или солидный характер роста. Несмотря на трижды негативный фенотип, аденокистозный РМЖ, в отличие от неблагоприятных долгосрочных прогнозов карцином со сходной морфологией слюнной железы, представляет собой отдельную подгруппу с очень благоприятным прогнозом и уровнем местного рецидива 3–18 %, низкими показателями прогрессирования и низким уровнем смертности (7,1 %) [58, 59].

Независимо от анатомической локализации, характерным генетическим изменением аденокистозной карциномы является реаранжировка гена *MYB*, наиболее часто в форме фузии гена *MYB-NFIB*, что приводит к транслокации t(6;9)(q22–23;p23–24). Распространенность такого изменения варьируется от 23 до 100 % в аденокистозных карциномах МЖ [60, 61].

#### *Ацинарноклеточная карцинома МЖ*

Ацинарноклеточная карцинома МЖ — это карцинома, которая демонстрирует серозную дифференцировку и накопление внутрицитоплазматических PAS+ гранул, аналогичные ацинарноклеточной карциноме слюнных желез [62, 63]. Впервые описана в 1996 г. Roncaroli и соавт. [64], с тех пор в литературе упоминается около 68 случаев. Клиническая диагностика ацинарноклеточной карциномы затруднена. Sakuma и соавт. [65] сообщили о диагностике этого типа редкой карциномы по материалу тонкоигольной аспирационной цитологии, указав, что только присутствие грубых внутрицитоплазматических гранул является диагностическим критерием данной опухоли.

Подобно ацинарноклеточной карциноме слюнных желез, ацинарноклеточная карцинома МЖ демонстрирует разнообразную гистологическую картину от мелких желез (микрожелезистый рисунок) до солидных гнезд, иногда с комедоподобным некрозом (солидный рисунок). Различные рисунки строения могут быть обнаружены в разных областях даже в пределах одной и той же опухоли. Диагноз основывается на характерных цитологических характеристиках: наличие крупных полигональных клеток с обильной прозрачной или амфотропной цитоплазмой, содержащей грубые гранулы. Гранулы лучше визуализируются с помощью PAS после обработки диастазой.

Иммуногистохимически выявляют признаки серозной дифференцировки. Ацинарноклеточная карцинома положительна с амилазой, лизоцимом и альфа-1-антихимотрипсином. Кроме того, клетки ацинарноклеточной карциномы иммунореактивны с S-100, EMA и иногда с GCDFP-15 и низкомолекулярными цитокератинами. PЭ, PП и HER2 не выявляются [66]. Ультраструктурные исследования показывают, что клетки опухоли имеют внутрицитоплазматические электронно-плотные гранулы различного размера с выраженной шероховатой эндоплазматической сетью [67, 68].

Несмотря на концептуальные различия, микрожелезистый аденоз/атипичный микрожелезистый аденоз и ацинарноклеточная карцинома демонстрируют гистологическое и иммуногистохимическое сходство. Морфологически оба типа образований обычно характеризуются инфильтративным разрастанием мелких желез, выстланных кубоидальными или уплощенными клетками, лишенными миоэпителиального клеточного слоя без цитологических признаков атипичности, однако ацинарноклеточная карцинома может демонстрировать другой рисунок строения, например гипернефроидный с прозрачными, светлыми клетками [69], и иметь внутриопухолевую гетерогенность с высокодифференцированными тубулярными и менее дифференцированными солидными областями [6]. Иммунофенотипически микрожелезистый аденоз/атипичный микрожелезистый аденоз и ацинарноклеточная карцинома характеризуются выраженной экспрессией белка S100 (прил. — рис. 3) [70–74], и большинство из них имеют трижды негативный иммунофенотип [66, 69, 72].

Дифференциальная диагностика микрожелезистого аденоза/атипичного микрожелезистого аденоза и ацинарноклеточной карциномы может быть затруднена и часто основана на выявлении диффузной серозной дифференцировки в ацинарноклеточной карциноме, которая определяется наличием внутрицитоплазматических PAS+

гранул или экспрессии маркеров ацинарной дифференциации, таких как лизоцим и амилаза.

Ацинарноклеточная карцинома МЖ по сравнению с инвазивным протоковым раком встречается у более молодых женщин: медиана возраста — 47 лет. Чаще всего это местнораспространенный процесс без поражения лимфоузлов, однако при выявлении метастатического процесса поведение опухоли схоже с классическим течением трижды негативного РМЖ, прогноз становится неблагоприятным. Чаще всего определяемыми локализациями для метастазов являются легкие, кости, печень; головной мозг поражается значительно реже, чем при трижды негативном РМЖ. Опухолевый процесс — чаще вялотекущий с низкой пролиферативной активностью клеток. Лечение проводится в соответствии с рекомендациями для конкретного биологического типа/подтипа опухоли [75].

### Заключение

Рак молочной железы представляет собой совокупность заболеваний, включая множество редких типов и подтипов с уникальной гистологией и клиническими особенностями. Биологические характеристики редких типов РМЖ могут не соответствовать клиническому течению и прогнозу. Подход к некоторым из них уже установлен (например, РЭ (+) тубулярные и муцинозные опухоли). В других случаях он аналогичен способам, применяемым к более распространенным типам (например, апокринные карциномы лечатся как другие трижды негативные карциномы). Однако для многих из них (микропапиллярные карциномы) нет четких клинических рекомендаций, и они лечатся по аналогии с более распространенными типами рака.

Несмотря на отсутствие четких клинических рекомендаций по лечению специфических типов РМЖ, при его планировании в большинстве случаев необходимо учитывать стадию, иммуногистохимические характеристики и гистотип опухоли.

Выбор алгоритма при ряде редких форм РМЖ зависит в большей степени от типа опухоли и ее молекулярного профиля, а не от иммуногистохимических параметров.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Написание статьи не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

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.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2): 93–99.-DOI: 10.3322/caac.21388.
2. World Health Organization. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC. 2019; 356.-DOI: 10.1007/978-3-319-78121-4.
3. Weigelt B., Geyer F.C., Reis-Filho J.S. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol.* 2010; 4(3): 192–208.-DOI: 10.1016/j.molonc.2010.03.004
4. Мартынова Г.В., Высоцкая И.В., Летагин В.П., et al. Особенности клинической картины и биологических характеристик редких форм рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2008; (3): 14–19.-DOI: 10.17650/1994-4098-2008-0-3-14-19. [Martynova G.V., Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., et al. Clinical features and biological characteristics of rare forms of breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2008; (3): 14–19.-DOI: 10.17650/1994-4098-2008-0-3-14-19 (In Rus)].
5. Высоцкая И.В., Мартынова Г.В., Летагин В.П., et al. Клинико-морфологические особенности и прогноз при редких формах рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2010; (1): 29–36.-DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-1-29-36. [Vysotskaya I.V., Martynova G.V., Letyagin V.P., et al. Clinical and morphological features and prognosis in rare forms of breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2010; (1): 29–36.-DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-1-29-36 (In Rus)].
6. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Baehner F., et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1): 99–104.-DOI: 10.1200/JCO.2009.21.3977.
7. Оксачук Е.А., Меских Е.В., Фролов И.М. Редкие формы рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015; 4(1): 30–36. [Oksanchuk E.A., Mesikh E.V., Frolov I.M. Rare forms of breast cancer. *Journal of Oncology named after P.A. Hertsen = Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2015; 4(1): 30–36 (In Rus)].
8. Jenkins S., Kachur M.E., Rechache K., et al. Rare breast cancer subtypes. *Curr Oncol Rep.* 2021; 23(5): 54.-DOI: 10.1007/s11912-021-01048-4.
9. Nascimento R.C., Otoni K.M. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology.* 2020; 30: 1-8.-DOI: 10.29289/259453942020200024.
10. Di Saverio S., Gutierrez J., Avisar E. A retrospective review with long-term follow-up of 11,400 cases of pure mucinous

- breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 111(3): 541–547.-DOI: 10.1007/s10549-007-9809-z.
11. Демьяшкин Г.А., Пастухова Д.А., Сердюк И.А., Сидорин А.В. Муцинозная карцинома молочной железы: иммунофенотипическая характеристика. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2017; 7(2): 40–45. [Demyashkin G.A., Pastukhova D.A., Serdyuk I.A., Sidorin A.V. Mucinous breast carcinoma: immunophenotypic characteristics. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine = Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny.* 2017; 7(2): 40–45 (In Rus)].
12. Ranade A., Batra R., Sandhu G., et al. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. *J Clin Pathol.* 2010; 63(12): 1043–7.-DOI: 10.1136/jcp.2010.082495.
13. Memis A., Ozdemir N., Parildar M., et al. Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation. *European Journal of Radiology.* 2000; 35(1): 39–43.-DOI: 10.1016/s0720-048x(99)00124-2.
14. Kim H.S., Lee J.U., Yoo T.K., et al. Omission of chemotherapy for hormone receptor-positive, small, node-negative mucinous breast carcinoma. *J Breast Cancer.* 2019; 22(4): 599–612.-DOI: 10.4048/jbc.2019.22.e46.
15. Limaïem F., Mlika M. Tubular Breast Carcinoma. 2023. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025.
16. Brandt S., Young G., Hoda S. The “Rosen Triad”: Tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions. *Advances in Anatomic Pathology.* 2008; 15: 140–146.
17. Sullivan T., Raad R.A., Goldberg S., et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2005; 93(3): 199–205.-DOI: 10.1007/s10549-005-5089-7.
18. Lagios M.D., Rose M.R., Margolin F.R. Tubular carcinoma of the breast: association with multicentricity, bilaterality, and family history of mammary carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology.* 1980; 73(1): 25–30.-DOI: 10.1093/ajcp/73.1.25.
19. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Baehner F., et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1): 99–104.-DOI: 10.1200/JCO.2009.21.3977.
20. Wells C.A., Ferguson D.J. Ultrastructural and immunocytochemical study of a case of invasive cribriform breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology.* 1988; 41(1): 17–20.-DOI: 10.1136/jcp.41.1.17.
21. Munzone E., Giobbie-Hurder A., Gusterson B.A., et al. Outcomes of special histotypes of breast cancer treated in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol.* 2015; 26(12): 2442–2449.-DOI: 10.1093/annonc/mdv391.
22. Colleoni M., Russo L., Dellapasqua S. Adjuvant therapies for special types of breast cancer. *Breast.* 2011; 20 Suppl 3: 153–7.-DOI: 10.1016/S0960-9776(11)70315-0.
23. McDivitt R.W., et al. Tumors of the breast, by Robert W. McDivitt, Fred W. Stewart, and John W. Berg. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1968.
24. Huang K., Appiah L., Mishra A., et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of invasive papillary carcinoma of the breast. *Journal of Surgical Research.* 2021; 261: 105–112.-DOI: 10.1016/j.jss.2020.12.026.
25. Geschickter C.F., Copeland M.M. Diseases of the breast: diagnosis, pathology, and treatment. Philadelphia: Lippincott. 1945.
26. Foote F.W., Stewart F.W. A histologic classification of carcinoma of the breast. *Surgery.* 1946; 19(1).
27. Moore O.S., Foote F.W. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer.* 1949; 2(4).
28. Park I., Kim J., Kim M., et al. Comparison of the characteristics of medullary breast carcinoma and invasive ductal carcinoma. *J Breast Cancer.* 2013; 16(4): 417–25.-DOI: 10.4048/jbc.2013.16.4.417.
29. Mills M.N., Yang G.Q., Oliver D.E., et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: a National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer.* 2018; 98: 48–58.-DOI: 10.1016/j.ejca.2018.04.011.
30. Vincent-Salomon A., Gruel N., Lucchesi C., et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res.* 2007; 9(2): R24.-DOI: 10.1186/bcr1666.
31. Surabhi D.M., Wilson J.C., Singh M., Green L. Recognizing invasive breast carcinoma of no special type with medullary pattern. *Radiol Case Rep.* 2023; 18(5): 1788–1792.-DOI: 10.1016/j.radcr.2023.01.052.
32. Huober J., Gelber S., Goldhirsch A., et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Annals of Oncology.* 2012; 23(11): 2843–2851.-DOI: 10.1093/annonc/mds105.
33. Meyer J.E., Amin E., Lindfors K.K., et al. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989; 170(1 Pt 1): 79–82.-DOI: 10.1148/radiology.170.1.2642350.
34. Stratton M.R. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet.* 1997; 349(9064): 1505–1510.
35. Eichhorn J.H. Medullary carcinoma, provocative now as then. *Semin Diagn Pathol.* 2004; 21(1): 65–73.-DOI: 10.1053/j.semdp.2003.10.005.
36. Tremblay G. Histochemical studies of oxidative enzymes in apocrine-like cells of the breast and in axillary apocrine glands. *Journal of Investigative Dermatology.* 1968; 50(3).
37. Dellapasqua S., Maisonneuve P., Viale G., et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome of apocrine breast cancer // Clinical Breast Cancer. 2013;13(2):95-102. DOI: 10.1016/j.clbc.2012.11.004.
38. Shirian F., Kheradmand P., Ranjbari N., et al. Immunoeexpression of the GCDPF-15 Marker in Different Grades of Breast Carcinoma. *Iran J Pathol.* 2023; 18(1): 75–81.-DOI: 10.30699/ijp.2023.558196.2945.
39. Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 608: 1–22.-DOI: 10.1007/978-0-387-74039-3\_1.
40. Banneau G., Guedj M., MacGrogan G., et al. Molecular apocrine differentiation is a common feature of breast cancer in patients with germline PTEN mutations. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(4): R63.-DOI: 10.1186/bcr2626.
41. Sun X., Zuo K., Yao Q., et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features and comprehensive genomic profiling of 18 pure triple-negative apocrine carcinomas. *Mod Pathol.* 2020; 33(12): 2473–2482.-DOI: 10.1038/s41379-020-0589-x.
42. Hu T., Liu Y., Wu J., et al. Triple-negative apocrine breast carcinoma has better prognosis despite poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(6): 1607.-DOI: 10.3390/jcm11061607.
43. Romanucci G., Mercogliano S., Carucci E., et al. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast: a review with focus on imaging and management. *Acta Radiol Open.* 2021; 10(4): 20584601211013501.-DOI: 10.1177/20584601211013501.
44. González-Martínez S., Pérez-Mies B., Carretero-Barrio I., et al. Molecular features of metaplastic breast carcinoma: an in-

