

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



150 ЛЕТ

3—2026

TOM 72 VOL. 72

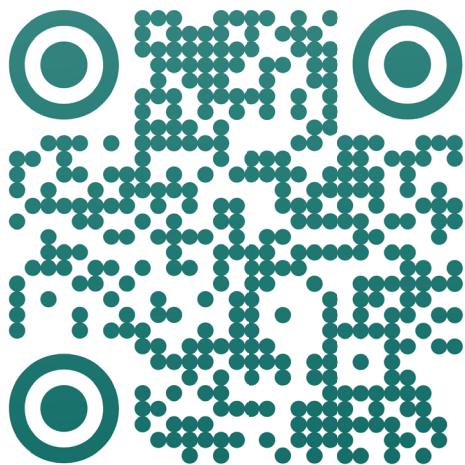
PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

1-4 ИЮЛЯ 2026 ГОДА XII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2026»

17 ИЮНЯ 2026 ГОДА (ВКЛЮЧИТЕЛЬНО)
- ОКОНЧАНИЕ РЕГИСТРАЦИИ
НА БЕСПЛАТНЫЕ ПАКЕТЫ УЧАСТИЯ

ОЧНО И ОНЛАЙН



www.forum-onco.ru



150 ЛЕТ Н.Н. ПЕТРОВУ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ГОСТИНИЦА «ПРИБАЛТИЙСКАЯ»

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2026 год (Приказ №782 от 30.12.2025)

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

3
ТОМ 72
2026

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)

Специальный выпуск, посвященный диагностике и лечению рака молочной железы

Научный редактор — д.м.н., проф. П.В. Криворотько



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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Важенин А.В., акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ (Челябинск, Россия), 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

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

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

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

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

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

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

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

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

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика Узбекистан), 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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Барчук А.А., к.м.н., МАИР (Лион, Франция), 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

FOUNDER

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Vazhenin A.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU (Chelyabinsk, Russia), 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

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

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

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

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

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

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

Manukyan N.V., Prof., NCO named after V.A. 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

Polatova D.Sh., DSc Med., Prof., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology (Tashkent, Uzbekistan), orcid.org/0000-0001-8128-2553

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Barchuk A.A., PhD Med., International Agency For Research On Cancer, (Lyon, France), 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

Бусько Е.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), 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

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

Гафтон Г.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Горошинская И.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0001-6265-8500

Гранов Д.А., акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Дженкова Е.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Иванов А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8899-7524

Иванов С.А., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Имянитов Е.Н., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Каприн А.Д., акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Карачун А.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Кит О.И., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Комаров Ю.И., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Крживицкий П.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Криворотко П.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Кулева С.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Левченко Е.В., чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Литвяков Н.В., д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-0714-8927

Малек А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292

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

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

Орлова Р.В., д.м.н., проф., СПбГУ (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Панченко А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5346-7646

Петров С.Б., д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Полторацкий А.Н., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7650-1122

Прохоров Г.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Раджабова З.А.-Г., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ратников В.А., д.м.н., проф., СЗОНК им. Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Решетов И.В., акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Лёвшина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Рубцова Н.А., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338

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

Солодкий В.А., акад. РАН, проф., РНЦРП (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Стилиди И.С., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493

Топузов Э.Э., д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ульрих Е.А., д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812

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

Чойзонзон Е.Л., акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-3651-0665

Шавловский М.М., д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Шихлярова А.И., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-2943-7655

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

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

Vladimirova L.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don), 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

Goroshinskaya I.A., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0001-6265-8500

Granov D.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Dzhenkova E.A. DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Ivanov A.M. Corr. Member of the RAS, DSc Med., SRI HPB, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8899-7524

Ivanov S.A., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC (Obninsk, Russia), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Imyanitov E.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Kaprin A.D., Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Karachun A.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Kit O.I., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Komarov Yu.I., PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Krzhivitskiy P.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Krivorotko P.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Kuleva S.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Levchenko E.V., Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Litviakov N.V., DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-0714-8927

Malek A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Moiseenko V.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Omelyanovskiy V.V., DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703

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

Panchenko A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5346-7646

Petrov S.B., DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Poltoratsky A.N. PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7650-1122

Prokhorov G.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Radzhabova Z.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ratnikov V.A., DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after I.G. Sokolov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Reshetov I.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0909-6278

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

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

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

Stilidi I.S., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493

Topuzov E.E., DSc Med., Prof., St. Petersburg City Oncology Hospital, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1700-1128

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

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

Choyzonzon E.L., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665

Shavlovsky M.M., DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Shikhlyarova A.I., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ (категория К1), в «Белый список» — Единый государственный перечень научных изданий (уровень 1), индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Журнал выходит 6 раз в год

Рассылается по подписке

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» — 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:

<http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия,

Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала:

journal@voprosyonkologii.ru

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

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru

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

Секретарь Главного редактора: И.М. Быкова

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: 641. Тираж 100 экз.

Подписано в печать: 02.07.2026

Дата выхода в свет: 03.07.2026

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, to the “White List” — Unified State List of Scientific Publications (level 1), indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science, SCOPUS

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

The magazine is published six times a year

Distribution by subscription

The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website

<http://voprosyonkologii.ru>

Editorial office address: 197758, Russia,

St.Petersburg, Pesochny village,

68 Leningradskaya street

E-mail: journal@voprosyonkologii.ru

Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»

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

e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru

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

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova

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: 641. The circulation is 100 copies

Signed to print: 02.07.2026

Published by: 03.07.2026

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

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

СТАТИСТИКА

Комаров Ю.И., Сергеев Е.В., Павлова Н.Г.,
Скляр А.О., Туманова Ю.И., Хидишян К.Е.,
Назарова Е.А., Беляев А.М.

**Заболееваемость, смертность, выживаемость
при раке молочной железы в Северо-Западном
федеральном округе Российской Федерации
в период 2008–2023 гг.**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

Соколенко А.П., Янус Г.А., Цуцаев А.К.,
Епхийев А.А., Хестанова М.С., Саламова В.А.,
Болиева М.Б., Велюхова Т.Ю., Романько А.А.,
Белышева Я.В., Имянитов Е.Н.

**Высокая частота патогенного варианта
RAD51C p.Arg193Ter у пациенток
с наследственным раком молочной железы
и яичников в Северной Осетии — Алании**

Передалова А.А., Мартянов А.С., Кулигина Е.Ш.,
Романько А.А., Соколова Т.Н., Янкевич Т.Э.,
Трофимов Д.Ю., Имянитов Е.Н.

**Роль генотипов HLA в вариабельности возраста
манифестации BRCA1-ассоциированного рака
молочной железы**

Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г., Смирнова В.О.,
Урезкова М.М., Кушнарв В.А., Чуглова Д.А.,
Кутина Н.И., Белова А.Р., Михаськова Н.С.,
Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В.

**Возраст-ассоциированное распределение
гистологической степени злокачественности
инвазивного рака молочной железы**

Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В.,
Ашрафян Л.А.

**Оценка прогностической модели PREDICT
в процессе предоперационного теста на
гормоночувствительность у больных
люминальным HER2-негативным раком
молочной железы**

Коваленко Е.И., Янгирова Э.В., Жуликов Я.А.,
Новиков А.К., Федько В.А., Дулаева В.М.,
Титова Т.А., Строганова А.М., Лисица Т.С.,
Артамонова Е.В.

**Роль препаратов платины в неoadъювантной
химиотерапии BRCA-ассоциированного
тройного негативного рака молочной железы.
Предварительные результаты одноцентрового
исследования**

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

STATISTICS

**501 Komarov Yu.I., Sergeev E.V., Pavlova N.G.,
Sklyarov A.O., Tumanova Yu.I., Khidishian K.E.,
Nazarova E.A., Belyaev A.M.**

**Breast cancer incidence, mortality, and survival
in the North-West Federal District of the Russian
Federation, 2008–2023**

ORIGINAL ARTICLES Clinical research

**516 Sokolenko A.P., Yanus G.A., Tsutsaev A.K.,
Ephiev A.A., Khestanova M.S., Salamova V.A.,
Bolieva M.B., Velyukhova T.Yu., Romanko A.A.,
Belysheva Ya.V., Imyanitov E.N.**

**High frequency of the pathogenic
RAD51C p.Arg193Ter variant in patients
with hereditary breast and ovarian cancer
in North Ossetia — Alania**

**524 Perevalova A.A., Martianov A.S., Kuligina E.S.,
Romanko A.A., Sokolova T.N., Jankevic T.E.,
Trofimov D.Yu., Imyanitov E.N.**

**Role of HLA genotypes in the age variability
at onset of BRCA1-associated breast cancer**

**532 Kudaibergenova A.G., Ulrikh D.G., Smirnova V.O.,
Urezkova M.M., Kushnarev V.A., Chuglova D.A.,
Kutina N.I., Belova A.R., Mikhaskova N.S.,
Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V.**

**Age-associated distribution of histological grade
of invasive breast cancer**

**542 Rodionova M.V., Rodionov V.V., Kometova V.V.,
Ashrafyan L.A.**

**Evaluation of the prognostic model PREDICT
during preoperative hormone response test
in patients with luminal HER2-negative breast
cancer**

**552 Kovalenko E.I., Yangirova E.V., Zhulikov Ya.A.,
Novikov A.K., Fedko V.A., Dulaeva M.V.,
Titova T.A., Stroganova A.M., Lisitsa T.S.,
Artamonova E.V.**

**The Role of Platinum Agents
in Neoadjuvant Chemotherapy
for BRCA-Associated Triple-Negative Breast
Cancer: Preliminary Results of a Single-Center
Study**

Зайцев Н.А., Бикеев Ю.В., Родионов В.В., Родионова М.В., Кометова В.В., Хохлова С.В., Ашрафян Л.А., Колядина И.В.

Навигационная таргетная аксиллярная диссекция (NAVI-TAL) при конверсии статуса лимфатических узлов cN1→ycN0 у больных ранним раком молочной железы: техника оригинальной методики и первые результаты

Исич Б.Н., Бит-Сава Е.М., Дамения А.О., Моногарова М.А., Броссе А.В., Курбанова М.Г., Хабичева А.М., Джукаева Ц.С., Моисеенко В.М.

Оценка результатов дезэскалации объема резекции у больных раком молочной железы после неoadъювантной лекарственной терапии

Акулова И.А., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Криворотко П.В., Крживицкий П.И., Литинский С.С., Емельянов А.С., Горина А.О., Попова Н.С., Хорошавина А.А., Канаев С.В.

Возможности дезэскалации лучевого лечения больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом на неoadъювантную системную терапию. Промежуточный анализ

Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Данилов В.В., Криворотко П.В., Брянцева Ж.В., Попова Н.С., Хорошавина А.А., Артемьева А.С.

Повышение точности биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии распространенного рака молочной железы

Денчик Д.А., Ким Е.А., Хайленко Д.В., Багдасарян К.В., Чуракова Е.И., Петровский А.В.

Собственные результаты выполнения кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантатом и переносом сосково-ареолярного комплекса на дермальной ножке

Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф.

Степень достижения симметрии реконструированной груди со здоровой в зависимости от способа формирования инфрамаммарной складки и ее влияние на качество жизни женщин

Кобзева И.В., [Маливанова Т.Ф.], Сучкова Ю.Б., Головкова А.И., Любаева Е.С., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Сухова М.Ю., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д.

Иммуновоспалительный статус больных раком молочной железы как фактор прогноза развития раннего лучевого повреждения кожи при адъювантной лучевой терапии

Топузов Э.Э., Скворцов В.А., Орлова Р.В., Лемешевская О.И., Иванов С.В.

Предиктивные факторы развития инфекционных осложнений при одномоментной и отсроченной реконструкции у больных раком молочной железы

561 Zaytsev N.A., Bikeev Yu.V., Rodionov V.V., Rodionova M.V., Kometova V.V., Khokhlova S.V., Ashrafyan L.A., Kolyadina I.V.