- frequent subtype of triple negative breast carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(7): 1832.-DOI: 10.3390/cancers12071832.
45. Rakha E.A., Tan P.H., Naik R., et al. Breast lesions of uncertain malignant nature and limited metastatic potential: proposals to improve their recognition and clinical management. *Histopathology*. 2016; 68(1): 45–56.-DOI: 10.1111/his.12861.
  46. Bataillon G., Fuhrmann L., Girard E., et al. High rate of PIK3CA mutations but no TP53 mutations in low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. *Histopathology*. 2018; 73(2): 273–283.-DOI: 10.1111/his.13514.
  47. Tamminen A., Boström P. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast: a single-center retrospective study and a systematic literature review. *Cancers*. 2024; 16(24): 4246.-DOI: 10.3390/cancers16244246.
  48. Hoda R.S., Brogi E., Pareja F., et al. Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasizing distant metastatic potential. *Histopathology*. 2019; 75(2): 213–224.-DOI: 10.1111/his.13879.
  49. Horowitz D.P., Sharma C.S., Connolly E., et al. Secretory carcinoma of the breast: results from the survival, epidemiology and end results database. *Breast*. 2012; 21(3): 350–353.-DOI: 10.1016/j.breast.2012.02.013.
  50. Li D., Xiao X., Yang W., et al. Secretory breast carcinoma: a clinicopathological and immunophenotypic study of 15 cases with a review of the literature. *Mod Pathol*. 2012; 25(4): 567–575.-DOI: 10.1038/modpathol.2011.190.
  51. Jacob J.D., Hodge C., Franko J., et al. Rare breast cancer: 246 invasive secretory carcinomas from the National Cancer Database. *J Surg Oncol*. 2016; 113(7): 721–725.-DOI: 10.1002/jso.24241.
  52. Pareja F., Ferrando L., Lee S.S.K., Beca F., et al. The genomic landscape of metastatic histologic special types of invasive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2020; 6: 53.-DOI: 10.1038/s41523-020-00195-4.
  53. Roviello G., D'Angelo A., Sciortino M., et al. TRK fusion positive cancers: from first clinical data of a TRK inhibitor to future directions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 152: 103011.-DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103011.
  54. Li L., Wu N., Li F., et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of 44 patients with pure secretory breast carcinoma. *Cancer Biol Med*. 2019; 16(1): 139–146.-DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0035.
  55. Nassira K., Haloui A., Bekhakh C., et al. Secretory breast carcinoma: a rare breast cancer with an excellent behavior. *Cureus*. 2024; 16(11): e73312.-DOI: 10.7759/cureus.73312.
  56. Dietrich M., Velez M. Larotrectinib in NTRK3 fusion-positive metastatic secretory carcinoma of the breast: A case study. *Curr Prob Cancer Case Rep*. 2025; 17: 100334.-DOI: 10.1016/j.cpcr.2024.100334.
  57. Santamaría G., Velasco M., Zanón G., et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: mammographic appearance and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 171(6): 1679–1683.-DOI: 10.2214/ajr.171.6.9843312.
  58. Marchiò C., Weigelt B., Reis-Filho J.S. Adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands (or 'The strange case of Dr Jekyll and Mr Hyde' of exocrine gland carcinomas). *J Clin Pathol*. 2010; 63(3): 220–228.-DOI: 10.1136/jcp.2009.073908.
  59. Weigelt B., Horlings H.M., Kreike B., et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008; 216(2): 141–150.-DOI: 10.1002/path.2407.
  60. Martelotto L.G., De Filippo M.R., Ng C.K., et al. Genomic landscape of adenoid cystic carcinoma of the breast. *J Pathol*. 2015; 237(2): 179–189.-DOI: 10.1002/path.4573.
  61. Gonda T.J., Ramsay R.G. Adenoid cystic carcinoma can be driven by MYB or MYBL1 rearrangements: new insights into MYB and tumor biology. *Cancer Discov*. 2016; 6(2): 125–127.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1470.
  62. Tavassoli F.A., Eusebi V. Tumors of the mammary gland. Washington, D.C: American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology. 2009; XV: 418(ill).
  63. Fausto-Sterling M., et al. (ed.) WHO classification of tumours of the breast, 4th ed. Lyon: IARC Press. 2012.
  64. Roncaroli F., Lamovec J., Zidar A., et al. Acinic cell-like carcinoma of the breast. *Virchows Arch*. 1996; 429(1): 69–74.-DOI: 10.1007/BF00196823.
  65. Sakuma T., Mimura A., Tanigawa N., et al. Fine needle aspiration cytology of acinic cell carcinoma of the breast. *Cytopathology*. 2013; 24(6): 403–405.-DOI: 10.1111/j.1365-2303.2012.00996.x.
  66. Conlon N., Sadri N., Corben A.D., et al. Acinic cell carcinoma of breast: morphologic and immunohistochemical review of a rare breast cancer subtype. *Hum Pathol*. 2016; 51: 16–24.-DOI: 10.1016/j.humpath.2015.12.014.
  67. Damiani S., Pasquinelli G., Lamovec J., et al. Acinic cell carcinoma of the breast: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch*. 2000; 437(1): 74–81.-DOI: 10.1007/s00428-000-0206.
  68. Chang E.D., Lee E.J., Lee A.W., et al. Primary acinic cell carcinoma of the breast: a case report with an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Breast Cancer*. 2011; 14(2): 160–164.-DOI: 10.4048/jbc.2011.14.2.160.
  69. Guerini-Rocco E., Hodi Z., Piscuoglio S., et al. The repertoire of somatic genetic alterations of acinic cell carcinomas of the breast: an exploratory, hypothesis-generating study. *J Pathol*. 2015; 237(2): 166–178.-DOI: 10.1002/path.456670.
  70. Khalifeh I.M., Albarracín C., Diaz L.K., et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(4): 544–552.-DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815a87e2.
  71. Koenig C., Dadmanesh F., Bratthauer G.L., et al. Carcinoma arising in microglandular adenosis: an immunohistochemical analysis of 20 intraepithelial and invasive neoplasms. *Int J Surg Pathol*. 2000; 8(4): 303–315.-DOI: 10.1177/106689690000800409.
  72. Geyer F.C., Kushner Y.B., Lambros M.B., et al. Microglandular adenosis or microglandular adenoma? A molecular genetic analysis of a case associated with atypia and invasive carcinoma. *Histopathology*. 2009; 55(6): 732–743.-DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03432.x.
  73. Guerini-Rocco E., Piscuoglio S., Ng C.K.Y., et al. Microglandular adenosis associated with triple-negative breast cancer is a neoplastic lesion of triple-negative phenotype harbouring TP53 somatic mutations. *J Pathol*. 2016; 238(5): 677–688.-DOI: 10.1002/path.4691.
  74. Peintinger F., Leibl S., Reitsamer R., et al. Primary acinic cell carcinoma of the breast: a case report with long-term follow-up and review of the literature. *Histopathology*. 2004; 45(6): 645–648.-DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01957.x.
  75. Ajkunic A., Skenderi F., Shaker N., et al. Acinic cell carcinoma of the breast: A comprehensive review. *Breast*. 2022; 66: 208–216.-DOI: 10.1016/j.breast.2022.10.012.

Поступила в редакцию / Received / 03.05.2025  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.06.2025  
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

**Сведения об авторах / Author's information / ORCID**

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.

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

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>; SPIN-code: 7831-3845.

Надежда Сергеевна Михаськова / Nadezhda S. Mikhaskova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7635-2502>.

Мария Сергеевна Кобышева / Maria S. Kobysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0317-5004>.

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





© А.Г. Кудайбергенова<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>, О.И. Понасенко<sup>1</sup>,  
 Н.С. Михаськова<sup>1</sup>, М.С. Кобышева<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,2</sup>

## Особые гистологические типы рака молочной железы. Неблагоприятный прогноз

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

<sup>2</sup>Федеральное 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

© Asel G. Kudaibergenova<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Semiglazova<sup>1</sup>, Olga I. Ponasenko<sup>1</sup>, Nadezhda S. Mikhaskova<sup>1</sup>, Maria S. Kobysheva<sup>1</sup>, Vladislav V. Semiglazov<sup>1,2</sup>

## Special Histological Types of Breast Cancer. Unfavorable Prognosis

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

Данная статья является продолжением публикации, посвященной особым типам рака молочной железы (РМЖ), история изучения которого насчитывает тысячелетия. Современная онкология рассматривает РМЖ как гетерогенную группу заболеваний, различающихся по морфологии, молекулярным подтипам и клиническому течению. Благодаря развитию диагностики и персонализированной терапии, смертность от РМЖ существенно ниже, чем при других агрессивных опухолях, таких как рак поджелудочной железы или печени.

Во второй части публикации речь пойдет о редких и особых гистологических типах РМЖ с неблагоприятным и неясным прогнозом. Классификация этих форм основывается не только на морфологических, но и на иммуногистохимических, молекулярных и прогностических характеристиках, что отражает современный клинический подход.