Navigated targeted axillary dissection (NAVI-TAD) for node-positive to node-negative (cN1→ycN0) conversion in early-stage breast cancer: Technical description and initial results

569 Isich B.N., Bit-Sava E.M., Damenia A.O., Monogarova M.A., Brosse A.V., Kurbanova M.G., Khabicheva A.M., Dzhukaeva T.S., Moiseenko V.M.

Evaluation of Outcomes Following Surgical De-Escalation in Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Systemic Therapy

581 Akulova I.A., Novikov S.N., Bryantseva Zh.V., Krivorotko P.V., Kryzhivitsky P.I., Litinsky S.S., Emelianov A.S., Gorina A.O., Popova N.S., Khoroshavina A.A., Kanaev S.V.

Feasibility of de-escalated radiotherapy in breast cancer patients with a complete pathological response to neoadjuvant systemic therapy. Interim analysis

588 Krzhivitskiy P.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., Danilov V.V., Krivorotko P.V., Bryantseva Zh.V., Popova N.S., Khoroshavina A.A., Artemyeva A.S.

Improving the accuracy of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer

596 Denchik D.A., Kim E.A., Khailenko D.V., Bagdasaryan D.V., Churakova E.I., Petrovsky A.V.

Own outcomes of skin-sparing mastectomy with immediate implant-based reconstruction and nipple-areolar complex transfer on a dermal pedicle

604 Ismagilov A.K., Kamaletdinov I.F.

Symmetry outcomes of breast reconstruction relative to the contralateral side based on inframammary fold reconstruction technique and impact on patient quality of life

616 Kobzeva I.V., [Malivanova T.F.], Suchkova Yu.B., Golovkova A.I., Lubaeva E.S., Usupzhanova D.Yu., Brunchukov V.A., Sukhova M.Yu., Astrelina T.A., Udalov Yu.D.

The immune-inflammatory status of breast cancer patients as a prognostic factor for the development of acute radiation-induced skin injury during adjuvant radiotherapy

627 Topuzov E.E., Skvortsov V.A., Orlova R.V., Lemeshevskaya O.I., Ivanov S.V.

Predictive factors for infectious complications following immediate and delayed reconstruction in breast cancer patients

Глузман М.И., Чистякова Е.А., Орлова Р.В., Авраменко И.В., Топузов Э.Э.

Влияние типа гормонорезистентности на выбор первой линии лечения ER+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы

Криволапова Л.В., Мочалова А.С., Корчажкина Н.Б., Михайлова А.А., Попов С.О., Аверина Н.А.

Выбор оптимальной линии лечения CDK 4/6 у больных гормонопозитивным HER2- негативным раком молочной железы

Ульрих Д.Г., Жильцова Е.К., Лавринович О.Е., Калинина Е.А., Чекина Ю.А., Ремизов М.М., Халтурин В.Ю., Брянцева Ж.В., Ульрих Е.А., Криворотко П.В.

Беременность после лечения рака молочной железы: современный анализ сроков планирования и возможностей лактации у пациенток с различными молекулярными подтипами

Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Кобышева М.С., Татарханова Ю.З., Низовцев К.А., 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.

Стереотаксическая лучевая терапия в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы: окончательные результаты исследования эффективности и безопасности

Бусько Е.А., Криворотко П.В., Семиглазов В.В., Рожкова Н.И., Новиков С.Н., Козубова К.В., Филонова Э.С., Кадырлеев Р.А., Чеминава А.А., Бусько Е.И., Буровик И.А., Багненко С.С.

Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование как инструмент прецизионного картирования сигнального лимфатического узла молочной железы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

Преображенская Е.В., Асадулаева К.А., Сёмина М.В., Беляева Е.О., Велюхова Т.Ю., Романько А.А., Бельшева Я.В., Ломакова А.Е., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н.

Генетическая детерминанта рака молочной железы: результаты таргетного секвенирования расширенной панели генов и анализа крупных генов перестроек

636 Gluzman M.I., Chistyakova E.A., Orlova R.V., Avramenko I.V., Topuzov E.E.
Effect of hormone resistance type on first-line treatment selection in ER+/HER2-negative metastatic breast cancer

645 Krivolapova L.V., Mochalova A.S., Korchazhkina N.B., Mikhailova A.A., Popov S.O., Averina N.A.
Selecting the optimal treatment line for CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer

651 Ulrikh D.G., Zhiltsova E.K., Lavrinovich O.E., Kalinina E.A., Chekina Yu.A., Remizov M.M., Bryantseva Zh.V., Khalturin V.Yu., Ulrikh E.A., Krivorotko P.V.
Pregnancy after breast cancer treatment: A contemporary analysis of timing and lactation possibilities in patients with different molecular subtypes

662 Sevostyanova T.I., Semiglazova T.Yu., Novikov S.N., Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Abdullaeva Sh.R., Ponasenko O.I., Kobysheva M.S., Tatarkhanova Yu.Z., Nizovtsev K.A., Gavrilova A.D., Klimenko V.V., Filatova L.V., Kasparov B.S., Orlova R.V., Gluzman M.I., Protasova A.E., Kryukova N.V., Pavlova E.M., Dolgaleva M.I., Zubareva E.Y., Galin A.P., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F., Gvozdev S.I., Belyaev A.M.
Stereotactic radiotherapy in combination with the immunoconjugate trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive oligometastatic breast cancer: final results of the efficacy and safety study

673 Busko E.A., Krivorotko P.V., Semiglazov V.V., Rozhkova N.I., Novikov S.N., Kozubova K.V., Filonova E.S., Kadyrleev R.A., Chemina A.A., Busko E.I., Burovik I.A., Bagненко S.S.
Contrast-enhanced ultrasound for precise sentinel lymph node mapping in breast cancer

ORIGINAL ARTICLES Experimental research

682 Preobrazhenskaya E.V., Asadulaeva K.A., Syomina M.V., Belyaeva E.O., Velyukhova T.Yu., Romanko A.A., Belysheva Ya.V., Lomakova A.E., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N.
Genetic determinants of breast cancer: Results from targeted sequencing of an expanded panel and large genomic rearrangement analysis

Мангазеева Е.Д., Студеникина А.А., Михайлова Е.С., Титов С.Е., Рыжикова С.Л., Богачук А.П., Липкин В.М., Аутеншлюс А.И.

Влияние пептида HLDF-6 на экспрессию генов MYC, SOX2, PAX5a, PAX5b и продукцию цитокинов в биоптатах опухолей молочной железы in vitro

Бендерский Н.С., Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Владимиров Л.Ю., Шатова Ю.С., Черникова Е.Н., Златник Е.Ю., Сагалянц А.Б., Шатова М.К., Буров О.Н., Дженкова Е.А., Шевченко А.Н., Коновальчик М.А., Лисутин Е.А., Максимов А.Ю., Кит О.И.

Цитостатическая активность нового синтетического соединения куркумоберберина и его межлекарственное взаимодействие с доксорубицином на культурах клеток рака молочной железы

Хумаири А.Х., Новочадов В.В., Чердынцева Н.В., Удут В.В.

Противоопухолевые эффекты новых производных метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина при тестировании на культурах клеток рака молочной железы MCF-7, MDA-MB231 и BT-474

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Бессонов А.А., Васильев В.С., Мефедовский А.А., Вычегжанина Е.С.

Применение липоболуса на основе тромбоцитарного геля в реконструктивно-пластической хирургии при раке молочной железы: литературный обзор и клинический случай

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Артамонова Е.В., Багрова С.Г., Бит-Сава Е.М., Божок А.А., Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В., Жукова Л.Г., Имянитов Е.Н., Колядина И.В., Королева И.А., Кудайбергенова А.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н., Орлова Р.В., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Портной С.М., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Родионов В.В., Семиглазов В.В., Смагулова К.К., Строяковский Д.Л., Топузов Э.Э., Трофимова О.П., Фролова М.А., Ходорович О.С., Черных М.В., Шатова Ю.С.

II Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025»

692 Mangazeeva E.D., Studenikina A.A., Mikhailova E.S., Titov S.E., Ryzhikova S.L., Bogachouk A.P., Lipkin V.M., Autenshlyus A.I.

The effect of the HLDF-6 peptide on the expression of MYC, SOX2, PAX5a, PAX5b genes and cytokine production in breast tumour biopates in vitro

701 Benderskii N.S., Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Gnennaya N.V., Chembarova T.V., Mezhevoval I.V., Benderskii N.S., Vladimirova L.Yu., Shatova Iu.S., Chernikova E.N., Zlatnik E.Yu., Shatova M.K., Burov O.N., Dzhenskova E.A., Shevchenko A.N., Konovalchik M.A., Lisutina E.A., Maksimov A.Yu., Kit O.I.

Cytostatic activity of a novel synthetic curcumberberine conjugate and its pharmacological interaction with doxorubicin in breast cancer cell cultures

711 Humairi A.H., Novochadov V.V., Cherdyntseva N.V., Udu V.V.

Antitumor activity of new methylpyrazolotriazine and pyrazolobenzotriazine derivatives tested on MCF-7, MDA-MB-231, and BT-474 breast cancer cell lines

PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

719 Bessonov A.A., Vasilyev V.S., Mefodovskiy A.A., Vychezhzhana E.P.

The use of a platelet gel-based lipobolus in reconstructive surgery for breast cancer: A literature review and case report

EXPERT OPINION

729 Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., Artamonova E.V., Bagrova S.G., Bit-Sava E.M., Bozhok A.A., Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Dengina N.V., Zhukova L.G., Imyanitov E.N., Kolyadina I.V., Koroleva I.A., Kudaibergenova A.G., Manikhas A.G., Novikov S.N., Orlova R.V., Paltuev R.M., Parokonnaya A.A., Petrovsky A.V., Portnoj S.M., Protasova A.E., Raskin G.A., Rodionov V.V., Semiglazov V.V., Smagulova K.K., Stroyakovskiy D.L., Topuzov E.E., Trofimova O.P., Frolova M.A., Khodorovich O.S., Chernykh M.V., Shatova Iu.S.

2nd St. Petersburg international consensus on the diagnosis and treatment of breast cancer "White Nights 2025"

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



Уважаемые читатели!

Вашему вниманию предлагается специальный выпуск журнала «Вопросы онкологии» № 3–2026, в котором представлены 25 статей, посвященные фундаментальным, экспериментальным и клиническим исследованиям по диагностике и лечению больных раком молочной железы.

14 декабря 2026 года Николаю Николаевичу Петрову, члену-корреспонденту Академии наук СССР, действительному члену Академии медицинских наук СССР, Герою Социалистического Труда, заслуженному деятелю науки, первому главному редактору старейшего отечественного специализированного онкологического журнала «Вопросы онкологии», родоначальнику отечественной онкологии и медицинской деонтологии, а также основателю Института онкологии, носящего его имя, исполнится 150 лет. На базе института Н.Н. Петровым была создана отечественная школа онкологов — экспериментаторов и клиницистов, ориентированная на доказательную медицину; заложены основы организации онкологической службы и принципы борьбы с онкологическими заболеваниями. Поэтому закономерно, что XII Международный Петербургский онкологический форум «Белые ночи», информационным партнером которого является наш журнал, проводится в этом году под эгидой 150-летнего юбилея блистательного онколога, хирурга, замечательного педагога и мыслителя Николая Николаевича Петрова.

Выдающиеся результаты усовершенствования хирургического лечения рака молочной железы были получены ближайшим помощником Н.Н. Петрова — членом-корреспондентом РАМН Семеном Абрамовичем Холдиным, глубоко почитавшим своего Учителя. С.А. Холдин являлся признанным авторитетом в вопросах диагностики, клиники и лечения опухолей молочной железы. Он впервые применил и обосновал электрохирургическую методику операций при инфильтративных формах, в его клинике первыми в стране приступили к химиотерапии, использованию гормональных препаратов как для лечения, так и для профилактики местных рецидивов и отдаленных метастазов рака молочной железы. С.А. Холдин стал основоположником использования в нашей стране расширенных подмышечно-грудных мастэктомий. Комплексное лечение на основе патогенетических характеристик заболевания позволило не только безопасно снизить объем хирургического вмешательства до органосохранной операции с минимальной хирургией подмышечной зоны, но в ряде случаев и отказаться от него.

Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи», который проводится уже третий раз в рамках одноименного форума, стал важным событием по своему масштабу и значимости в отечественной онкологии. В рамках консенсуса ведущими специалистами обсуждаются 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 2026», который будет проходить 4 июля 2026 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».

***Мы исполнены решимости и дальше гореть интересами нашего дела,
освещая пути, ведущие к победе над раковыми болезнями.***

Н.Н. Петров



© Ю.И. Комаров, Е.В. Сергеев, Н.Г. Павлова, А.О. Скляр, Ю.И. Туманова, К.Е. Хидишян, Е.А. Назарова, А.М. Беляев

Заболеваемость, смертность, выживаемость при раке молочной железы в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в период 2008–2023 гг.*

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

© Yuriy I. Komarov, Egor V. Sergeev, Nataliia G. Pavlova, Artyom O. Sklyarov, Yulia I. Tumanova, Karina E. Khidishian, Ekaterina A. Nazarova, Alexey M. Belyaev

Breast Cancer Incidence, Mortality, and Survival in the North-West Federal District of the Russian Federation, 2008–2023**

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

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является основной причиной смертности от злокачественных новообразований в этой популяции как в мире, так и в Российской Федерации (РФ). Во многом прогноз заболевания зависит от стадии на момент установления диагноза.

Цель. Оценить динамику заболеваемости, смертности и пятилетней относительной выживаемости при РМЖ в зависимости от стадии на момент установления диагноза, возрастной группы в субъектах Российской Федерации Северо-Западного федерального округа (СЗФО) за 2008–2023 гг.

Материалы и методы. В анализ включены данные о 87 498 впервые установленных случаях инвазивного РМЖ (МКБ-10 C50.0–C50.9). Оценивались отношения стандартизованных по возрасту (по Segi 1960) показателей заболеваемости (СПЗ) и смертности (СПС) и пятилетняя относительная выживаемость (методом Эдерера II) с 95 % доверительными интервалами.

Результаты. СПЗ РМЖ в СЗФО увеличилась с 48,4 в 2008–2012 гг. до 59,4 в 2018–2022 гг. (+22,7 %), преимущественно за счёт ранних стадий: доля I стадии возросла с 19,8 % до 31,0 %, СПЗ I стадии — с 9,97 до 18,40 (+84,6 %). СПС снизился с 18,2 до 14,2 на 100 тыс. женского населения в 2018–2022 гг. (–21,7 %). Пятилетняя относительная выживаемость выросла с 71,0 % до 79,1 %, наиболее выраженные изменения пятилетней относительной выживаемости были отмечены на III стадии (50,4 % → 60,0 %) и IV стадии (17,0 % → 22,9 %). На IV стадии зарегистрирован рост СПС по стадиям (с 3,01 до 4,72; +56,8 %) и М:И (1,01 → 1,16). Разброс показателей между субъектами РФ в СЗФО в 2018–2022 гг. составил: СПЗ по стадиям 50,9–62,0 на 100 тыс. населения, доля I стадии 20,0–38,5 %, пятилетняя относительная выживаемость 74,7–85,5 %.

Выводы. В СЗФО за 2008–2023 гг. наблюдается рост заболеваемости за счёт ранних стадий, при этом отмечается снижение смертности и увеличение выживаемости,

Introduction. Breast cancer (BC) is a leading cause of cancer-related mortality among women globally and in the Russian Federation (RF). Prognosis is largely determined by stage at diagnosis.

Aim. To assess trends in incidence, mortality, and five-year relative survival of BC by stage at diagnosis and age group across the constituent regions of the North-West Federal District (NWFD) of the Russian Federation over the period 2008–2023.

Materials and Methods. The analysis included data on 87,498 incident cases of invasive BC (ICD-10 C50.0–C50.9). We assessed age-standardized incidence rates (ASIR, Segi 1960 world standard) and age-standardized mortality rates (ASMR), as well as five-year relative survival estimated using the Ederer II method with 95 % confidence intervals.

Results. The ASIR of BC in the NWFD increased from 48.4 in 2008–2012 to 59.4 in 2018–2022 (+22.7 %), driven predominantly by an increase in early-stage disease. The proportion of stage I cases rose from 19.8 % to 31.0 %, and the stage I ASIR more than doubled from 9.97 to 18.40 (+84.6 %). Concurrently, the ASMR declined from 18.2 to 14.2 per 100,000 female population in 2018–2022 (–21.7 %). Five-year relative survival improved from 71.0 % to 79.1 %, with the most notable gains observed for stage III (50.4 % → 60.0 %) and stage IV disease (17.0 % → 22.9 %). For stage IV, however, the stage-specific ASMR increased from 3.01 to 4.72 (+56.8 %), and the M:I ratio rose from 1.01 to 1.16. In 2018–2022, considerable heterogeneity was observed across NWFD regions: stage-specific ASIR ranged from 50.9 to 62.0 per 100,000, the proportion of stage I disease varied from 20.0 % to 38.5 %, and five-year relative survival ranged from 74.7 % to 85.5 %.

Conclusion. Over the period 2008–2023, BC incidence in the NWFD increased primarily due to early-stage detection, accompanied by declining mortality and improving survival,

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

особенно на поздних стадиях. Гетерогенность между субъектами СЗФО может свидетельствовать о необходимости повышения доступности современной диагностики и системной терапии РМЖ

Ключевые слова: рак молочной железы; заболеваемость; смертность; стадия; выживаемость; популяционные раковые регистры; Северо-Западный федеральный округ

Для цитирования: Комаров Ю.И., Сергеев Е.В., Павлова Н.Г., Скляр А.О., Туманова Ю.И., Хидишян К.Е., Назарова Е.А., Беляев А.М. Заболеваемость, смертность, выживаемость при раке молочной железы в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в период 2008–2023 гг. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 501-515.- DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2689>

✉ Контакты: Комаров Юрий Игоревич, md.komarov@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространённым злокачественным новообразованием и ведущей причиной онкологической смертности среди женщин. В 2022 г. в мире зарегистрировано 2 296 840 новых случаев РМЖ и 666 103 смерти [1, 2].

Несмотря на прогресс в ранней диагностике и лечении, глобальное бремя РМЖ продолжает нарастать: к 2050 г. число новых случаев превысит 3 млн в год, причём наиболее выраженный рост ожидается в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в Азии и Африке [2, 3]. Социально-экономические различия отражаются и в соотношении смертности и заболеваемости: в странах с низким индексом человеческого развития (ИЧР) оно составляет 0,533 против 0,224 в странах с очень высоким ИЧР. Это связано с различиями в доступности скрининга, своевременной диагностики и лечения: в странах Африки до 77 % случаев выявляется на III–IV стадии, тогда как в странах с высоким доходом — не более 15 % [2, 3].

В странах с высоким ИЧР смертность от РМЖ снижается на 1–4 % в год, благодаря организованному маммографическому скринингу и современному лечению [2, 4]. При этом в странах Азии и Африки заболевание чаще диагностируется в более молодом возрасте и при ограниченных диагностических ресурсах [2, 5].

Стадия заболевания отражает эффективность раннего выявления и определяет прогноз. При организованном скрининге более 80 % случаев диагностируется на I–II стадии, тогда как при ограниченном доступе к нему доля ранних стадий не превышает 60 % [2, 4]. Риск смерти возрастает по мере прогрессирования заболевания, что подчёркивает значение своевременной диагностики [6, 7].

Международные сопоставления ограничены различиями в полноте онкологических регистров, стандартизации показателей и периодах наблюдения [2, 3].

particularly at advanced stages. The marked interregional heterogeneity suggests a need for enhanced access to modern diagnostic tools and systemic therapy for BC.

Keywords: breast cancer; incidence; mortality; stage; survival; population-based cancer registries; North-West Federal District

For Citation: Yuriy I. Komarov, Egor V. Sergeev, Nataliia G. Pavlova, Artyom O. Sklyarov, Yulia I. Tumanova, Karina E. Khidishian, Ekaterina A. Nazarova, Alexey M. Belyaev. Breast cancer incidence, mortality, and survival in the North-West Federal District of the Russian Federation, 2008–2023. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 501-515.- DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2689>

Таким образом, региональные различия в заболеваемости, смертности и стадиях выявления РМЖ необходимо учитывать при разработке программ скрининга и организации онкологической помощи.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено ретроспективное популяционное когортное исследование на основе данных популяционных раковых регистров (ПРР). Когорту составили пациентки с впервые установленным инвазивным РМЖ, диагностированным в 2008–2023 гг.; датой включения в когорту считали дату установления диагноза. Исходами наблюдения служили смерть от РМЖ и показатели относительной выживаемости.

Источники данных и субъекты Российской Федерации. В исследование включены деперсонализированные данные популяционных раковых регистров (ПРР) субъектов Российской Федерации Северо-Западного федерального округа (СЗФО). ПРР были объединены в базу данных «Злокачественные новообразования Северо-Западного федерального округа» [8, 9]. В исследование вошли данные следующих регистров: Архангельской области и Ненецкого автономного округа (НАО), Республики Коми, Республики Карелии, Мурманской, Калининградской и Псковской областей, а также Санкт-Петербурга. ПРР указанных регионов (за исключением Санкт-Петербурга) являются участниками международного проекта «Рак на пяти континентах, том XII» [10], что косвенно свидетельствует о приемлемом качестве кодирования и полноте регистрации первичных случаев. ПРР Санкт-Петербурга включён в анализ отдельно ввиду наибольшей численности населения и концентрации специализированных онкологических учреждений в СЗФО; по имеющейся оценке, качество регистровых данных в городе также достаточно для эпидемиологического анализа динамики заболеваемости, смертности и выживаемости.

Данные ПРР были объединены в единую аналитическую базу злокачественных новообразований СЗФО и проверены с помощью программного обеспечения «IARC/IACR Tools for Cancer Registries» [11]. Для удаления дубликатов и обработки множественных первичных опухолей применялись международные правила МКБ-О; всем случаям присвоен топографический код по МКБ-10.

Популяция и критерии включения. Для анализа отобраны случаи впервые установленного инвазивного РМЖ (код МКБ-10 C50.0–C50.9), диагностированного у пациенток в период с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2023 г. Из базы данных ПРР использовались следующие переменные: пол, дата рождения и возраст на момент диагноза, дата установления диагноза, регион постановки на учёт, стадия заболевания и основные компоненты TNM, дата и причина смерти (при наличии). Стадия (0/I/II/III/IV/неуточнённая) определялась из компонентов TNM ПРР по правилам AJCC, использовавшимся в соответствующий календарный период.

Данные о возрастном-половом составе населения субъектов Российской Федерации по годам были получены из официальной статистики Росстата и использовались в качестве знаменателей при расчёте заболеваемости, смертности и относительной выживаемости.

Смертность. Абсолютное число смертей от РМЖ в регионах СЗФО получено из данных Росстата в разрезе кодов МКБ-10 и календарных лет. Поскольку для свидетельств о смерти Росстата не фиксируется стадия заболевания, оценка смертности по стадиям проводилась косвенным методом: для каждого региона и календарного года число смертей от C50 по данным Росстата распределялось пропорционально долям стадий среди всех смертей от РМЖ, зарегистрированных в соответствующем ПРР. Незвестная стадия также включалась в структуру смертности: её доля среди умерших пациенток из ПРР учитывалась наряду с другими стадиями при перераспределении общего числа смертей по данным Росстата.

Возрастная стандартизация. Стандартизованные показатели заболеваемости (СПЗ; age-standardized incidence rate, ASIR) и смертности (СПС; age-standardized mortality rate, ASMR) рассчитывались прямым методом с использованием мирового стандарта населения Segi–Doll 1960 г. [12] по пятилетним возрастным группам (0–4, 5–9, ..., 80–84, 85+). Все показатели выражены на 100 тыс. женского населения. Выбор Segi 1960 обусловлен необходимостью обеспечения сопоставимости с историческими рядами отечественных эпидемиологических публикаций и с данными GLOBOCAN/CI5 [1,

10]; ограничения выбора стандарта обсуждаются ниже.

Периоды сравнения. Анализ проводился в двух взаимодополняющих временных разрезах:

– Годовые ряды 2008–2023 гг. — для оценки динамики стандартизованной заболеваемости и смертности, а также структуры распределения по стадиям (рис. 1, 2, 3, 4).

– Три неперекрывающихся пятилетних периода — 2008–2012, 2013–2017, 2018–2022 — для сравнения стандартизованных показателей заболеваемости и смертности, отношения M:I, одногодичной летальности, структуры по стадиям, а также для расчёта пятилетней относительной выживаемости методом Эдерера II (табл. 1, 2, 3, рис. 5, 6). Цензурирование производилось по состоянию на 1 января 2026 г., что обеспечивает не менее одного года потенциального наблюдения для пациенток, у которых диагноз впервые был поставлен в 2022 г.

Рассчитываемые показатели

– Абсолютные числа — впервые установленные случаи и смерти от РМЖ, в том числе в разрезе стадий.

– Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности на 100 тыс. женского населения (по Segi 1960).

– Структура стадий — доли I/II/III/IV и неуточнённой стадии в общем числе зарегистрированных случаев за календарный год или период.

– Отношение смертность/заболеваемость (M:I) — как суррогат популяционной летальности, рассчитанное по стандартизованным показателям; интерпретируется как индикатор системной эффективности диагностики и лечения [2].

– Одногодичная летальность — доля пациенток, умерших в течение первого года после установления диагноза, среди всех впервые выявленных случаев соответствующего периода; показатель рассчитывался как простая доля и не является оценкой выживаемости.

– Пятилетняя относительная выживаемость — рассчитывалась по методу Эдерера II с использованием таблиц смертности регионального населения; представлена по периодам диагностики (2008–2012, 2013–2017, 2018–2022) в разрезе стадий и возрастных групп (0–49, 50–59, 60–69, 70–79 лет), с 95 % доверительными интервалами (табл. 3, рис. 5, 6).

Анализ региональных показателей. Все показатели дополнительно рассчитывались по каждому субъекту СЗФО в отдельности с целью оценки межрегиональных особенностей. Для оценки региональных показателей использовались стандартизованные показатели заболеваемости и смертности, и те же периоды (2008–2012, 2013–2017, 2018–2022), что обеспечивает сопоставимость между регионами.

Программное обеспечение. Обработка и анализ данных выполнены в среде R (версия 4.3+, коллекция пакетов tidyverse, пакеты survival, relsurv для расчёта наблюдательной и относительной выживаемости, flextable для подготовки таблиц, ggplot2 для построения графиков).

Результаты

В исследование были включены данные о 87 498 случаях впервые установленного РМЖ (МКБ-10 C50) у жительниц субъектов Северо-Западного федерального округа (СЗФО) Российской Федерации за период 2008–2023 гг. В разрезе пятилетних периодов число впервые выявленных случаев увеличилось с 22 520 в 2008–2012 гг. до 27 898 в 2013–2017 гг. и 30 167 в 2018–2022 гг. (+34,0 % между крайними периодами). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в России РМЖ устойчиво занимает лидирующее место, что соответствует общемировым эпидемиологическим трендам.

Несмотря на рост числа новых случаев РМЖ, абсолютное число смертей от этого заболевания в СЗФО постепенно сокращалось: с 9 678 в 2008–2012 гг. до 9 565 в 2013–2017 гг. и 8 760 в 2018–2022 гг. (–9,5 % между крайними периодами). Снижение произошло преимущественно за счёт ранних стадий: при I стадии число смертей уменьшилось с 566 до 483 (–14,7 %), при II — с 3 083 до 2 229 (–27,7 %), при III — с 4 124 до 3 163 (–23,3 %). Также существенно сокра-

тилось число смертей в группе с неутонченной стадией — с 318 до 63 (–80,2 %). Вместе с тем абсолютное число смертей при IV стадии выросло с 1 588 до 2 822 (+77,7 %), что согласуется с ростом числа вновь выявленных случаев на этой стадии (с 1 580 до 2 423; +53,4 %).

Стандартизованный показатель заболеваемости, учитывающий изменения возрастной структуры населения, вырос с 48,4 на 100 тыс. женского населения в 2008–2012 гг. до 57,1 в 2013–2017 гг. и 59,4 в 2018–2022 гг. (+22,7 % между крайними периодами; рис. 1). Основной вклад в этот прирост обеспечили ранние стадии: стандартизованный показатель при I стадии увеличился с 9,97 до 18,40 на 100 тыс. женского населения (+84,6 %), при II стадии — с 21,5 до 25,3 (+17,5 %). Стандартизованный показатель для IV стадии вырос с 3,27 до 4,54 на 100 тыс. женского населения (+38,8 %), тогда как для III стадии он снизился с 12,9 до 11,1 (–14,1 %). Показатель по неутонченной стадии снизился почти в три раза (с 0,76 до 0,26 на 100 тыс. женского населения), что подтверждает улучшение качества стадирования в популяционном регистре. В 2020–2021 гг. наблюдался кратковременный спад заболеваемости с последующим восстановлением. Данный спад соответствует характерному для онкологических нозологий «пандемийному провалу» выявляемости.

В структуре заболеваемости за наблюдаемый период зафиксировано смещение в сторону более ранних стадий. Доля I стадии среди всех зарегистрированных случаев РМЖ увеличилась с

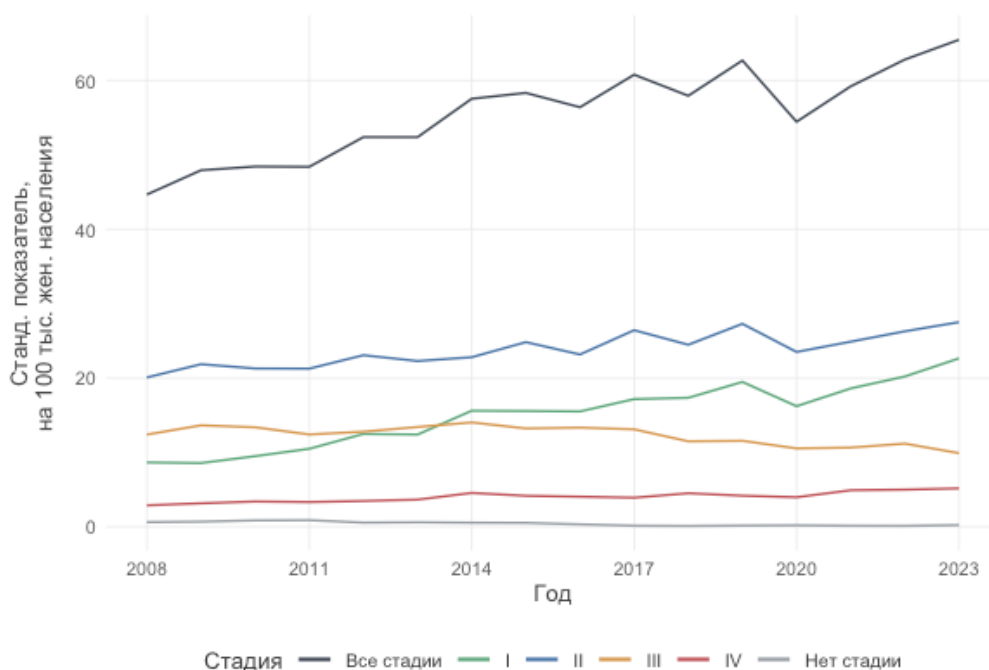


Рис. 1. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ по стадиям в СЗФО, 2008–2023 гг. (мировой стандарт 1960 г.)
Fig. 1. Age-standardized incidence rates of breast cancer by stage in the North-West Federal District (NWFD), 2008–2023 (Segi 1960 world standard population)

19,8 % в 2008–2012 гг. до 26,7 % в 2013–2017 гг. и 31,0 % в 2018–2022 гг., тогда как доля III стадии сократилась с 27,1 % до 23,7 % и далее до 18,9 %. II стадия на протяжении всего периода оставалась наиболее распространённой, её доля варьировала в пределах 41,1–44,3 %. Доля IV стадии оставалась относительно стабильной на уровне 7,0–8,0 %. Доля случаев с неуточнённой

стадией сократилась с 1,8 % до 0,3 %, что отражает повышение качества регистрации стадии в СЗФО.

Структура заболеваемости за наблюдаемый период изменилась (рис. 2). Доля I стадии в общей структуре заболеваемости РМЖ выросла с 18,8 % в 2008 г. до 34,8 % в 2023 г., тогда как доля III стадии сократилась с 28,2 % до 15,2 %.

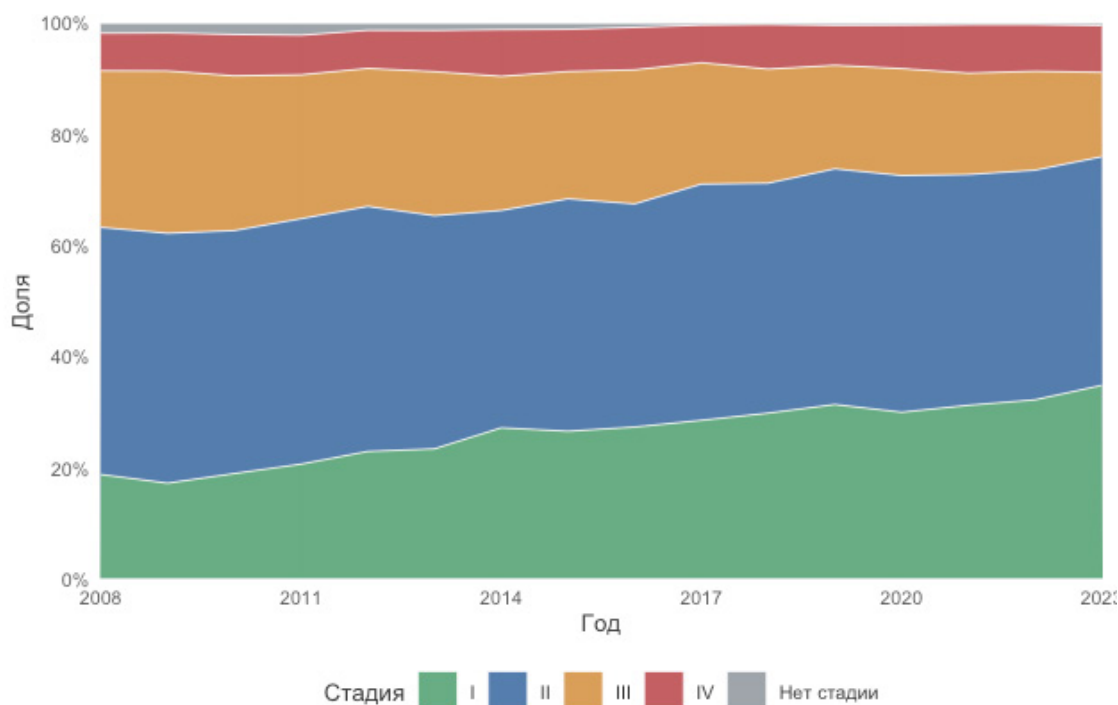


Рис. 2. Доля стадий в структуре заболеваемости РМЖ в СЗФО, 2008–2023 гг.