В исследовании, проведенном на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, частота особых типов РМЖ (без учета дольковых карцином) составила 8,12 % всех случаев, а наиболее часто встречались муцинозный и папиллярный типы, которые чаще характеризуются благоприятным прогнозом. Вместе с тем такие формы, как метapластический, нейроэндокринный и микропапиллярный рак ассоциированы с худшими исходами и составляют около трети всех особых форм.

Данные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) сопоставимы с результатами анализа, представленного Научно-исследовательской онкологической клиникой при университетской клинике Анкары (Ankara Oncology Training and Research Hospital of the University of Health Sciences), что подтверждает универсальность выявленных закономерностей. Особые типы с благоприятным прогнозом, но трижды негативным фенотипом (например, аденокистозный, ацинарно-клеточный, секреторный рак) требуют дальнейшего изучения из-за их редкости и потенциальной клинической значимости.

В заключении подчеркивается, что клиническое поведение особых форм РМЖ не всегда соответствует их биологическим особенностям, что затрудняет прогнозирование. Выбор терапии должен базироваться на комплексной

This article continues the discussion on special types of breast cancer (BC), a disease whose history spans millennia. Modern oncology recognizes BC as a heterogeneous group of diseases with distinct morphological features, molecular subtypes, and clinical behavior. Advances in diagnostics and personalized therapy have significantly reduced BC mortality compared to more aggressive malignancies, such as pancreatic or liver cancer.

The second part of this publication focuses on rare and special histological subtypes of BC with unfavorable or uncertain prognosis. The classification of these forms is based not only on morphology but also on immunohistochemical, molecular, and prognostic characteristics, reflecting contemporary clinical approaches.

A study conducted at the N.N. Petrov NMRC of Oncology revealed that special types of BC (excluding lobular carcinomas) accounted for 8.12 % of all cases. The most frequent subtypes were mucinous and papillary carcinomas, which generally have a favorable prognosis. In contrast, more aggressive forms — such as metaplastic, neuroendocrine, and micropapillary carcinomas — were associated with worse outcomes and comprised about one-third of all special types.

The findings from the N.N. Petrov NMRC of Oncology (St. Petersburg) align with data from Ankara Oncology Training and Research Hospital (University of Health Sciences), confirming the universality of these patterns. Special types with a favorable prognosis but triple-negative phenotype (e.g., adenoid cystic, acinic cell, and secretory carcinomas) require further investigation due to their rarity and potential clinical significance.

In conclusion, the clinical behavior of special BC types does not always correlate with their biological features, complicating prognosis. Treatment strategies should be based on a comprehensive assessment of tumor morphology, immunohistochemical and molecular profiles, as well as clinical data. A personalized approach to managing these rare BC variants is crucial for improving patient outcomes.

оценке морфологических, иммуногистохимических и молекулярных характеристик опухоли, а также клинических данных. Персонализированный подход к лечению особых типов РМЖ становится ключевым фактором для улучшения исходов у данной категории пациентов

**Ключевые слова:** рак молочной железы; особые типы и подтипы рака молочной железы; плеоморфный дольковый рак молочной железы; воспалительный рак молочной железы; микропапиллярный рак молочной железы; нейроэндокринный рак молочной железы; метастатический рак молочной железы

**Для цитирования:** Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Михаськова Н.С., Кобышева М.С., Семиглазов В.В. Особые гистологические типы рака молочной железы. Неблагоприятный прогноз. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 671-685.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2408

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

**Keywords:** breast cancer; special types and subtypes of breast cancer; pleomorphic lobular breast cancer; inflammatory breast cancer; micropapillary breast cancer; neuroendocrine breast cancer; metastatic breast cancer

**For Citation:** Asel G. Kudaibergenova, Tatiana Yu. Semiglazova, Olga I. Ponasenko, Nadezhda S. Mikhaskova, Maria S. Kobysheva, Vladislav V. Semiglazov. Special histological types of breast cancer. Unfavorable prognosis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 671-685.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2408

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным образованием у женщин в мире. Самые ранние документированные свидетельства восходят к эпохе древнейших цивилизаций Египта и Месопотамии. Еще в античные времена Гиппократ, основываясь на гуморальной теории, выступал против хирургического вмешательства, полагая, что сама операция опаснее болезни. Позже Гален, также придерживаясь гуморальных представлений, сделал важное наблюдение: хотя рак может возникать в любом органе, молочные железы поражаются чаще, особенно у женщин в менопаузе. Со временем появилась лимфатическая теория Декарта, которая предложила новый взгляд на механизм развития опухолей. Современная же онкология оперирует понятием молекулярных подтипов рака молочной железы и использует точечные мишени для подбора терапии, что позволяет сделать лечение максимально персонализированным. Благодаря современным подходам к диагностике и терапии соотношение числа умерших от данного заболевания к впервые выявленным случаям составляет около 0,31, что гораздо благоприятнее по сравнению с раком поджелудочной железы или печени (0,98 и 0,95 соответственно) [1].

РМЖ гетерогенен по своей природе как на эпидемиологическом уровне, так и по своему гистологическому строению, и вторая часть нашей публикации посвящена особым типам РМЖ с неблагоприятным и неясным прогнозом.

## Особые формы рака молочной железы с неблагоприятным и неясным прогнозом

Следует подчеркнуть, что разделение особых гистологических типов исходя не только из собственно морфологического строения, но и из иммуногистохимических характеристик, прогностических данных и направлений терапии,

не является классическим подходом, который регламентирован в последнем издании ВОЗ 2019 [2]. Общий принцип заимствован из публикации Jenkins и соавт. [3], где авторы переработали имеющиеся литературные данные и предложили вариант, удобный для понимания прежде всего клиницистами. На рис. 1 представлено морфологическое разнообразие особых форм; дополнительные характеристики к каждой — в приложении к статье.

### Плеоморфная дольковая карцинома

Плеоморфная дольковая карцинома (ПДК) (рис. 1, и; онлайн-приложение<sup>1</sup> — рис. 2–8) является особым подтипом инвазивной дольковой карциномы (ИДК). ПДК — это редкая опухоль, составляет 10–15 % случаев ИДК и всего 1 % всех диагностированных карцином молочной железы [4]. Гистологическая картина соответствует классической ИДК: определяются разрозненные скопления опухолевых клеток с характерными цитологическими особенностями — выраженной цитоплазматической вакуолизацией за счет муциновых включений и увеличенным объемом цитоплазмы. Опухоль полностью или частично представлена клетками с относительно обильной эозинофильной цитоплазмой, которые крупнее клеток классической дольковой карциномы. Ядро в некоторых случаях гиперхромное и эксцентричное с выраженным ядрышком, что создает впечатление плазмацитоидного вида. Эти клетки в разное время в специальной литературе называли по-разному: миоидные, гистиоцитойдные, в настоящее время более употребительным в их отношении является термин «плеоморфные», они составляют основную массу опухолевых клеток ПДК [5]. Помимо этого, ПДК характеризуется наличием выраженных признаков цитологической атипичности, таких как высокая митотическая активность, гиперхроматизация, неровность ядерной мембраны и наличие выраженных ядрышек [6].

<sup>1</sup> Рисунки 2–45 даны в онлайн-приложении.

Таблица 1. Особые типы рака молочной железы с неблагоприятным прогнозом

Параметр	Гистологический тип рака молочной железы				
	Плеоморфный дольковый	Воспалительный (клинический тип)	Метапластический	Нейроэндокринный	Микропапиллярный
Частота	< 1 %	2 %	3,6–0,2 %	< 1 %	0,9–2 %
Возраст/менопаузальный статус	Постменопауза	Любой возраст	Постменопауза	60–70 лет	52 года
Молекулярные характеристики	Мутация <i>TP53</i> (10 45 %) Экспрессия GCDFP BRCA2-мутация (40 %)	Мутация <i>TP53</i>	<i>TP53/PIK3CA/PTEN</i> мутации, активация пути WNT/ $\beta$ -катенин	<i>PIK3CA</i> -мутация, GATA3 (+), CK7 (+) (нейроэндокринная опухоль) TP53 (+), ARID1A (+) (нейроэндокринная карцинома)	Мутации <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> <i>MAP2K4</i> , <i>GATA3</i>
РЭ/РП (+)	80 %	50 %	—	Часто	До 70 %
РЭ/ РП (-)	20 % (чаще чем при классическом ИДР)	50 %	Часто	—	—
HER2 (+)	> 30 %	50 %	Редко	Редко	30–50 %
N+	40 %	Часто	Редко	Редко; 59 % при high grade	70–85 %
M+	Чаще, чем при ИДР	Часто (30 % первично метастатические формы)	> 10 %	Редко (кроме мелкоклоточного варианта)	Часто (желудок, поджелудочная железа, желчный пузырь, толстая кишка, щитовидная железа, легкие)
Пятилетняя БСВ	При T3-4 или N+OB 64 % (при ИДР 85 %)	30–70 %	54–69 %	—	83–89 %

БСВ — бессобытийная выживаемость, ИДР — инвазивный дольковый рак, OB — общая выживаемость, РП — рецептор прогестерона, РЭ — рецептор эстрогена.

Table 1. Special forms of breast cancer with poor prognosis

Parameter	Histological type of breast cancer				
	Pleomorphic lobular	Inflammatory (clinical type)	Metaplastic	Neuroendocrine	Micropapillary
Frequency	< 1 %	2 %	3.6–0.2 %	< 1 %	0.9–2 %
Age/menopausal status	Postmenopause	Any age	Postmenopause	60–70 years	52 years
Molecular characteristics	<i>TP53</i> mutation (10 45 %) GCDFP expression BRCA2 mutation (40 %)	<i>TP53</i> mutation	<i>TP53/PIK3CA/PTEN</i> mutations, activation of the WNT/ $\beta$ -catenin pathway	<i>PIK3CA</i> mutation, GATA3 (+), CK7 (+) (neuroendocrine tumor) TP53 (+), ARID1A (+) (neuroendocrine carcinoma)	Mutations <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> <i>MAP2K4</i> , <i>GATA3</i>
ER/PR (+)	80 %	50 %	—	Often	Up to 70 %
ER/ PR (-)	20 % (more often than with classical ILC)	50 %	Often	—	—
HER2 (+)	> 30 %	50 %	Rarely	Rarely	30–50 %
N+	40 %	Often	Rarely	Rarely; 59 % — high grade	70–85 %
M+	More often than with ILC	Often (30 % primary metastatic forms)	>10 %	Rarely (except for the small cell variant)	Often (stomach, pancreas, gallbladder, colon, thyroid, lungs)
5 year EFS	T3-4 or N+ OS 64 % (ILC — 85 %)	30–70 %	54–69 %	—	83–89 %

EFS — event-free survival, ER — estrogen receptor, ILC — invasive lobular cancer, OS — overall survival, PR — progesterone receptor.

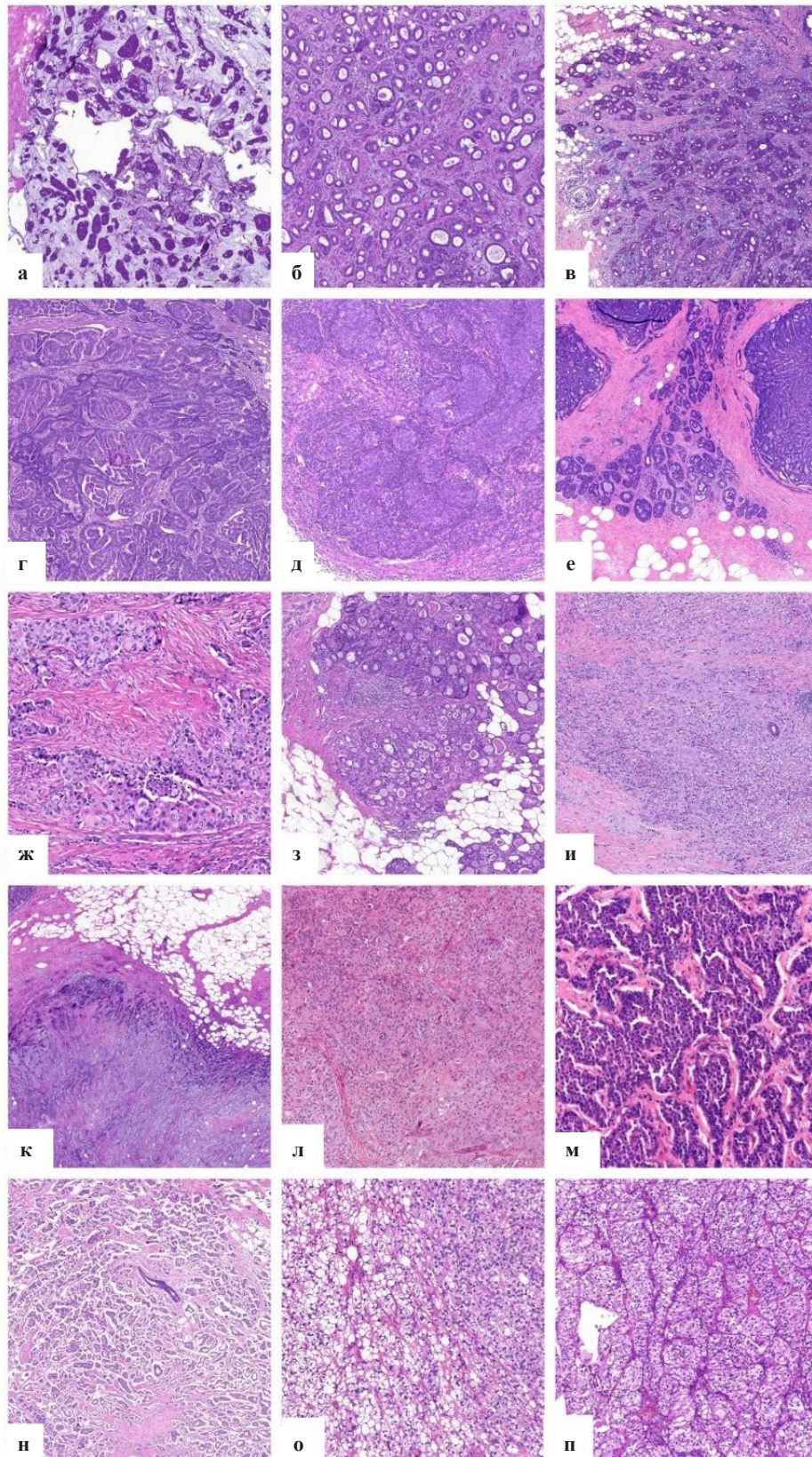


Рис. 1. а. Слизистый рак; б. Тубулярный рак; в. Инвазивный кривозный рак; г. Инвазивный папиллярный рак; д. Медуллярный рак; е. Аденокистозный рак; ж. Апокриновый рак; з. Секреторный рак; и. Плеоморфный дольковый рак; к. Метастатический рак (матрикс-продуцирующая карцинома); л. Метастатический рак с плоскоклеточной дифференцировкой; м. Нейроэндокринный рак; н. Микропапиллярный рак; о. Сальная карцинома; п. Богатая гликогеном карцинома со светлыми клетками

Fig. 1. а. Mucinous carcinoma; б. Tubular carcinoma; в. Invasive cribriform carcinoma; г. Invasive papillary carcinoma; д. Medullary carcinoma; е. Adenoid cystic carcinoma; ж. Apocrine carcinoma; з. Secretory carcinoma; и. Pleomorphic lobular carcinoma; к. Metaplastic carcinoma (matrix-producing carcinoma); л. Metaplastic carcinoma with squamous differentiation; м. Neuroendocrine carcinoma; н. Micropapillary carcinoma; о. Sebaceous carcinoma; п. Glycogen-rich clear cell carcinoma

В исследовании Weigelt и соавт. проведен анализ профилирования экспрессии генов в серии сопоставленных ИДК, ПДК и инвазивной протоковой карциномы. Было показано, что разница в экспрессии генов между ИДК и ПДК составила менее 0,1 %, тогда как между ИДК и инвазивной протоковой карциномой — 5,8 % [7].

В отличие от классической ИДК, преимущественно гормонозависимой, протоковый вариант опухоли демонстрирует существенно большее морфологическое разнообразие. Хотя в большинстве случаев при дольковом раке сохраняется положительная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, у многих пациентов при этом наблюдается повышенная экспрессия HER2-рецептора. Кроме того, встречается так называемый «гистиоцитозидный» вариант ПДК, который классифицируется как трижды негативный. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПДК, классифицируемые как гистиоцитозидные, являются вариантом дольковой карциномы с апокринной дифференцировкой [8].

В исследовании на основе материала из базы данных SEER, в котором было включено более 600 тыс. пациентов с диагнозом «рак молочной железы», у 0,03 % (182 случая) была диагностирована ПДК, у 11,6 % — ИДК, остальные случаи пришлось на инвазивную протоковую карциному [9]. Средний возраст постановки диагноза составил 65 для ПДК и существенно не отличался от других форм РМЖ. По сравнению с ИДК и инвазивной протоковой карциномой, ПДК характеризовалась более высокой степенью злокачественности и распространенности процесса. Также плеоморфные опухоли чаще были ЭР (–), чем все остальные новообразования молочной железы, не входящие в эту группу. Десятилетняя общая выживаемость для ПДК составила 60,9 %, что оказалось значительно меньше по сравнению с ИДК (65,4 %) и протоковой карциномой (69,9 %). Однако после поправки на стадию заболевания статистическая значимость была утрачена. Такие результаты могут быть связаны с первичным выявлением ПДК на более поздней стадии заболевания.

Из-за малой частоты встречаемости ПДК разработка подходов к лечению данных опухолей затруднена и ПДК лечится аналогично инвазивной протоковой карциномой в зависимости от рецепторного статуса и стадии заболевания. Как правило, частота полного патоморфологического ответа на неоадьювантную химиотерапию у пациентов ПДК несколько выше, чем при ИДК и протоковом раке [9]. С учетом большей степени пролиферативной активности опухолевых клеток, как правило, клиницисты придерживаются более агрессивного подхода к хирургическому и лекарственному лечению.

### *Воспалительная карцинома молочной железы*

В 1807 г. Ч. Белл сообщил, что «когда на коже над опухолью появляется фиолетовый цвет, это очень неблагоприятное начало» [10]. Это считается первым клиническим упоминанием воспалительной карциномы. Lee и Tannenbaum [11] предложили ныне используемый термин «воспалительная карцинома» в 1924 г.

Следует понимать, что воспалительный РМЖ — клинический диагноз, а не гистологический тип опухоли. Простое морфологическое обнаружение опухолевых эмболов в лимфатических каналах дермы без характерных клинически очевидных кожных проявлений не квалифицируется как воспалительная карцинома молочной железы.

Согласно консенсусу Международной группы экспертов по воспалительному РМЖ, для постановки данного диагноза должны быть соблюдены все критерии [12]:

- быстрое нарастание гиперемии, отека и/или симптома «апельсиновой корки» с или без четко пальпируемой массы в молочной железе;
- длительность наличия симптомов не более 6 мес.;
- эритема, затрагивающая не менее 1/3 молочной железы;
- верифицированная инвазивная карцинома молочной железы.

Важно помнить, что не любая карцинома молочной железы с большим локальным распространением является воспалительной. Внутрикожные метастазы, отек, изъязвления и втяжение соска без присутствия всех вышеперечисленных критериев не могут трактоваться как воспалительная клиническая форма.

В последнем издании AJCC [13] воспалительная карцинома молочной железы определяется как «клиническая и патологическая сущность, характеризующаяся эритемой и отеком, затрагивающими треть или более кожи молочной железы», и классифицируется как T4d.

Выделяют термин «вторичная воспалительная карцинома молочной железы». Он относится к метастатическим очагам с воспалительными признаками на коже у пациентов, большинство из которых не имели первичной воспалительной карциномы. Чаще всего она развивается на грудной стенке в месте предыдущей мастэктомии, а не в отдаленных участках кожи, чем и отличается от кожных метастазов [14]. Иногда вторичная воспалительная карцинома ограничивается облученной областью у пациентов, получивших послеоперационную лучевую терапию, или может возникать только за пределами облученного поля.

Воспалительные карциномы гетерогенны и могут проявляться любым подтипом рака молоч-

ной железы. Почти половина воспалительных карцином являются РЭ- и РП-позитивными и HER2-негативными [15].

Важно клинически уметь отличить другие заболевания молочных желез от воспалительной формы опухолевого процесса во избежание задержек в установке диагноза и начале лечения. Его клиническая картина может быть схожа с инфекционным маститом (лактационным и нелактационным), абсцессами, протоковой эктазией.

Воспалительная форма РМЖ отличается высокой агрессивностью и склонностью к ранним рецидивам. К прогностически неблагоприятным факторам относятся трижды негативный фенотип опухоли, поражение четырех и более лимфатических узлов, а также резистентность к неоадьювантной терапии. Несмотря на низкую распространенность воспалительных форм (около 2 % среди инвазивных опухолей), они становятся причиной 7 % смертности от РМЖ [16]. При воспалительном РМЖ двухлетняя выживаемость (84 %) ниже, чем при невоспалительной форме (91 %), а вероятность смерти от заболевания повышается на 43 % [17]. Имеющиеся сведения о факторах риска остаются скудными и противоречивыми.

Тактика лечения пациентов с воспалительным РМЖ в большей степени зависит от биологического подтипа опухоли и степени распространенности процесса. По мнению Международной группы экспертов по воспалительному РМЖ, органосохраняющая операция на молочной железе, кожносохраняющая или подкожная мастэктомия, выполнение биопсии сигнального лимфоузла строго не рекомендуются. Это не зависит от степени выраженности ответа на лекарственную терапию [12]. Также следует воздержаться от одномоментной реконструкции имплантом, поскольку повышен риск раннего местного рецидива. В случае технической невозможности выполнения полной резекции опухоли после неоадьювантной системной терапии в некоторых случаях возможно проведение предоперационной лучевой терапии.

#### *Метапластическая карцинома*

Среди злокачественных новообразований молочной железы термин «метапластическая карцинома» используется для обозначения особой группы опухолей, характеризующихся выраженными гистологическими изменениями с утратой типичной железистой дифференцировки. К характерным морфологическим вариантам относятся плоскоклеточная, веретеноклеточная, хондронидная и остеонидная дифференцировка. Данные гистопатологические изменения

отражают глубокие молекулярно-генетические преобразования в опухолевых клетках. В отличие от нормальных эпителиальных и миоэпителиальных элементов молочной железы, эти неоплазии приобретают совершенно иные фенотипические характеристики. Современные исследования связывают данный феномен с процессами дедифференцировки, происходящими в ходе эпителиально-мезенхимальной трансформации — фундаментального биологического механизма, обеспечивающего опухолевым клеткам способность к изменению своей гистологической принадлежности и биологического поведения.

Метапластические изменения при раке молочной железы (рис. 1, к, л; онлайн-приложение — рис. 9–19) демонстрируют значительную вариабельность — от единичных микроскопических участков в типичных карциномах до полной трансформации железистой ткани в метапластический фенотип. Следует отметить, что существующая статистика, вероятно, недооценивает истинную частоту таких изменений, так как минимальные очаги часто остаются незамеченными при стандартном исследовании. Особенно это касается веретеноклеточной и плоскоклеточной метаплазии, тогда как гетерологичные элементы (костная и хрящевая ткань) привлекают больше внимания патоморфологов.