Fig. 2. Stage distribution of breast cancer incidence in the NWFD, 2008–2023

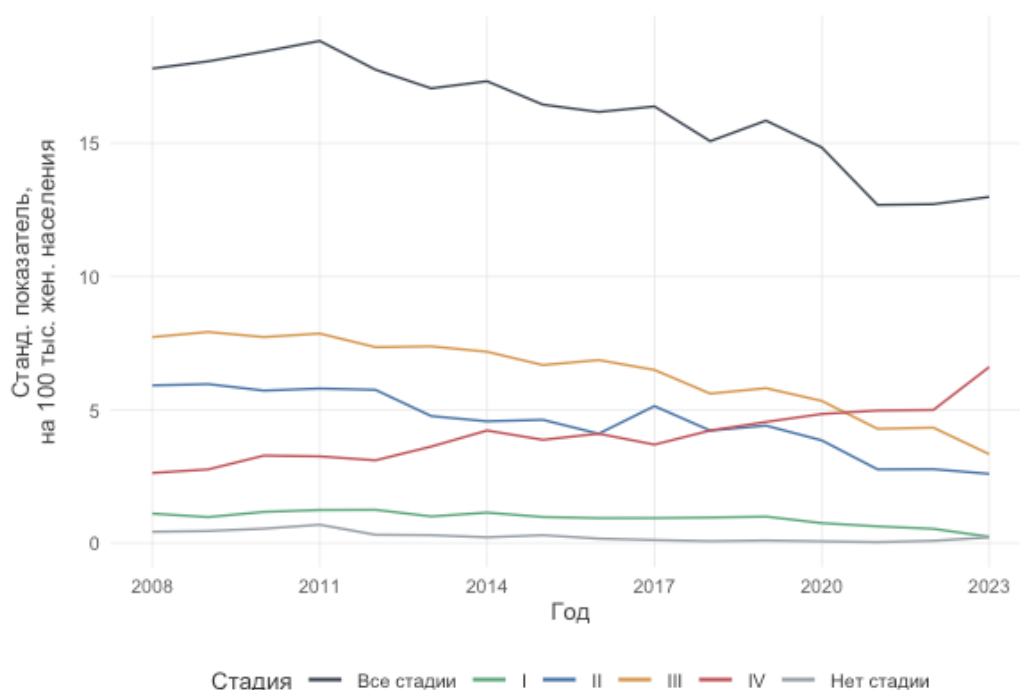


Рис. 3: Динамика стандартизованного показателя смертности от РМЖ в СЗФО, 2008–2023 гг. (мировой стандарт 1960 г.)

Fig. 3. Age-standardized mortality rates of breast cancer in the NWFD, 2008–2023 (Segi 1960 world standard)

II стадия сохранила ведущее положение на протяжении всего периода наблюдения: её доля варьировала от 39,1 % до 45,0 %. Доля IV стадии оставалась относительно стабильной в диапазоне 6,76–8,72 %. Выраженное сокращение доли случаев с неутонченной стадией заболевания (с 1,82 % до 0,43 %) свидетельствует о повышении качества стадирования на этапе первичной регистрации.

Стандартизованный показатель смертности от РМЖ в СЗФО снижается: с 18,2 на 100 тыс. женского населения в 2008–2012 гг. до 16,7 в 2013–2017 гг. и 14,2 в 2018–2022 гг. (–21,7 % между крайними периодами; рис. 3). Снижение также определяется при расчете смертности по стадиям: при I стадии — с 1,14 до 0,77 (–32,5 %), при II — с 5,82 до 3,60 (–38,1 %), при III — с 7,72 до 5,07 на 100 тыс. женского населения (–34,3 %). При IV стадии, напротив, отмечен рост стандартизованного показателя смертности с 3,01 до 4,72 на 100 тыс. женского населения (+56,8 %), что соответствует одновременному росту абсолютного числа и доли вновь выявленных случаев РМЖ на этой стадии. Стандартизованный показатель смертности при неутонченной стадии сократился более чем в шесть раз (с 0,50 до 0,08 на 100 тыс. женского населения), что в большей степени отражает улучшение полноты стадирования, а не истинную динамику смертности.

Отношение смертности к заболеваемости (М:И) подтверждает улучшение исходов заболевания на ранних и промежуточных (III) стадиях. В целом по СЗФО коэффициент М:И последовательно снижался: с 0,43 в 2008–2012 гг. до 0,34 в 2013–2017 гг. и 0,29 в 2018–2022 гг. При I стадии М:И уменьшился с 0,13 до 0,05, при II — с 0,31 до 0,18, при III — с 0,68 до 0,56. При IV стадии, напротив, М:И вырос с 1,01 до 1,16, что отражает сохраняющуюся высокую летальность при позднем выявлении заболевания и опережающий рост смертности относительно заболеваемости в этой группе.

Одногодичная летальность также снижалась (табл. 1). В целом по СЗФО показатель уменьшился с 9,42 % в 2008–2012 гг. до 7,64 % в 2013–2017 гг. и 6,12 % в 2018–2022 гг. На I

стадии он оставался низким (около 1 %), при II стадии снизился с 3,45 % до 2,90 %, при III — с 14,35 % до 9,10 %, на IV — с 48,48 % до 33,71 %. Для группы с неутонченной стадией показатель был нестабилен (22,50 % → 26,00 % → 34,44 %) из-за малого числа случаев (в абсолютных значениях), стоит с осторожностью относиться к увеличению относительного показателя.

Пятилетняя относительная выживаемость в СЗФО также демонстрирует положительную динамику от периода к периоду (табл. 3): в целом по СЗФО — с 71,0 % (95 % ДИ: 70,3–71,7) в 2008–2012 гг. до 76,8 % (95 % ДИ: 76,2–77,5) в 2013–2017 гг. и 79,1 % (95 % ДИ: 78,4–79,8) в 2018–2022 гг. При I стадии показатель стабильно высок (98,1 → 99,0 → 98,2 %), при II стадии незначительное увеличение (82,8 → 86,8 → 86,5 %). Наиболее клинически значимое улучшение зарегистрировано при III стадии (с 50,4 % (95 % ДИ: 49,0–51,9) до 60,0 % (95 % ДИ: 58,3–61,8)) и при IV стадии (с 17,0 % (95 % ДИ: 15,1–19,1) до 22,9 % (95 % ДИ: 20,8–25,1)). Анализ показателей в разрезе субъектов СЗФО выявил выраженную межрегиональную диспропорцию (табл. 2, 3). Стандартизованный показатель заболеваемости в 2018–2022 гг. находился в границах от 50,9 на 100 тыс. женского населения (Архангельская обл. и НАО) до 62,0 на 100 тыс. женского населения (Санкт-Петербург); при этом доля случаев РМЖ, выявленных на I стадии, варьировала от 20,0 % (Псковская обл.) и 24,5 % (Калининградская обл.) до 38,1–38,5 % (Республика Коми, Мурманская обл.), что свидетельствует о неравномерности охвата маммографическим скринингом и разной эффективности ранней диагностики. Стандартизованный показатель смертности за тот же период составил от 11,7 (Архангельская обл. и НАО) до 14,9 на 100 тыс. женского населения (Санкт-Петербург), а одногодичная летальность по всем стадиям — от 5,60 % (Санкт-Петербург) до 7,66 % (Республика Коми). Пятилетняя относительная выживаемость выросла во всех анализируемых субъектах СЗФО: наибольший прирост в Калининградской обл. (с 69,0 % (95 % ДИ:

Таблица 1. Одногодичная летальность при РМЖ в СЗФО по стадиям и периодам диагностики, %

Стадия	2008–2012	2013–2017	2018–2022
Все стадии	9,42	7,64	6,12
I	1,01	1,09	1,24
II	3,45	3,28	2,90
III	14,35	10,84	9,10
IV	48,48	42,23	33,71
Нет стадии	22,50	26,00	34,44

Таблица 2. Основные эпидемиологические показатели РМЖ по субъектам СЗФО и периодам (2008–2022)

Регион	Показатель	Все стадии					I			II			III			IV			Нет стадии			
		2008–2012	2013–2017	2018–2022	2008–2012	2013–2017	2018–2022	2008–2012	2013–2017	2018–2022	2008–2012	2013–2017	2018–2022	2008–2012	2013–2017	2018–2022	2008–2012	2013–2017	2018–2022	2008–2012	2013–2017	2018–2022
Северо-Западный ФО	Число случаев	22520	27898	30167	4455	7442	9340	9973	11475	12624	6105	6612	5685	1580	2111	2423	407	258	95			
	Станд. показатель	48.39	57.11	59.44	9.97	15.3	18.4	21.53	23.9	25.29	12.94	13.44	11.11	3.27	4.06	4.54	0.76	0.5	0.26			
	Число смертей	9678	9565	8760	566	580	483	3083	2666	2229	4124	3936	3163	1588	2207	2822	318	176	63			
	Станд. показатель	18.16	16.68	14.22	1.14	1	0.77	5.82	4.64	3.6	7.72	6.93	5.07	3.01	3.9	4.72	0.5	0.23	0.08			
	Соотношение M:I	0.43	0.34	0.29	0.13	0.08	0.05	0.31	0.23	0.18	0.68	0.6	0.56	1.01	1.05	1.16	0.78	0.68	0.66			
Санкт-Петербург	Число случаев	12140	15492	17325	2417	4179	5465	5153	6123	7051	3685	3805	3277	624	1192	1451	261	193	81			
	Станд. показатель	51.02	59.75	61.96	10.66	16.17	19.78	21.65	24.11	25.68	15.27	14.58	11.49	2.63	4.41	4.84	0.96	0.72	0.44			
	Число смертей	5789	5719	5262	334	340	324	1740	1511	1306	2825	2432	1878	676	1291	1699	213	145	55			
	Станд. показатель	20.59	18.38	14.86	1.32	1.09	0.94	6.16	4.78	3.65	9.99	7.87	5.12	2.5	4.32	5.05	0.65	0.36	0.14			
	Соотношение M:I	0.48	0.37	0.3	0.14	0.08	0.06	0.34	0.25	0.19	0.77	0.64	0.57	1.08	1.08	1.17	0.82	0.75	0.68			
Архангельск. обл. и НАО	Число случаев	2146	2500	2657	301	540	739	1034	1109	1142	580	640	550	200	191	220	31	20	6			
	Станд. показатель	39.8	46.9	50.93	6.05	10.15	14.39	19.03	21.2	22.32	11.1	12.24	10.88	3.85	3.82	4.59	0.78	0.92	0.28			
	Число смертей	722	740	710	23	32	12	224	191	162	290	316	290	168	175	239	18	26	8			
	Станд. показатель	12.32	11.97	11.73	0.39	0.49	0.18	3.81	3.19	2.7	4.98	5.26	4.63	3.2	3.03	4.48	0.36	0.78	0.15			
	Соотношение M:I	0.34	0.3	0.27	0.08	0.06	0.02	0.22	0.17	0.14	0.5	0.49	0.53	0.84	0.92	1.09	0.58	1.3	1.33			
Калининградская обл.	Число случаев	2081	2555	2888	228	402	707	1050	1322	1395	492	620	579	247	197	203	64	14	4			
	Станд. показатель	50.1	58.6	61.43	6	9.64	15.19	26.14	31.09	30.19	11.93	13.8	12.52	5.88	4.89	4.89	3.24	1.08	0.36			
	Число смертей	923	850	769	32	44	31	326	271	201	309	342	320	209	192	218	46	1	0			
	Станд. показатель	19.8	16.89	13.96	0.74	0.84	0.5	7.33	5.52	3.54	6.74	6.91	6.13	4.61	4.07	3.99	1.47	0.14	0			
	Соотношение M:I	0.44	0.33	0.27	0.14	0.11	0.04	0.31	0.2	0.14	0.63	0.55	0.55	0.85	0.97	1.07	0.72	0.07	0			
Мурманская обл.	Число случаев	1831	1947	1960	562	674	755	824	742	787	283	370	268	156	157	148	6	4	2			
	Станд. показатель	55.65	59.87	61.88	17.9	21.29	23.43	25.26	23.46	25.68	9.24	11.36	9.18	5.21	5.42	5.13	1.03	0.49	0.16			
	Число смертей	533	565	508	50	33	30	211	174	152	142	186	158	128	166	167	2	5	0			
	Станд. показатель	15.29	15.82	14.47	1.58	0.99	0.77	6.08	4.93	4.69	4.05	5.22	4.48	4.13	5.49	5.21	0.35	0.53	0			
	Соотношение M:I	0.29	0.29	0.26	0.09	0.05	0.04	0.26	0.23	0.19	0.5	0.5	0.59	0.82	1.06	1.13	0.33	1.25	0			
Псковская обл.	Число случаев	1422	1634	1636	193	328	327	677	757	823	411	417	350	140	131	136	1	1	0			
	Станд. показатель	43.4	49.83	51.45	6.54	10.71	10.44	21.17	23.12	26.56	13.61	13.43	11.3	4.88	4.38	4.92	0.08	0.13	0			
	Число смертей	628	612	526	29	18	13	205	187	154	258	262	212	135	144	147	1	1	0			
	Станд. показатель	16.34	15.31	13.77	0.8	0.43	0.33	5.18	4.47	3.79	7.2	6.95	5.8	4.13	4.01	4.41	0.1	0.17	0			
	Соотношение M:I	0.44	0.37	0.32	0.15	0.05	0.04	0.3	0.25	0.19	0.63	0.63	0.61	0.96	1.1	1.08	1	1	0			
Респ. Карелия	Число случаев	1336	1671	1742	329	514	600	558	691	707	336	360	319	104	105	116	9	1	0			
	Станд. показатель	46.2	56.2	61.8	12.1	18.37	21.78	19.91	23.93	25.32	11.42	12.2	12.12	4.3	3.69	4.66	0.98	0.08	0			
	Число смертей	518	536	460	49	40	48	168	171	120	193	196	132	104	125	160	4	3	0			
	Станд. показатель	15.44	15.14	13.64	1.65	1.16	1.3	4.72	4.92	3.26	5.93	5.68	4.26	3.7	4.25	5.24	0.24	0.24	0			
	Соотношение M:I	0.39	0.32	0.26	0.15	0.08	0.08	0.3	0.25	0.17	0.57	0.54	0.41	1	1.19	1.38	0.44	3	0			
Респ. Коми	Число случаев	1564	2099	1959	425	805	747	677	731	719	318	400	342	109	138	149	35	25	2			
	Станд. показатель	43.63	58.4	55.76	11.98	22.91	20.91	19.37	20.74	21.53	9.24	11.31	10.18	3.47	4.21	4.76	1.82	2.32	0.24			
	Число смертей	547	537	489	47	71	33	186	146	95	182	191	163	108	123	189	23	6	8			
	Станд. показатель	14.37	13.87	12.17	1.32	1.84	0.85	5	3.77	2.36	5.03	5.05	4.24	3.03	3.6	4.98	1.11	0.23	0.99			
	Соотношение M:I	0.35	0.26	0.25	0.11	0.09	0.04	0.27	0.2	0.13	0.57	0.48	0.48	0.99	0.89	1.27	0.66	0.24	4			