Эпидемиологические данные демонстрируют значительные расхождения: согласно исследованию Fisher и соавт. [18], плоскоклеточная метаплазия встречается в 3,6 % инвазивных карцином, тогда как Kaufman и соавт. [19] зарегистрировали метаплазию лишь в 0,2 % случаев (26 из 12 045 наблюдений). Несмотря на такую вариабельность, большинство исследователей сходятся во мнении, что метапластические изменения преимущественно ассоциированы с низкодифференцированными протоковыми карциномами, хотя могут встречаться при других гистологических типах, включая инвазивную дольковую карциному и папиллярные новообразования.

Большинство (~ 90 %) метапластических карцином не экспрессируют РЭ и РП и являются HER2-негативными, и, таким образом, классифицируются как трижды негативные [20].

При геномном профилировании с помощью NGS самыми часто встречаемыми мутациями были мутации в генах *TP53* — 56 %, и *PIK3CA* — 23 %. Из 75 пациентов у одного наблюдалась мутация *AKT* и у одного — *PTEN* [21]. Примечателен факт, что при определении PD-L1 статуса опухоли иммуногистохимическим методом 46 % метапластических карцином показали экспрессию в 5 % опухолевых клеток и более, что достоверно больше, чем

при протоковом раке (9 % в трижды негативной подгруппе, по 6 % в РЭ (+) и HER2 (+) группах) [21].

Клинически метастатический рак характеризуется крупным размером первичной опухоли, большей частотой вовлечения лимфатических узлов по сравнению с протоковым раком [22]. Пациенты с метастатической карциномой в среднем старше при первичной диагностике, чем пациенты с инвазивной протоковой карциномой [20]. Большинство исследований показывают, что пятилетняя выживаемость без рецидива для ранних стадий метастатической карциномы составляет менее 50 %, тогда как для инвазивной протоковой карциномы и трижды негативной карциномы она обычно превышает 70 % [22]. Аденосквамозный РМЖ низкой степени злокачественности хоть и относится к группе метастатических карцином, но отличается благоприятным прогнозом и подробно освещен в первой части публикации.

Алгоритм лечения пациентов с метастатическим РМЖ соответствует рекомендациям по лечению протокового рака. В некоторых клинических случаях возможна деэскалация системной противоопухолевой терапии у таких пациентов с учетом относительной химиоустойчивости опухоли. Так, в исследовании, в которое были включены 18 пациенток с метастатической карциномой молочной железы, у 28 % наблюдалось прогрессирование процесса на фоне неoadъювантной химиотерапии вплоть до появления вторичного поражения. Полного патоморфологического ответа удалось достичь лишь двум пациенткам (11 %), что несколько ниже, чем у протокового рака по данным литературы [23].

Аналогично тактике лечения протокового рака, с учетом более высокой экспрессии PD-L1 в метастатических карциномах возможно назначение иммунотерапии. Помимо одобренного FDA в 2020 г. пембролизумаба в сочетании с химиотерапией, исследуется использование комбинированной иммунотерапии. В исследовании II фазы эффективности ниволумаба в комбинации с ипилимумабом было включено 17 пациентов с метастатическим РМЖ. 6 % (1 человек) достигло полного рентгенологического ответа, 12 % — частичного ответа, стабилизация более 6 мес. — у 18 % [24].

С учетом высокой мутационной нагрузки в опухолевых клетках, при исчерпанности линий стандартной терапии метастатического заболевания возможно определение потенциально таргетируемых мутаций, для которых вероятно назначение терапии с применением агностического подхода.

### *Первичные нейроэндокринные карциномы молочной железы*

Первичные нейроэндокринные карциномы (НЭК) молочной железы (рис. 1, м; онлайн-приложение — рис. 20–25) имеют низкую зарегистрированную распространенность, составляя менее 0,1 % от общего числа диагностированных карцином молочной железы [25, 26]. Это связано с редкостью диагноза, а также с эволюцией диагностических критериев. Данный тип был впервые выделен в классификации ВОЗ в 2003 г. В данную группу включались опухоли с нейроэндокринными маркерами в не менее чем 50 % опухолевых клетках. В 2012 г. название группы изменилось на «карциномы с нейроэндокринными признаками», а 50 %-ный порог был исключен. В 2019 г. классификация была уточнена, и нейроэндокринные неоплазмы, более 90 % клеток которых экспрессируют нейроэндокринные маркеры, были разделены на две группы: нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы. Обособленно стоят инвазивные неспецифицированные опухоли молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой, которые не демонстрируют гистологически нейроэндокринные признаки, а экспрессия маркеров недостаточна, чтобы включить новообразование в группу нейроэндокринных опухолей (менее 10 %). Новообразования, стоящие посреди этих двух групп (экспрессия нейроэндокринных маркеров в 10–90 % клеток) относятся к группе смешанных опухолей [2, 25, 27]. Нейроэндокринные опухоли, РМЖ с нейроэндокринной дифференцировкой и смешанные опухоли в данной публикации не рассматриваются.

Типичными нейроэндокринными признаками являются клетки с гиперхромными ядрами, повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и выраженной положительной реакцией на стандартные нейроэндокринные маркеры (синоптизин, хромогранин, нейронспецифическая енолаза, CD56). Около трети случаев данных новообразований являются положительными по РЭ и РП, HER2-положительный статус встречается относительно редко. При молекулярно-генетическом анализе нейроэндокринные карциномы примерно в равной пропорции относятся к люминальным подтипам А и В, что имеет значение для выбора терапевтической тактики [28].

Диагностика первичных нейроэндокринных опухолей молочной железы требует проведения дифференциального анализа с возможными метастазами опухоли из других органов. Для подтверждения маммарного происхождения новообразования необходимо учитывать несколько ключевых критериев: выявление сопутствующей карциномы *in situ*, наличие метастатического по-

ражения аксиллярных лимфоузлов, отсутствие в анамнезе нейроэндокринных опухолей другой локализации, а также положительную реакцию на специфические маркеры ткани молочной железы (GATA3, GCDP15, маммаглобин). Дополнительным подтверждением служит отрицательная реакция на органоспецифические маркеры других систем — TTF-1 (легкие), CDX-2 (желудочно-кишечный тракт) и PDX-1 (поджелудочная железа). Комплексная клиничко-рентгенологическая оценка играет важную роль в процессе постановки диагноза [25].

Нейроэндокринные карциномы молочной железы в большинстве случаев представляют собой единичные бессимптомные образования, выявляемые при клиническом обследовании. В отличие от аналогичных опухолей желудочно-кишечного тракта, лишь незначительная часть этих новообразований обладает гормональной активностью, способной вызывать проявления карциноидного синдрома.

Средний возраст пациентов с впервые выявленной нейроэндокринной карциномой молочной железы схож со средним возрастом выявления инвазивных протоковых карцином — около 60 лет. Нейроэндокринные карциномы являются более агрессивной опухолью с более высокой частотой выявления низкодифференцированных форм, большей частотой поражения регионарных лимфатических узлов и выявления отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. По сравнению с инвазивным неспецифицированным раком, нейроэндокринные карциномы характеризуются более короткой пятилетней общей выживаемостью (53,6 против 79,8 %), которая сохранялась в подгрупповом анализе с коррекцией на стадию заболевания [29].

Лечение нейроэндокринных неоплазм проводится в соответствии с рекомендациями по лечению протокового РМЖ. При первичном мелкоклеточном раке и низкодифференцированном варианте нейроэндокринной карциномы молочной железы в некоторых случаях схемы химиотерапии могут отличаться от стандартных и включать использование препаратов платины и этопозида по аналогии с нейроэндокринными карциномами легкого [30].

#### *Микропапиллярная карцинома*

По данным различных источников, распространенность микропапиллярной карциномы (рис. 1, н; онлайн-приложение — рис. 26–30) достигает до от 2 до 8 % [2, 31]. Такой значительный разброс в данных может быть связан с тем, что микропапиллярные структуры обнаруживаются почти в 25 % инвазивных протоковых карцином, но в большинстве случаев их объем недостаточен для соответствия критериям ВОЗ

(90 %), необходимым для диагностики чистой формы данного типа опухоли [2].

Микропапиллярная карцинома молочной железы обладает уникальными морфологическими особенностями: опухолевые клетки с зубчатыми контурами и эозинофильной цитоплазмой формируют характерные шелковицеобразные кластеры и псевдопапиллярные структуры, окруженные прозрачным фиброколлагеновым матриксом. При электронной микроскопии выявляются секреторные микроворсинки. Дифференциальная диагностика осложнена сходством с муцинозной и нейроэндокринной карциномами, имеющими общие геномные нарушения (увеличение числа копий 1q, 6p, 8q и 10q; потеря 16q, 11q и 13q) [32]. Ключевой диагностический признак микропапиллярной карциномы — уникальный рост «изнутри-наружу» с инверсией клеточной полярности, подтверждаемый периферическим окрашиванием MUC1/ЕМА без апикальной реактивности. Особенностью этой опухоли является выраженная склонность к лимфоваскулярной инвазии [33]. Чистая форма встречается лишь в 1–2 % случаев, но наличие любого количества микропапиллярных структур требует обязательного указания в патологическом заключении [34].

Микропапиллярная карцинома молочной железы преимущественно относится к гормонопозитивным подтипам (70–80 % случаев), тогда как HER2-позитивные и трижды негативные варианты встречаются реже (10–20 %). Особые сложности возникают при оценке HER2-статуса из-за инвертированного характера роста опухолевых клеток, что приводит к неполному мембранному окрашиванию. Согласно современным рекомендациям, интенсивное линейное окрашивание базолатеральной мембраны следует расценивать как HER2 3+, что позволяет избежать дополнительных дорогостоящих молекулярных тестов [35].

Микропапиллярная карцинома по своим клиническим признакам не отличается от инвазивного протокового рака молочной железы. При рентгенологических исследованиях данный тип новообразования обычно визуализируется в виде плотного узлового образования неправильной формы с неровными контурами, часто сопровождающегося микрокальцинатами [36]. Чаще всего диагноз устанавливается в возрасте от 48 лет до 61 года [35].

Прогностическая значимость микропапиллярного компонента при РМЖ остается дискуссионным вопросом в онкологии. Современные крупные исследования не выявили существенных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между пациентами с микропапиллярной и классической протоковой

карциномами после корректировки по основным клинико-патологическим параметрам. Благоприятными прогностическими факторами при инвазивной микропапиллярной карциноме считаются: проведение лучевой терапии, РЭ-позитивный статус опухоли, возраст моложе 65 лет и поражение менее четырех лимфоузлов. Некоторые более ранние исследования с меньшими выборками отмечали повышенную частоту лимфоузловых рецидивов при микропапиллярных карциномах, что, однако, не всегда трансформировалось в различия по общей выживаемости [37].

В настоящее время не разработано специализированных протоколов терапии для данного гистологического варианта, в связи с чем применяются те же подходы, что и при лечении инвазивного протокового рака.

### Особые формы рака молочной железы с неясным прогнозом

#### *Богатая липидами карцинома*

Богатая липидами карцинома представляет собой редкую разновидность РМЖ (менее 1 % случаев инвазивных опухолей молочной железы), отличающуюся наличием крупных опухолевых клеток с выраженным внутриклеточным липидогенезом, что придает цитоплазме характерный вакуолизированный или пенистый вид. Впервые данная патология была идентифицирована Aboumrad и соавт. в 1963 г. под названием «липид-секретирующая карцинома» [38].

Последующие исследования показали, что фактическая распространенность этого типа опухолей оказалась ниже первоначально заявленных 1 %. Однако наличие факта секреции липидов опухолевыми клетками так и не было доказано. Ramos и Taylor [39] предложили более нейтральный термин «липид-содержащая карцинома». Они выявили лишь 13 случаев при анализе 900 материалов, причем только в четырех из них наличие липидов было подтверждено в нативных препаратах. В остальных случаях диагноз основывался исключительно на гистологических особенностях. С тех пор в литературе описано не более 100 подобных случаев, что подтверждает редкость данной патологии.

Богатый липидами подтип инвазивной протоковой карциномы морфологически напоминает богатый гликогеном вариант благодаря наличию клеток со светлой цитоплазмой. Однако ключевое отличие заключается в природе цитоплазматических включений: в первом случае они представлены липидами, выявляемыми при окрашивании суданом черным/красным, тогда как во втором — гликогеном, определяемым ШИК-реакцией. Согласно критериям ВОЗ, диагноз липид-богатой карциномы устанавливается

только при обнаружении нейтральных липидов в цитоплазме  $\geq 90$  % опухолевых клеток [2].

В дифференциальный диагноз входят богатая гликогеном карцинома, апокринная, сальная и секреторная карцинома молочной железы, а также метастазы светлоклеточных карцином.

В 2023 г. Zhang и соавт. проанализировали клинико-морфологические данные 98 случаев богатых липидами карцином из 68 публикаций [40]. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 53 года, при этом описан случай выявления богатой липидами карциномой у десятилетней пациентки [41]. У 51 % пациентов наблюдалось метастатическое поражение лимфоузлов и только у двух были отдаленные метастазы [40]. Вероятно, можно высказать предположение о более высокой склонности к лимфогенному метастазированию. Как и всех пациентов с особыми подтипами РМЖ с неясным прогнозом, богатую липидами карциному трудно сравнить с инвазивным протоковым раком по степени распространенности процесса и выживаемости ввиду редкой встречаемости и малого количества исследований, проводимых с данными пациентами.

Далеко не в каждом описанном случае богатой липидами карциномы молочной железы был оценен биологический подтип опухоли. Из 98 пациентов только в 46 случаях были оценены экспрессия РЭ, РП, HER2, Ki67. Среди них по молекулярному профилю 37 % оказались РЭ (–), HER2 (+); 17 % — трижды позитивными; 24 % — базальноподобными, а люминальными А и В — 17 и 22 % соответственно [40].

В дифференциальный диагноз входят богатая гликогеном карцинома, апокринная, сальная и секреторная карцинома молочной железы, а также метастазы светлоклеточных карцином.

Происхождение богатой липидами карциномы до конца не изучено. Исследования показывают, что накопление липидов может наблюдаться при различных гистологических типах рака молочной железы (протоковым, дольковым, апокринным и др.) [42], что ставит под сомнение ее выделение в отдельную нозологическую единицу — возможно, это лишь вариант обычных карцином с повышенной секрецией липидов.

Прогностические критерии для данной опухоли окончательно не определены, хотя известно, что метастазирование в подмышечные лимфоузлы достоверно ухудшает прогноз течения заболевания. У 28 % пациентов развились отдаленные метастазы, из которых погибло 44 % от основного заболевания. Из умерших 63 пациента было с HER2-позитивным, 25 % — с трижды негативным, и лишь 13 % — с гормонопозитивным заболеванием, что соотносится с характером течения соответствующих биологических под-

типов при классической протоковой карциноме [40]. Для уточнения клинико-морфологических особенностей богатых липидами карцином необходимы дальнейшие исследования с большим числом наблюдений.

#### *Онкоцитарная карцинома*

Онкоцитарная карцинома молочной железы представляет собой крайне редкую злокачественную опухоль с клиническими признаками, аналогичными для инвазивного протокового рака. Этот особый подтип характеризуется наличием онкоцитарных клеток, получивших свое название из-за характерного «вздутого» вида, обусловленного скоплением митохондрий в цитоплазме. В отличие от доброкачественных онкоцитарных новообразований других локализаций, онкоцитарная карцинома молочной железы обладает злокачественным потенциалом. Гистологически опухоль обычно представлена солидными структурами без признаков железистой дифференцировки, хотя в некоторых случаях могут наблюдаться участки протоковой дифференцировки в виде крупных скоплений опухолевых клеток.

Согласно классификации ВОЗ, онкоцитарная карцинома относится к редким подтипам инвазивной протоковой карциномы [2]. Точная эпидемиологическая характеристика затруднена из-за редкости заболевания и существующей терминологической путаницы между понятиями «онкоцитарная» и «богатая митохондриями» карцинома. Диагностическими критериями служат наличие эозинофильной гранулярной цитоплазмы более чем в 50 % клеток и высокая плотность митохондрий, подтвержденная иммуногистохимически.

Онкоцитарные карциномы молочной железы по сравнению с инвазивной протоковой карциномой показывают аналогичную частоту встречаемости всех биологических подтипов опухолей, схожий средний возраст пациентов и степень распространенности процесса на момент первичной диагностики [43]. Среди онкоцитарных карцином несколько чаще встречаются опухоли G III (56 против 23 %).

Важное дифференциально-диагностическое значение имеет отличие онкоцитарной карциномы молочной железы от апокринной карциномы. Помимо ультраструктурных особенностей, эти опухоли различаются по рецепторному статусу: для онкоцитарной карциномы характерна переменная экспрессия РЭ/РП при отсутствии андрогеновых рецепторов (АР), тогда как апокринная дифференцировка сопровождается противоположным профилем (РЭ (–)/РП (–), АР (+)). Эти иммуногистохимические особенности имеют принципиальное значение для выбора тактики лечения [43].

Прогностические показатели при данной патологии сопоставимы с таковыми при стандартной инвазивной протоковой карциноме [43]. Однако важно учитывать, что онкоцитарные новообразования иной локализации демонстрируют резистентность к лучевому воздействию — остается невыясненным, характерна ли подобная радиорезистентность для опухолей молочной железы [44, 45].

#### *Сальная карцинома*

Сальная карцинома молочной железы (рис. 1, о; онлайн-приложение — рис. 31–40) — чрезвычайно редкий тип инвазивного рака молочной железы, демонстрирующий признаки сальной дифференцировки. Новообразование развивается непосредственно из тканей молочной железы, при этом отсутствуют какие-либо морфологические или иммуногистохимические свидетельства его связи с кожными придатками. Происхождение сальной дифференцировки объясняют несколькими теориями: некоторые авторы придерживаются версии о том, что происходит трансформация протоковых клеток-предшественников, способных к сальной дифференцировке; другая теория предполагает миграцию эмбриональных эпидермальных клеток в ткань молочной железы [46].

Гистологически опухоль характеризуется дольковыми и гнездовыми скоплениями клеток, представленными двумя основными типами: крупными сальными клетками с обильной вакуолизированной цитоплазмой и эксцентрично расположенными ядрами различной степени полиморфизма, а также мелкими овальными или веретеновидными клетками с эозинофильной цитоплазмой без признаков вакуолизации [47]. Для сального компонента типична вариабельность ядер — от мелких мономорфных до крупных плеоморфных форм. Характерным признаком является высокая митотическая активность опухолевых клеток. Дифференциальный диагноз включает богатую липидами карциному, богатую гликогеном карциному и кожную сальную карциному [48].

Согласно критериям ВОЗ (2019), первичная сальная карцинома молочной железы диагностируется при наличии сальной дифференцировки более чем в половине опухолевых клеток и исключении связи с кожными придатками [38]. При этом признается существование гистологических вариантов — от опухолей с чистым сальным компонентом до случаев со смешанной дифференцировкой (протоковой или плоскоклеточной) [49]. В современной классификации этот тип отнесен к особым формам инвазивной протоковой карциномы.

Сальная карцинома молочной железы имеет широкий фенотипический спектр и может со-

ответствовать любому биологическому подтипу РМЖ. Как и при инвазивном протоковом раке, большинство опухолей являются гормонопозитивными (68 %), HER2 (+) и трижды негативные опухоли встречаются с равной частотой (по 20 %) [47]. В отличие от сальных опухолей иной локализации, данная патология не ассоциирована с микросателлитной нестабильностью и синдромом Мьюира — Торре. [49].

Сообщается менее чем о 30 клинических случаях сальной карциномы молочной железы в литературе [47, 48]. Впервые она была описана в 1977 г. как морфологический вариант так называемой богатой липидами карциномы [50]. Сальная карцинома чаще встречается у женщин среднего возраста с медианой 60 лет [47].

Все описанные в литературе случаи были местнораспространенными, у 33 % из них отмечалось поражение регионарных лимфатических узлов. Из всех описанных случаев у 20 % развился местный рецидив, который привел к смерти от данного заболевания в 8 % [47]. Кроме того, неизвестно, отличаются ли эти случаи от липидосодержащей карциномы, которая имеет морфологическое сходство с сальной карциномой [49].

Тактика лечения пациентов с сальной карциномой молочной железы зависит от биологического подтипа опухоли. Ввиду чрезвычайно низкой встречаемости данного гистотипа опухоли, оценка чувствительности к стандартным видам терапии ограничена.

#### *Богатая гликогеном карцинома*

Богатая гликогеном карцинома молочной железы (рис. 1, п; онлайн-приложение — рис. 41–45) — редкий подтип инвазивной протоковой карциномы молочной железы с распространенностью 0,01 % после анализа более миллиона клинических случаев инвазивного РМЖ [51].

Характерный светлоклеточный вид опухолевых клеток, наблюдаемый при стандартном окрашивании гематоксилином и эозином, обусловлен наличием гликогена в цитоплазме. Достоверное подтверждение присутствия гликогена достигается при проведении ШИК-реакции [51, 52].

Гистологически данный подтип карциномы диагностируется при обнаружении цитоплазматического гликогена в более чем 90 % опухолевых клеток. При наличии гликогенсодержащих клеток в диапазоне 10–90 % рекомендуется использовать термин «смешанная инвазивная карцинома неспецифического типа с компонентом гликоген-богатой карциномы». Если же количество таких клеток не превышает 10 %, опухоль классифицируется как инвазивная карцинома неспецифического типа с фокальными проявлениями богатого гликогеном варианта [2].

Иммуногистохимический профиль богатых гликогеном карцином — преимущественно трижды негативный (45 %), при этом частота выявления гормонопозитивных опухолей составляет 45 %, а HER2 (+) — всего лишь 7 % [51].

Морфологически карцинома молочной железы, богатая гликогеном, может напоминать светлоклеточный почечноклеточный рак, светлоклеточную гидраденому, опухоли придатков кожи. В диагностике помогают положительные GATA3, маммоглобин, РЭ и РП. Однако следует учитывать, что GATA3 может быть вариabельным, а РЭ/РП — отрицательными в большинстве богатых гликогеном карцином; в таких случаях полезно рb3-окрашивание, положительное в клетках гидраденомы, PAX8, положительное при раке почки и полное клинико-рентгенологическое обследование пациента [51, 53].

Ключевым клиническим отличием богатой гликогеном карциномы от протокового РМЖ является более высокая частота выявления низкодифференцированных и анапластических карцином, метастатического поражения головного мозга [51].

Прогноз при диагнозе богатой гликогеном карциномы молочной железы остается неоднозначным. Медиана общей выживаемости в исследовании, включавшем 155 случаев данного подтипа, была короче по сравнению с протоковыми РМЖ (158 против 176 мес.), несмотря на корректировку по клиническим и патоморфологическим факторам [51]. В настоящее время оптимальным представляется применение к данному подтипу терапевтических подходов, аналогичных используемым при инвазивном протоковом раке. Важно отметить, что определяющее прогностическое значение сохраняет биологический подтип опухоли. Специфических рекомендаций по лечению для данного гистологического типа не существует.