66,8–71,4) до 83,4 % (95 % ДИ: 81,5–85,4)) и Архангельской обл. с НАО (с 74,3 % (95 % ДИ: 72,1–76,6) до 84,2 % (95 % ДИ: 82,3–86,2)); в 2018–2022 гг. Лучшие показатели пятилетнего дожития отмечены в Мурманской обл. (85,5 % (95 % ДИ: 83,3–87,9)) и Республике Карелия (84,5 % (95 % ДИ: 81,9–87,1)), тогда как в Санкт-Петербурге прирост был минимальным

(с 68,4 % (95 % ДИ: 67,3–69,4) до 74,7 % (95 % ДИ: 73,6–75,7)).

Годовые тренды стандартизованных показателей заболеваемости и смертности (рис. 4) в СЗФО подтверждают эти выводы и показывают неоднородность динамики: в Санкт-Петербурге и Калининградской области рост заболеваемости сопровождается устойчивым снижением

Таблица 3. Относительная пятилетняя выживаемость при РМЖ по субъектам СЗФО и периодам, % (95 % ДИ)

Регион	Стадия	2008–2012	2013–2017	2018–2022
Северо-Западный ФО	Все стадии	71.0 (70.3-71.7)	76.8 (76.2-77.5)	79.1 (78.4-79.8)
	I	98.1 (97.0-99.2)	99.0 (98.2-99.9)	98.2 (97.3-99.1)
	II	82.8 (81.8-83.9)	86.8 (85.9-87.8)	86.5 (85.5-87.5)
	III	50.4 (49.0-51.9)	58.3 (57.0-59.7)	60.0 (58.3-61.8)
	IV	17.0 (15.1-19.1)	16.6 (14.9-18.4)	22.9 (20.8-25.1)
Санкт-Петербург	Все стадии	68.4 (67.3-69.4)	74.1 (73.2-75.1)	74.7 (73.6-75.7)
	I	96.2 (94.6-97.9)	97.5 (96.2-98.8)	94.9 (93.4-96.4)
	II	81.0 (79.5-82.6)	84.7 (83.3-86.0)	82.3 (80.7-83.9)
	III	47.2 (45.4-49.2)	56.9 (55.0-58.8)	57.2 (54.7-59.7)
	IV	20.6 (17.5-24.3)	19.6 (17.2-22.2)	23.6 (20.9-26.7)
Архангельск. обл. и НАО	Все стадии	74.3 (72.1-76.6)	79.1 (77.1-81.1)	84.2 (82.3-86.2)
	I	102.1 (99.0-105.4)	99.2 (96.3-102.2)	103.0 (100.6-105.5)
	II	86.9 (84.1-89.8)	90.8 (88.3-93.4)	93.7 (91.0-96.4)
	III	59.6 (55.3-64.2)	63.0 (58.9-67.3)	64.7 (60.0-69.7)
	IV	15.9 (11.3-22.4)	14.2 (9.8-20.6)	23.2 (17.6-30.4)
Калининградская обл.	Все стадии	69.0 (66.8-71.4)	78.0 (76.1-80.0)	83.4 (81.5-85.4)
	I	96.0 (91.4-100.9)	101.7 (99.0-104.5)	102.0 (99.6-104.5)
	II	84.1 (81.4-87.0)	89.4 (87.0-91.8)	92.2 (89.7-94.7)
	III	54.9 (50.1-60.0)	59.0 (54.8-63.6)	62.3 (57.5-67.5)
	IV	16.1 (11.8-21.9)	11.0 (7.2-16.7)	18.9 (13.4-26.8)
Мурманская обл.	Все стадии	77.7 (75.4-80.0)	81.5 (79.2-83.7)	85.5 (83.3-87.9)
	I	98.7 (96.1-101.4)	103.5 (101.1-105.8)	101.5 (98.8-104.3)
	II	83.3 (80.1-86.6)	85.3 (81.9-88.8)	88.3 (84.9-91.8)
	III	51.8 (45.8-58.7)	61.7 (56.2-67.8)	65.0 (58.4-72.5)
	IV	16.9 (11.6-24.5)	14.1 (9.1-21.7)	24.8 (16.9-36.4)
Псковская обл.	Все стадии	68.9 (66.1-71.9)	75.6 (73.1-78.3)	79.2 (76.5-82.0)
	I	99.2 (94.0-104.6)	100.1 (96.3-104.1)	102.5 (98.4-106.7)
	II	84.2 (80.5-88.2)	87.7 (84.4-91.2)	89.0 (85.5-92.7)
	III	48.0 (42.9-53.7)	54.2 (49.0-59.8)	55.8 (49.6-62.7)
	IV	13.8 (8.8-21.7)	12.5 (7.6-20.5)	24.4 (17.2-34.7)
Респ. Карелия	Все стадии	75.7 (72.9-78.5)	82.2 (79.8-84.6)	84.5 (81.9-87.1)
	I	101.1 (97.7-104.5)	101.2 (98.2-104.2)	101.8 (98.8-104.8)
	II	85.2 (81.2-89.3)	90.0 (86.7-93.5)	87.7 (83.8-91.8)
	III	54.7 (49.1-61.0)	60.5 (55.0-66.5)	69.7 (63.2-76.7)
	IV	11.9 (6.9-20.5)	12.1 (7.0-20.8)	18.9 (12.3-29.0)
Респ. Коми	Все стадии	76.0 (73.5-78.6)	81.9 (79.8-84.0)	80.2 (77.8-82.8)
	I	100.4 (97.4-103.5)	98.5 (96.2-101.0)	97.6 (94.6-100.7)
	II	82.2 (78.7-85.8)	89.2 (86.1-92.6)	87.1 (83.4-91.0)
	III	55.9 (50.1-62.4)	60.3 (55.1-66.0)	57.4 (51.2-64.3)
	IV	10.0 (5.6-17.7)	12.5 (7.8-20.1)	17.6 (11.5-26.9)



Рис. 4. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости, смертности и пятилетней выживаемости при РМЖ по субъектам СЗФО, 2008–2023 гг. (мировой стандарт 1960 г.)

Fig. 4. Age-standardized incidence, mortality, and five-year relative survival of breast cancer by NWFD region, 2008–2023 (Segi 1960 world standard)



Рис. 5. Относительная выживаемость при РМЖ по возрастным группам и периодам диагностики (часть 1): Северо-Западный ФО, Санкт-Петербург, Архангельская обл. и НАО, Калининградская обл.

Fig. 5. Relative survival of breast cancer patients by age group and period of diagnosis (Part 1): NWFD, Saint Petersburg, Arkhangelsk Region and Nenets Autonomous Okrug (NAO), and Kaliningrad Region

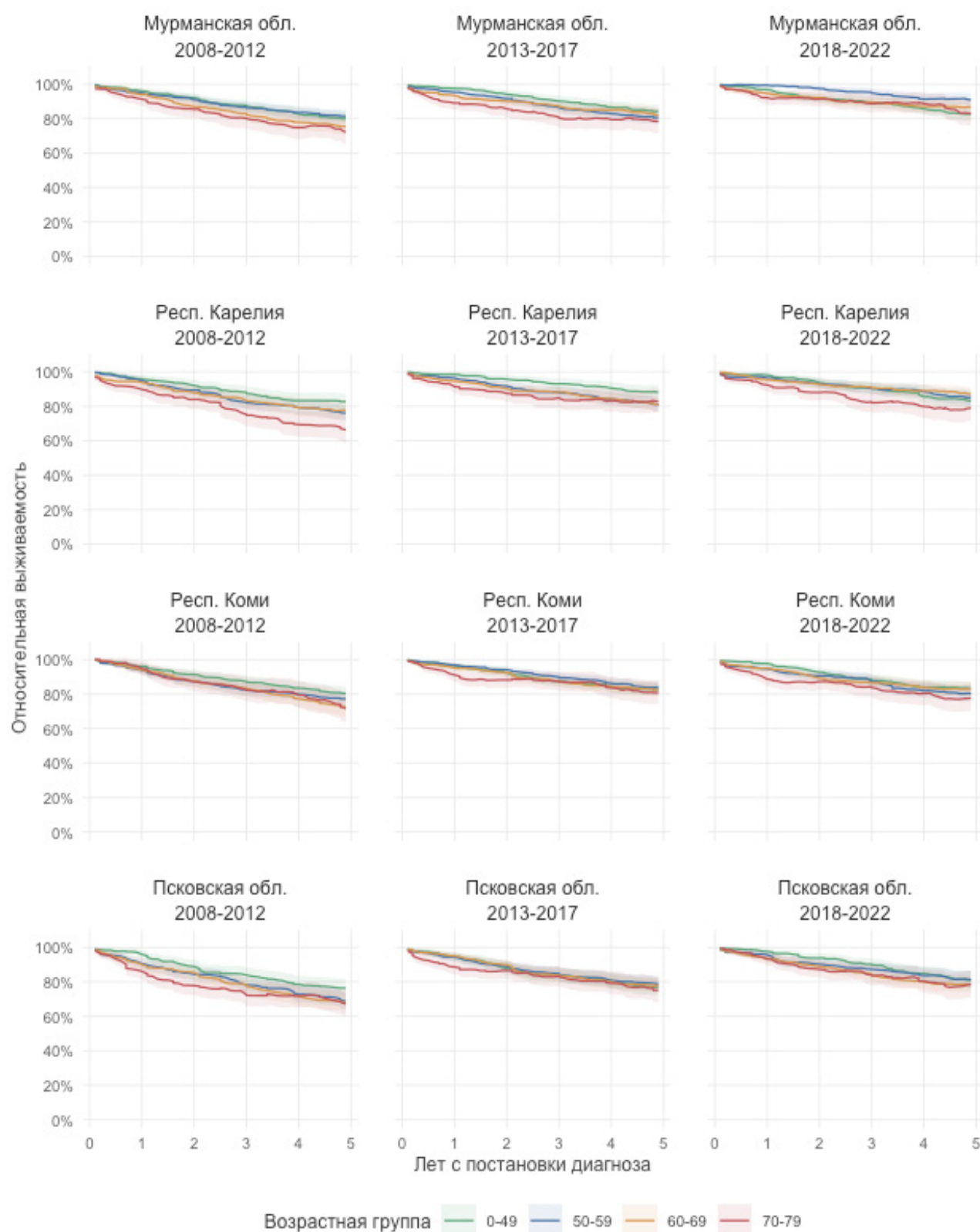


Рис. 6. Относительная выживаемость при РМЖ по возрастным группам и периодам диагностики (часть 2): Мурманская обл., Республика Карелия, Республика Коми, Псковская обл.