#### *Муцинозная цистаденокарцинома*

Муцинозная цистаденокарцинома молочной железы представляет собой одну из наиболее редких форм злокачественных опухолей молочной железы. Это чрезвычайно редкая опухоль, описанная менее чем в 50 случаях [54]. Крупных исследований, ввиду редкости подтипа, не проводилось.

Согласно актуальной классификации ВОЗ [2], муцинпродуцирующие новообразования молочной железы включает четыре гистологически различных подтипа: классическую муцинозную карциному, муцинозную цистаденокарциному, столбчатую муцинозную карциному и перстневидно-клеточную карциному. При микроскопическом исследовании выявляются множественные кистозные полости, выстланные высокими

цилиндрическими клетками с признаками муцинозной дифференцировки и умеренно выраженной атипией. Эпителиальный компонент располагается однослойно или образует псевдостратифицированные структуры, при этом отсутствует миоэпителиальный слой. Важным диагностическим критерием служит наличие внеклеточного муцина. Иммуногистохимическое исследование выявляет характерный профиль экспрессии маркеров (CK7 (+)/CK20 (-) / CDX2(-), что позволяет отличить первичную опухоль молочной железы от метастатического поражения [54]. В большинстве случаев отмечается негативная реакция на гормональные рецепторы. HER2-позитивный статус встречается крайне редко и требует обязательного подтверждения методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [55].

В связи с крайне низкой частотой встречаемости первичной муцинозной цистаденокарциномы молочной железы, диагностический алгоритм должен включать тщательное клинко-рентгенологическое обследование пациента для исключения метастатического поражения, поскольку в большинстве случаев подобные опухоли оказываются вторичными, первично возникая в яичнике или поджелудочной железе.

Чаще всего опухоль встречается у женщин в постменопаузе и является трижды негативной. Из 44 описанных случаев только в двух наблюдались отдаленные метастазы и в восьми — метастазы в регионарные лимфоузлы. В двух описанных случаях наблюдался местный рецидив спустя 42 и 96 мес. после выполнения R0-резекции. Среди всех пациентов, описанных

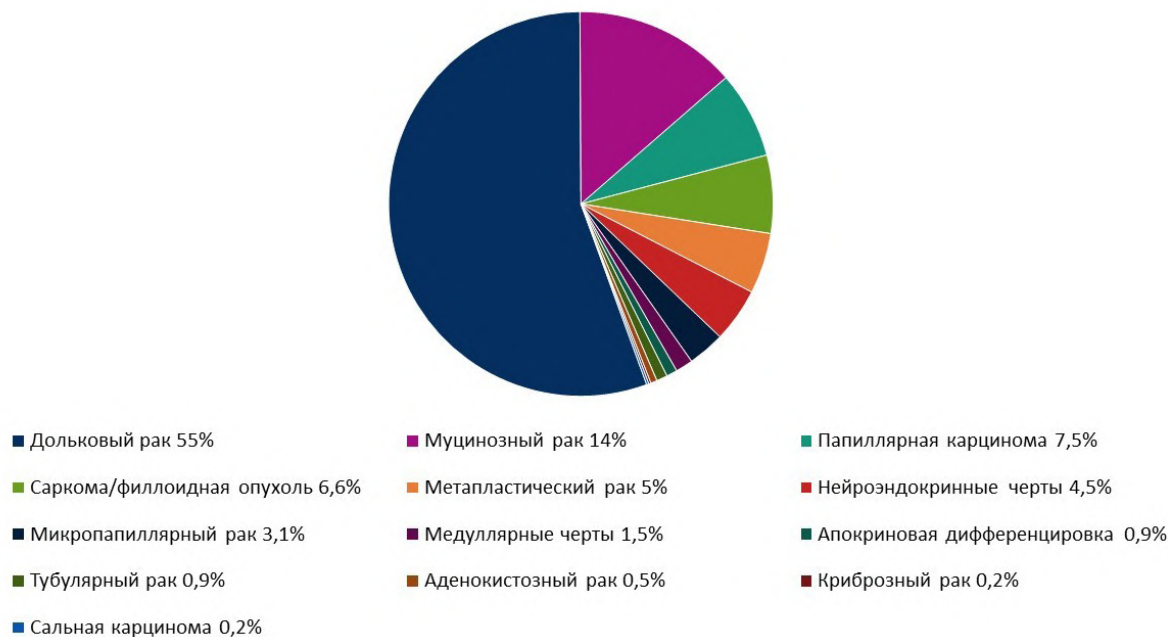
в литературе, не известно ни об одном, у которого бы муцинозная цистаденокарцинома молочной железы стала причиной смерти [54].

Несмотря на то, что муцинозная цистаденокарцинома чаще всего демонстрирует трижды негативный биологический подтип, она, вероятно, характеризуется благоприятным прогнозом. Лечение аналогично тактике при инвазивном протоковом раке, при этом пациентам требуется тщательное динамическое наблюдение ввиду вероятности развития позднего рецидива.

### Собственные данные

При анализе собственных данных (см. диаграмму) за период 2014–2023 гг. только материала резекции без дооперационного лечения, частота особых типов составила 512 случаев из 3004, что составило 17,04 %, больше половины, из них 304 случая (54,57 %) было представлено дольковым раком, о котором будет говориться в отдельной публикации.

Оставшиеся (все, кроме дольковых карцином) особые типы составили 208 случаев (40,6 %), в категории особых типов, или 8,12 % от всего материала; их распределение представлено в табл. 2. На первом месте среди особых типов (исключая дольковые карциномы, которые мы обсудим отдельно) находится муцинозный рак, составляя более трети наблюдений, а в совокупности с папиллярными карциномами — около 1/5 наблюдений; особые типы с благоприятным прогнозом, представленные муцинозными и папиллярными карциномами составляют 2/3 наблюдений.



Распределение особых форм рака молочной железы по материалам НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова  
Distribution of special forms of breast cancer according to the data from the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Третье, четвертое и пятое места распределились между метапластическим, нейроэндокринным и микропапиллярным раком (все три типа из группы неблагоприятного прогноза), составляя около трети наблюдений. Остальные особые типы (медулярный, апокриновый, тубулярный, аденокистозный, криброзный и сальный) хотя и относятся к группе с благоприятным прогнозом, составляют менее 10 % среди особых форм и менее процента в общей когорте.

**Таблица 2. Распределение особых типов РМЖ**

Гистологический тип	N	Доля в %
Муцинозный рак	75	36,0576923
Папиллярная карцинома	40	19,2307692
Метапластический рак	28	13,4615385
Нейроэндокринный рак	25	12,0192308
Микропапиллярный рак	17	8,17307692
Медулярные черты	8	3,84615385
Апокриновый рак	5	2,40384615
Тубулярный рак	5	2,40384615
Аденокистозный рак	3	1,44230769
Криброзный рак	1	0,48076923
Сальная карцинома	1	0,48076923
Всего	208	100

**Table 2. Distribution of Special Types of Breast Cancer**

Histological Type	N	Share in %
Mucinous carcinoma	75	36.0576923
Papillary carcinoma	40	19.2307692
Metaplastic carcinoma	28	13.4615385
Neuroendocrine carcinoma	25	12.0192308
Micropapillary carcinoma	17	8.17307692
Medullary features	8	3.84615385
Apocrine carcinoma	5	2.40384615
Tubular carcinoma	5	2.40384615
Adenoid cystic carcinoma	3	1.44230769
Cribriform carcinoma	1	0.48076923
Sebaceous carcinoma	1	0.48076923
Total	208	100

Анализ Sağdıç и соавт. [56], где были проанализированы особые типы и их прогностическое значение в пределах одной университетской клиники Анкары (Ankara Oncology Training and Research Hospital of the University of Health Sciences) с 2018 по 2024 г. (n = 4550), аналогично свидетельствует о том, что частота всех особых типов, за исключением долькового, составляет 8,8 %. Как и в нашем анализе, лидирует с большим отрывом муцинозный рак, составляя

более трети, затем — микропапиллярный и группа папиллярных карцином, нейроэндокринные карциномы — на четвертом месте, остальные типы карцином представлены единичными наблюдениями. Оставляя за скобками качество данных гистологического анализа (например, в группу папиллярных карцином неожиданно была включена довольно распространенная категория папиллярных/солидно-папиллярных карцином *in situ*), данное исследование представляет особую ценность. Хотим отметить, что этот анализ — первый, который заостряет фокус внимания на особых типах. Совпадение наших и турецких данных хотя бы в основных статистических группах, а именно — частоты встречаемости тех или иных типов (порядка 8 %) и наиболее частых типов — муцинозной и папиллярной карцином, дают хотя бы приблизительный ориентир как для морфологов, так и для клиницистов.

Относительная редкость типов с благоприятным прогнозом, но неблагоприятными характеристиками, таких как аденокистозный, ацинарно-клеточный или секреторный рак (все — трижды негативные), требует как осведомленности среди клиницистов, так и их дальнейшего внимательного изучения.

### Заключение

Рак молочной железы — гетерогенная группа заболеваний, включающая редкие типы и подтипы с уникальными морфологическими и молекулярными характеристиками. Клиническое поведение данных опухолей не всегда коррелирует с их биологическими особенностями, что затрудняет прогнозирование.

При отсутствии четких рекомендаций ключевую роль в выборе терапии играют не только классические параметры (стадия, рецепторный статус), но и гистологическая специфика опухоли и молекулярные особенности. Таким образом, лечение особых типов РМЖ требует комплексной оценки гистотипа, генетического профиля и клинического контекста.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Написание статьи не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

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.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lukong K.E. Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clinical*. 2017; 7.
- WHO classification of tumours. Breast Tumours. International Agency for Research on Cancer. 2019; 356.
- Jenkins S., et al. Rare breast cancer subtypes. *Current Oncology Reports*. Springer. 2021; 23(5).
- Al-Baimani K., et al. Invasive pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Pathologic, clinical, and therapeutic considerations. *Clinical Breast Cancer*. 2015; 15(6).
- Hoda S.A.F., et al. Rosen's breast pathology. 5th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2021; 1.
- Butler D., Rosa M. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: a morphologically and clinically distinct variant of lobular carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2013; 137(11).
- Weigelt B., et al. The molecular underpinning of lobular histological growth pattern: a genome — wide transcriptomic analysis of invasive lobular carcinomas and grade- and molecular subtype — matched invasive ductal carcinomas of no special type. *The Journal of Pathology*. 2010; 220 (1): 45–57.
- Tan P.H., et al. Histiocytoid breast carcinoma: an enigmatic lobular entity. *J Clin Pathol*. 2011; 64 (8): 654–659.
- Sanli A.N., Kara H., Tekcan Sanli D.E., et al. Comparison of clinicopathologic features and survival outcomes of pleomorphic lobular, classical lobular, and invasive ductal carcinoma. *World J Surg*. 2025; 49 (6): 1406–1417.-DOI: 10.1002/wjs.12589.
- Bell C. A system of operative surgery : founded on the basis of anatomy. Longman, Hurst, Rees, and Orme. London: Francis A. Countway Library of Medicine. 1807; 1.
- Lee B.J., Tannenbaum E. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of the Memorial Hospital. *Surg Gynecol Obstet*. 1924; 39: 580–595.
- Dawood S., et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: Consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*. 2011; 22(3).
- Amin M.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population — based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Wiley. 2017; 67 (2): 93–99.
- Tschen E.H., Apisarnthanarax P. Inflammatory metastatic carcinoma of the breast. *Arch Dermatol*. 1981; 117(2): 120-121.
- Wu S.G., et al. Inflammatory breast cancer outcomes by breast cancer subtype: A population-based study. *Future Oncology*. 2019; 15 (5).
- Anderson W.F., Schairer C., Chen B.E., et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast disease*. 2005; 22: 9–23.-DOI: 10.3233/bd-2006-22103.
- Dawood S., Ueno N.T., Valero V., et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer*. 2011; 117 (9): 1819–1826.-DOI: 10.1002/cncr.25682.
- Fisher E.R., et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer*. 1975; 36 (1): 1–85.
- Kaufman M.W., et al. Carcinoma of the breast with pseudo-sarcomatous metaplasia. *Cancer*. 1984; 53 (9): 1908–1917.
- Pezzi C.M., et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: Analysis of 892 cases from the national cancer data base. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14 (1).
- Vranic U., Swensen S., Feldman J., et al. Comprehensive profiling of metaplastic breast carcinomas reveals frequent overexpression of programmed death-ligand 1. *Journal of Clinical Pathology*. 2017; 70 (3): 255-259.-DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203874.
- Bae S.Y., et al. The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011; 126 (2).
- Al-Hilli Z., Choong G., Keeney M.G., et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 176 (3): 709-716.-DOI: 10.1007/s10549-019-05264-2.
- Adams S., Othus M., Patel S.P., et al. A multicenter phase II trial of ipilimumab and nivolumab in unresectable or metastatic metaplastic breast cancer: cohort 36 of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART, SWOG S1609). *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2022; 28 (2): 271–278.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2182.
- Tsang J.Y., Tse G.M. Breast cancer with neuroendocrine differentiation: an update based on the latest WHO classification. *Mod Pathol*. 2021; 34 (6): 1062–1073.-DOI: 10.1038/s41379-021-00736-7.
- Wang J., et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer*. 2014; 14 (1).
- Кудайбергенова А.Г., et al. Современные представления о нейроэндокринных опухолях/карциномах молочной железы. *Онкопатология*. 2018. Т. 1, № 2. [Kudaibergenova A.G., et al. Current views on neuroendocrine tumors/carcinomas of the breast. *Oncopathology*. 2018; 1 (2) (In Rus)].
- Lavigne M., et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Modern Pathology*. 2018; 31 (1).
- Wang J., et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer*. 2014; 14: 1.
- Frame M.T., Gohal J., Mader K., Goodman J. Primary small cell carcinoma of the breast: an approach to medical and surgical management. *Cureus*. 2023; 15 (10): e47981.-DOI: 10.7759/cureus.47981.
- Rakha E.A., et al. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *European Journal of Cancer*. 2009; 45: 10.
- Pareja F., Selenica P., Brown D.N., et al. Micropapillary variant of mucinous carcinoma of the breast shows genetic alterations intermediate between those of mucinous carcinoma and micropapillary carcinoma. *Histopathology*. 2019; 75 (1): 139-145.-DOI: 10.1111/his.13853.
- Verras G.I., Tchabashvili L., Mulita F., et al. Micropapillary breast carcinoma: from molecular pathogenesis to prognosis.

- Breast Cancer* (Dove Medical Press). 2022; 14: 41-61.-DOI: 10.2147/BCTT.S346301.
34. Marchiò C., et al. Genomic and immunophenotypical characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast. *Journal of Pathology*. 2008; 215 (4).
  35. Qiu P., Cui Q., Huang S., et al. An overview of invasive micropapillary carcinoma of the breast: past, present, and future. *Frontiers in Oncology*. 2024; 14: 1435421.-DOI: 10.3389/fonc.2024.1435421.
  36. Yun S.U., et al. Imaging findings of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Journal of Breast Cancer*. 2012; 15 (1).
  37. Verras G.I., Tchabashvili L., Mulita F., et al. Micropapillary breast carcinoma: from molecular pathogenesis to prognosis. *Breast Cancer* (Dove Medical Press). 2022; 14: 41–61.-DOI: 10.2147/BCTT.S346301.
  38. Aboumrar M.H., Horn R.C., Fine G. Lipid — secreting mammary carcinoma. Report of a case associated with paget's disease of the nipple. *Cancer*. 1963; 16 (4).
  39. Ramos C.V., Taylor H.B. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathologic analysis of 13 examples. *Cancer*. 1974; 33 (3): 812–819.
  40. Zhang M., Pu D., Shi G., Li J. The clinical and pathological characteristics of lipid-rich carcinoma of the breast: an analysis of 98 published patients. *BMC Women's Health*. 2023; 23 (1): 301.-DOI: 10.1186/s12905-023-02449-2.
  41. Balik E., Taneli C., Cetinkursun S., et al. Lipid secreting breast carcinoma in childhood: a case report. *Eur J Pediatr Surg*. 1993; 3 (1): 48-49.-DOI: 10.1055/s-2008-1063508.
  42. Moritani S., et al. Intracytoplasmic lipid accumulation in apocrine carcinoma of the breast evaluated with adipophilin immunoreactivity: a possible link between apocrine carcinoma and lipid-rich carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35 (6): 861–867.
  43. Ragazzi M., et al. Oncocytic carcinoma of the breast: Frequency, morphology and follow-up. *Human Pathology*. 2011; 42 (2).
  44. Marucci G., Betts C.M., Frank G., Foschini M.P. Oncocytic meningioma: report of a case with progression after radiosurgery. *Int J Surg Pathol*. 2007; 15 (1): 77-81.-DOI: 10.1177/1066896906295824.
  45. Lukovic J., Petrovic I., Liu Z., et al. Oncocytic papillary thyroid carcinoma and oncocytic poorly differentiated thyroid carcinoma: clinical features, uptake, and response to radioactive iodine therapy, and outcome. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021; 12: 795184.-DOI: 10.3389/fendo.2021.795184.
  46. Alvarez Moreno J.C., He J. Invasive breast carcinoma with sebaceous morphologic pattern showing lymph node macrometastasis: a case report. *Cureus*. 2023; 15(4): e37365.-DOI: 10.7759/cureus.37365.
  47. Cohen L.N., Flanagan C., Kong A.L., Cortina C.S. A systematic review of sebaceous carcinoma of the breast from 2000–2023: A rare entity with high recurrence rates. *Surgical Oncology Insight*. 2024; 1 (3): 100074.-DOI: 10.1016/j.soi.2024.100074.
  48. de Alencar N.N., de Souza D.A., Lourenço A.A., da Silva R.R. Sebaceous breast carcinoma. *Autopsy & Case Reports*. 2022; 12: e2021365.-DOI: 10.4322/acr.2021.365.
  49. Maia T., Amendoeira I. Breast sebaceous carcinoma — a rare entity. Clinico-pathological description of two cases and brief review. *Virchows Archiv*. 2018; 472 (5).
  50. van Bogaert L.J., Maldague P. Histologic variants of lipid-secreting carcinoma of the breast. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*. 1977; 375 (4).
  51. Zhou Z., et al. Clinical features, survival and prognostic factors of glycogen-rich clear cell carcinoma (GRCC) of the breast in the U.S. population. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (2).
  52. Eun N.L., et al. Clinical imaging of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: A case series with literature review. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2019; 18 (3).
  53. Singh G. R., Kumari M., Sunny K., et al. Interesting breast tumours: a tripod of cases. *Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association*. 2022; 65 (2): 222-230.-DOI: 10.60787/nmj-v65i2-312.
  54. Zheng Y., Tang H., Liu Q., et al. Mutational analysis and protein expression of PI3K/AKT pathway in four mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *Diagnostic Pathology*. 2025; 20 (1): 68.-DOI: 10.1186/s13000-025-01650-1.
  55. Petersson F., et al. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast with amplification of the HER2-gene confirmed by FISH: The first case reported. *Human Pathology*. 2010; 41 (6).
  56. Sağdıç M.F., Özasan C. Rare histological types of breast cancer: a single-center experience. *Breast J*. 2025; 9.

Поступила в редакцию / Received / 15.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.

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

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>, SPIN-code: 7831-3845.

Надежда Сергеевна Михаськова / Nadezhda S. Mikhaskova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7635-2502>.

Мария Сергеевна Кобышева / Maria S. Kobysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0317-5004>.

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





**Зенлистик™ (абемациклиб)** – CDK 4/6 ингибитор, доказавший эффективность в комбинации с ЭТ в **АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ** ГР+ HER2- раннего РМЖ с поражением лимфоузлов и высоким риском рецидива (monarchE)

**ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ**

- ▼ относительный риск развития рецидива
- ▼ количество смертельных исходов

**ДОСТОВЕРНО УВЕЛИЧИВАЕТ**

- ▲ ВБИЗ
- ▲ ВБОМ

CDK 4/6 с возможностью **НЕПРЕРЫВНОГО** приема и низкой гематологической\* токсичностью

Если у пациентов определяются **ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА** следует рассмотреть Зенлистик™



CDK 4/6 доказавший эффективность в популяции 100% **ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНЫХ** пациентов

CDK 4/6 доказавший эффективность для **МОНОТЕРАПИИ** ГР+ HER2- РМЖ в поздних линиях терапии



**Зенлистик™ (абемациклиб):** показан для лечения ГР + HER2- **РАСПРОСТРАНЕННОГО ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ<sup>1</sup>** (Monarch 1-2-3);

✓ в комбинации с **ИА** в качестве 1-ой линии ЭТ;

✓ в комбинации с **фулвестрантом** в 1-ой или 2-ой линии ЭТ

✓ в **монотерапии** у пациентов с прогрессированием заболевания после ЭТ и одной или двух линий предшествующей ХТ по поводу метастатической стадии заболевания.

**мОВ** – медиана общей выживаемости; **ОР** – относительный риск; **ДИ** – доверительный интервал; **РМЖ** – рак молочной железы; **ГР** – гормональные рецепторы; **HER2** – рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; **ВБИЗ** – выживаемость без инвазивного заболевания; **ВБОМ** – выживаемость без отдаленных метастазов; **мВБП** – медиана выживаемости без прогрессирования; **ЭТ** – эндокринная терапия; **ИА** – ингибиторы ароматазы. \*по сравнению с другими CDK4/6 ингибиторами

**Источники:** 1. Johnston SRD et al. Lancet Oncol 2023; 24(1): 77-90. 2. N. Harbeck, ESMO 2023, Oral Presentation 93MO. 3. Harbeck\* N, Rastogi\* P, et al. Ann Oncol. 2021;32(12):1571-1581 \*co-first authors. 4. Rugo HS, et al. Ann Oncol 2022;33(6): 616-627. 5. Sledge GW et al. J Clin Oncol 2017. 6. Goetz MP et al. J Clin Oncol 2017. 7. Dickler M, et al. Clin Cancer Res 2017;23:5218-24. 8. Sledge GW, et al. Poster PD13-11; San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022. 9. M. Goetz. SABSC 2023 Oral presentation GS01-12 MONARCH 3: Final Overall Survival Results of Abemaciclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor as First-Line Therapy for HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. 10. Rugo HS et al. Presented at AACR 2017. Abstract CT044. 11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зенлистик™, регистрационный номер ЛП-005715 Государственный реестр лекарственных средств Зенлистик™ дата обращения 07.02.2024 Данный материал разработан компанией Swixx. Компания Eli Lilly не несет никакой ответственности в отношении содержания и использования любых таких материалов.



Отсканируйте QR-код с помощью камеры мобильного телефона, чтобы ознакомиться с инструкцией. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зенлистик™ №ЛП-005715. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 105064, Москва, Земляной Вал 9, БЦ Ситидел, 9 этаж [russia.info@swixxbiopharma.com](mailto:russia.info@swixxbiopharma.com) PM-RU-2024-12-7899, декабрь 2024