Fig. 6. Relative survival of breast cancer patients by age group and period of diagnosis (Part 2): Murmansk Region, Republic of Karelia, Komi Republic, and Pskov Region

смертности; в Республике Карелия и Мурманской области наблюдается одновременный рост заболеваемости и снижение смертности при относительно более высоких исходных показателях летальности; в Архангельской области и НАО, Республике Коми и Псковской области рост заболеваемости менее выражен, при этом стандартизованный показатель смертности остаётся относительно стабильным. В 2020–2021 гг. в большинстве субъектов фиксируется характерный провал кривой заболеваемости, связанный с ограничениями при проведении диагностических исследований (в том числе диспансеризации определённых групп взрослого населения) в период пандемии COVID-19, с последующим восстановлением показателей к 2022–2023 гг.

Возрастная структура относительной выживаемости также заметно различается между субъектами (рис. 5, рис. 6). В СЗФО в целом к пятому году наблюдения относительная выживаемость увеличилась во всех возрастных группах: у пациенток 0–49 лет — с 76,4 % в 2008–2012 гг. до 83,2 % в 2018–2022 гг., 50–59 лет — с 72,7 % до 80,5 %, 60–69 лет — с 70,7 % до 81,5 %, 70–79 лет — с 68,6 % до 76,1 %. Наиболее выраженный прирост отмечен в группах 60–69 лет (+10,8 п.п.) и 70–79 лет (+7,5 п.п.), однако старшая возрастная группа сохраняла наименее благоприятные показатели.

В период 2018–2022 гг. межрегиональные различия сохранялись во всех возрастных группах. У пациенток 0–49 лет пятилетняя относительная выживаемость варьировала от 81,0 % в Псковской области до 85,8 % в Калининградской области; в группе 50–59 лет — от 76,4 % в Санкт-Петербурге до 90,9 % в Мурманской области; в группе 60–69 лет — от 77,8 % в Санкт-Петербурге до 87,0 % в Республике Карелия. Наиболее выраженный возрастной градиент наблюдался в группе 70–79 лет, где показатель варьировал от 71,2 % в Санкт-Петербурге до 85,1 % в Архангельской области и НАО; значения ниже 80 % также отмечались в СЗФО в целом (76,1 %), Республике Коми (77,7 %), Псковской области (78,6 %) и Республике Карелия (79,0 %).

В целом в СЗФО за 2008–2023 гг. наблюдался рост заболеваемости РМЖ, который происходил преимущественно за счёт ранних стадий. Одновременно отмечено снижение стандартизованного показателя смертности при I–III стадиях, сокращение отношения смертности к заболеваемости (М:І), уменьшение одногодичной летальности, а также увеличение пятилетней относительной выживаемости. При этом при IV стадии зафиксированы рост числа новых случаев и повышение стандартизованного показателя смертности.

Обсуждение

Представленный анализ регистровых данных восьми субъектов СЗФО за 2008–2023 гг. показывает типичную для регионов с высоким ИЧР эпидемиологическую картину РМЖ: рост стандартизованных показателей заболеваемости преимущественно за счёт ранних стадий, снижение стандартизованных показателей смертности и улучшение выживаемости. Стандартизованный показатель заболеваемости увеличился с 48,4 на 100 тыс. женского населения в 2008–2012 гг. до 59,4 в 2018–2022 гг. (+22,7 %; рис. 1), при этом СПЗ РМЖ выявленной при I стадии вырос на 84,6 %, а её доля в структуре новых случаев увеличилась — с 19,8 % до 31,0 % (рис. 2). Наблюдаемый прирост заболеваемости согласуется с мировыми данными GLOBOCAN-2022 и прогнозом до 2050 г.: в странах с очень высоким ИЧР СПЗ РМЖ достигает 75,6 на 100 тыс. женского населения и продолжает расти за счёт демографического старения населения и совершенствования методов диагностики РМЖ. В то время как в странах с низким ИЧР сохраняется обратная ситуация — более низкая заболеваемость при непропорционально высокой смертности [1–3]. Тот факт, что основной вклад в рост заболеваемости в СЗФО внесли случаи, выявленные при I стадии, это можно рассматривать как показатель расширения доступа к маммографическому скринингу (диспансеризации определённых групп взрослого населения) и улучшения полноты стадирования в ПРР.

На фоне увеличения заболеваемости в СЗФО зафиксировано снижение стандартизованного показателя смертности — с 18,2 до 14,2 на 100 тыс. женского населения (–21,7 %; рис. 3) и сокращение отношения М:І с 0,43 до 0,29. Такое расхождение заболеваемости и смертности — один из ключевых маркеров эффективности системы онкологической помощи — согласуется с европейскими данными эпохи популяционного маммографического скрининга, внедрение которого сопровождалось снижением смертности до 1–4 % в год [2, 4]. Снижение одногодичной летальности с 9,42 % до 6,12 % также может свидетельствовать об улучшении раннего выявления РМЖ и доступности лечения. Параллельно с этим в СЗФО выросла относительная пятилетняя выживаемость — с 71,0 % (95 % ДИ: 70,3–71,7) до 79,1 % (95 % ДИ: 78,4–79,8), что приближает показатель к значениям Великобритании за 2015–2019 гг. (85,6 %) [13] и превышает показатели выживаемости по стадии для стран с переходной экономикой [6]. Наиболее значимая динамика наблюдается при III стадии (с 50,4 % до 60,0 %) и IV стадии (с 17,0 % до

22,9 %), что типично для стран, которые внедряли таргетную и анти-HER2-терапию.

Вместе с тем анализ распределения по стадиям показывает, что успехи ранней диагностики лишь частично «перекрывают» бремя распространённого РМЖ: абсолютное число и стандартизованный показатель смертности при IV стадии выросли (+77,7 % и +56,8 % соответственно), а отношение М:И при IV стадии увеличилось с 1,01 до 1,16. Это характерно для стран с развитой диагностикой, но неполным охватом скрининговыми программами, когда значительное выявление заболевания при I стадии не позволяет компенсировать случаи *de novo* метастатического РМЖ и его позднюю диагностику [4, 6, 7]. Рост доли и смертности IV стадии нельзя объяснить только улучшением стадирования в ПРР: доля случаев с неутончённой стадией сократилась почти в шесть раз (с 1,8 % до 0,3 %), следовательно, миграция «неутончённых» случаев в IV стадию даёт лишь ограниченный вклад в наблюдаемый тренд. Масштаб прироста стандартизованного показателя заболеваемости при I стадии (+85 %) в СЗФО, сопоставим с показателями ряда стран Восточной и Центральной Европы и не достигает уровней стран, в которых уже давно внедрены популяционные программы скрининга, и которые сталкиваются с проблемами гипердиагностики [14]. Снижение стандартизованного показателя смертности и рост показателей выживаемости указывают, что дополнительно выявляемые случаи представлены преимущественно прогностически значимыми РМЖ.

В субъектах СЗФО значительно выражены эпидемиологические отличия в выявляемости и прогнозе развития РМЖ. Стандартизованные показатели заболеваемости в 2018–2022 гг. варьировали в границах от 50,9 до 62,0 на 100 тыс. женского населения, стандартизованные показатели смертности — от 11,7 до 14,9 на 100 тыс., а доля I стадии — от 20,0 % в Псковской области до 38,1–38,5 % в Республике Коми и Мурманской области (табл. 2, рис. 4). Пятилетняя относительная выживаемость также показывала существенные межрегиональные различия: наибольший прирост за наблюдаемый период зарегистрирован в Калининградской области (69,0 % → 83,4 %) и Архангельской области с НАО (74,3 % → 84,2 %), тогда как в Санкт-Петербурге, несмотря на наибольшее в СЗФО количество новых случаев РМЖ, высокую обеспеченность оборудованием и кадрами онкологической службы, прирост оказался минимальным (68,4 % → 74,7 %) (табл. 3). Возрастной анализ относительной выживаемости (рис. 5, 6) показал, что у наиболее низкие значения зарегистрированы у пациенток группы 70–79 лет практически во

всех субъектах, особенно в Псковской области и Санкт-Петербурге. Это согласуется с выводами сравнительных исследований о разнонаправленной динамике бремени РМЖ у женщин 20–54 лет и ≥ 55 лет и необходимости особого подхода в скрининговых программах и лечении пожилых [5]. Подобные различия показывают, что усреднённые показатели по СЗФО сглаживают региональные особенности и не позволяют сделать выводы о реальном бремени РМЖ. Необходимо проводить детальный разбор каждого показателя на уровне субъекта для определения эффективности их программ по ранней диагностике РМЖ.

Отдельно стоит проводить оценку «эффекта» пандемии COVID-19: в 2020–2021 гг. в большинстве субъектов СЗФО наблюдался характерный провал кривой заболеваемости с постепенным восстановлением к 2022–2023 гг. (рис. 1, 4). Краткосрочное снижение заболеваемости без соответствующего роста смертности согласуется с интерпретацией «пандемийного провала» как временной задержки постановки диагноза, а не как истинного изменения эпидемиологии РМЖ, что отмечалось и в европейских исследованиях [4]. Долгосрочные последствия этой задержки — в том числе возможное смещение распределения по стадиям в сторону более поздних стадий в когорте 2022–2024 гг. — требуют отдельной оценки по мере накопления данных.

Результаты проведённого исследования стоит интерпретировать с учётом ряда ограничений. Во-первых, использовались регистровые данные без информации о молекулярных подтипах опухоли, гормональном и HER2-статусе, проведённом системном лечении и социально-экономических характеристиках пациенток — эти факторы существенно влияют на выживаемость и ограничивают возможность причинной интерпретации наблюдаемых трендов [2, 4]. Во-вторых, структура смертности по стадиям получена не прямым учётом стадии в свидетельствах о смерти (которая Росстатом не фиксируется), а путём перераспределения общей смертности пропорционально долям стадий в смертях, зарегистрированных в ПРР; этот подход корректно воспроизводит уровень общей смертности, но чувствителен к качеству кодирования стадии в ПРР. В-третьих, использование мирового стандарта Segi 1960 обеспечивает сопоставимость с российскими данными и данными CI5 [10], однако ограничивает прямое сравнение с публикациями, использующими более современные стандарты (ESP-2013, World Standard 2000). В-четвёртых, анализ охватывает лишь часть субъектов СЗФО с приемлемым качеством данных, и полученные оценки не следует без дополнительной верификации экстраполировать на всю территорию федерального округа или

Российской Федерации. Период диагностики 2018–2022 гг. для расчёта пятилетней выживаемости включает годы пандемии COVID-19, что может оказывать эффект на оценки дожития и требует осторожной интерпретации при сравнении с более ранними периодами.

Заключение

За период 2008–2023 гг. в субъектах Северо-Западного федерального округа России отмечается положительная динамика в отношении РМЖ: рост заболеваемости произошёл преимущественно за счёт увеличения доли I стадии, одновременно снизились показатели смертности, отношение смертности к заболеваемости и одногодичная летальность, а пятилетняя относительная выживаемость выросла. Эти изменения согласуются с данными, характерными для стран и регионов, в которых внедряется маммографический скрининг и расширяется доступ к современным методам лечения.

Вместе с тем сохраняется неблагоприятная динамика при IV стадии — рост числа новых случаев и смертности от РМЖ. В результате проведенного анализа, в том числе по возрастным группам, показывает, что приоритетной задачей по диагностике РМЖ является увеличение охвата организованным маммографическим скринингом (диспансеризацией определённых групп взрослого населения) женщин 40–69 лет и применение наиболее эффективных методов лечения РМЖ.

Выраженные межрегиональные особенности в показателях заболеваемости, структуре по стадиям и выживаемости указывают на неоднородность реализации программ ранней диагностики и онкологической помощи в субъектах СЗФО. Регионы с низкими показателями выживаемости (в частности Псковская область, а также Санкт-Петербург, демонстрирующий минимальный прирост выживаемости) требуют дополнительных управленческих решений, ориентированных на повышение охвата скринингом и своевременное направление пациенток на специализированное лечение.

Полученные результаты могут использоваться для планирования и мониторинга мероприятий по профилактике, ранней диагностике и лечению РМЖ в СЗФО и служат методологической основой для аналогичных региональных исследований в других федеральных округах Российской Федерации.

Исследование зарегистрировано в clinicaltrials.gov, наименование исследования «Survival Monitoring in Russian Cancer Registries» (SURVIMON-2023), номер исследования NCT0604394.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Комаровой Александре Сергеевне за техническую подготовку материала и форматирование статьи.

Acknowledgments

The authors wish to thank Aleksandra S. Komarova for her editorial assistance and typesetting of the manuscript.

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. Данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локально-этическим комитетом.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). This type of study does not require review by a local ethics committee.

Участие авторов

Комаров Ю.И. — идея публикации, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста статьи;

Сергеев Е.В. — получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста статьи;

Павлова Н.Г. — получение и обработка данных, анализ результатов, подготовка табличных материалов, редактирование текста статьи;

Скляр А.О. — статистическая обработка данных, визуализация результатов, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи;

Туманова Ю.И. — методологическое сопровождение исследования, проверка и интерпретация данных, критический пересмотр текста статьи;

Хидишян К.Е. — сбор и проверка исходных данных, интерпретация результатов, редактирование текста статьи;

Назарова Е.А. — сбор и проверка данных, анализ литературных источников, редактирование текста статьи;

Беляев А.М. — разработка концепции исследования, научное руководство, критический пересмотр и утверждение финальной версии статьи.

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

Authors' contributions

Komarov Yu.I. — study concept, study design, data analysis and interpretation, manuscript writing and editing;

Sergeev E.V. — data acquisition and processing, analysis and interpretation of results, manuscript writing and editing;

Pavlova N.G. — data acquisition and processing, analysis of results, preparation of tables, manuscript editing;

Sklyarov A.O. — statistical data processing, data visualization, data analysis and interpretation, manuscript editing;

Tumanova Yu.I. — methodological support, data verification and interpretation, critical revision of the manuscript;
 Khidishyan K.E. — data collection and verification, interpretation of results, manuscript editing;
 Nazarova E.A. — data collection and verification, literature review, manuscript editing;
 Belyaev A.M. — study concept development, scientific supervision, critical revision and approval of the final manuscript.
 All authors approved the final version of the article before publication and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Kim J., Harper A., McCormack V., et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med.* 2025; 31(4): 1154-1162.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3>.
3. Freihat O., Sipos D., Kovacs A. Global burden and projections of breast cancer incidence and mortality to 2050: a comprehensive analysis of GLOBOCAN data. *Front Public Health.* 2025; 13: 1622954.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1622954>.
4. Cardoso R., Ola I., Jansen L., et al. Breast cancer incidence, by stage at diagnosis, and mortality in 21 European countries in the era of mammography screening: an international population-based study. *Lancet Reg Health Eur.* 2026; 62: 101574.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101574>.
5. Ouyang X., Liu H., Jin H. Global comparison of breast cancer burden between women aged 20–54 and ≥55 years (1990–2021). *Front Oncol.* 2026; 15: 1688642.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1688642>.
6. Fink H., Morgan E., Bardot A., et al. Breast cancer survival by stage at diagnosis in countries in transition: a population-based study. *Int J Cancer.* 2026; 159(1): 92-100.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.70353>.
7. Pessanha R. M., Grippa W. R., Silva Neto L. C. B., et al. Breast cancer-specific survival and prognostic factors in a statewide oncology network in Brazil: a registry-linked retrospective cohort study. *Cancer Rep (Hoboken).* 2026; 9(2): e70467.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cnr2.70467>.
8. Патент RU 2022621287. Комаров Ю.И., Барчук А.А., Назарова Е.А., et al. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Злокачественные новообразования Северо-Западного федерального округа». Российская Федерация: Федеральная служба по интеллектуальной собственности. Номер заявки: 2022620969; дата регистрации: 05.05.2022; дата публикации: 02.06.2022. [Patent RU 2022621287. Komarov Yu.I., Barchuk A.A., Nazarova E.A., et al. Certificate of state registration of the database “Malignant Neoplasms of the Northwestern Federal District”. Russian Federation: Federal Service for Intellectual Property. Application No. 2022620969; registration date: 5 May 2022; publication date: 2 June 2022 (In Rus)].
9. Назарова Е.А., Барчук А.А., Двойников В.М., et al. Анализ качества данных популяционного ракового регистра. Российская Федерация: Федеральная служба по интеллектуальной собственности. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025664684. [Nazarova E.A., Barchuk A.A., Dvoynikov V.M., et al. Analysis of the data quality of the population-based cancer registry. Russian Federation: Federal Service for Intellectual Property. Certificate of State Registration of a Computer Program No. 2025664684 (In Rus)].
10. Ed. by Bray F., Colombet M., Aitken J.F., et al. Cancer incidence in five continents, Volume XII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. (IARC scientific publication no. 169). ISBN: 978-92-832-2225-5.-URL: <https://publications.iarc.who.int/641>.
11. Ferlay J., Burkhard C., Whelan S., Parkin D.M. IARC/IAC.R check and conversion programs for cancer registries. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2005. (IARC technical report no. 42).
12. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–1957). Sendai: Japan Cancer Society, Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine. 1960.
13. Barclay N. L., Burn E., Delmestri A., et al. Trends in incidence, prevalence, and survival of breast cancer in the United Kingdom from 2000 to 2021. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 19069.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69006-1>.
14. Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(9): 605–613.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>.

Поступила в редакцию / Received / 27.04.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 12.05.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Юрий Игоревич Комаров / Yuriy I. Komarov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3256-0451>; eLibrary SPIN: 6381-4423; Author ID (Scopus): 789755.

Егор Витальевич Сергеев / Egor V. Sergeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8417-9352>.

Наталия Геннадьевна Павлова / Nataliia G. Pavlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7521-0774>; Clarivate Researcher ID: PXC-4031-2026.

Артем Олегович Скляр / Artyom O. Sklyarov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4657-4002>.

Юлия Игоревна Туманова / Yulia I. Tumanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6562-4071>; eLibrary SPIN: 1587-6016; Author ID (Scopus): 1253341.

Карина Ервандовна Хидишян / Karina E. Khidishian / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1281-3351>.

Екатерина Александровна Назарова / Ekaterina A. Nazarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0634-528X>; eLibrary SPIN: 2335-8338.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>; eLibrary SPIN: 9445-9473; Author ID (Scopus): 273109.





© А.П. Соколенко^{1,2}, Г.А. Янус², А.К. Цуцаев³, А.А. Епхиев³,
 М.С. Хестанова³, В.А. Саламова³, М.Б. Болиева³, Т.Ю. Велюхова¹, А.А. Романько¹,
 Я.В. Бельшева¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Высокая частота патогенного варианта *RAD51C* p.Arg193Ter у пациенток с наследственным раком молочной железы и яичников в Северной Осетии — Алании

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания, г. Владикавказ, Российская Федерация

© Anna P. Sokolenko^{1,2}, Grigoriy A. Yanus², Aslan K. Tsutsaev³, Alexander A. Ephiev³,
 Marina S. Khestanova³, Viktoria A. Salamova³, Marina B. Bolieva³, Tatiana Yu. Velyukhova¹,
 Alexandr A. Romanko¹, Yana V. Belysheva¹, Evgeny N. Imyanitov^{1,2}

High Frequency of the Pathogenic *RAD51C* p.Arg193Ter Variant in Patients with Hereditary Breast and Ovarian Cancer in North Ossetia — Alania

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

²St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia — Alania, the Russian Federation

Введение. Ранее мы показали, что наследственный рак молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) у пациенток неславянских национальностей из республик Северного Кавказа характеризуется выраженным «эффектом основателя» в отношении мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Цель. Охарактеризовать частоту и спектр патогенных герминальных вариантов *BRCA1*, *BRCA2*, а также *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51B/C/D*, *TP53* у пациенток с диагнозом РМЖ и РЯ из Северной Осетии — Алании.

Материалы и методы. В исследование включено 384 образца ДНК из лимфоцитов периферической крови пациенток (301 случай РМЖ, медианный возраст — 46 лет; 83 случая РЯ, медианный возраст — 58 лет), которые прошли молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (2017–2026). Проведен анализ экзонов и экзон-интронных границ генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51B/C/D* методом таргетного высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. Патогенные варианты *BRCA1/2* выявлены у 27 пациенток (5,3 % — в группе РМЖ, 13,3 % — в группе РЯ) с преобладанием мутаций *BRCA2* (4,7 и 8,4 % — в РМЖ и РЯ соответственно). Обнаружены повторяющиеся варианты *BRCA2*: c.6341del, c.9413dup, c.793 + 1G > T, c.7805 + 2T > C, p.Gln3299Ter. Патогенные варианты *ATM* (1,8 %) и *PALB2* (1,0 %) выявлены только в группе РМЖ, при этом в *PALB2* встречался рекуррентный аллель c.1592del. Частота мутаций *CHEK2* составила 1,8 % в РМЖ и 2,4 % в РЯ. Мутации в генах *RAD51B/C/D* были представлены исключительно нонсенс-вариантом *RAD51C* c.577C > T (p.Arg193Ter), с высокой частотой в группе РЯ (9,4 против 1,1 % при

Introduction. We have previously demonstrated that hereditary breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) in patients of non-Slavic ethnicities from the North Caucasus republics exhibit a pronounced founder effect for mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes.

Aim. The aim of this study was to characterize the frequency and spectrum of pathogenic germline variants in *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51B/C/D*, and *TP53* in BC and OC patients from the Republic of North Ossetia — Alania.

Materials and Methods. The study included 384 DNA samples from peripheral blood lymphocytes of patients (301 BC cases, median age 46 years; 83 OC cases, median age 58 years) who underwent genetic testing at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (2017–2026). Exons and exon-intron boundaries of the *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, and *RAD51B/C/D* genes were analyzed by targeted next-generation sequencing.

Results. Pathogenic *BRCA1/2* variants were identified in 27 patients (5.3 % in the BC group; 13.3 % in the OC group), with a predominance of *BRCA2* mutations (4.7 in BC vs. 8.4 % in OC). Recurrent *BRCA2* variants included c.6341del, c.9413dup, c.793 + 1G > T, c.7805 + 2T > C, and p.Gln3299Ter. Pathogenic *ATM* (1.8 %) and *PALB2* (1.0 %) variants were found exclusively in the BC group, with the recurrent *PALB2* c.1592del allele. The frequency of *CHEK2* mutations was 1.8 % in BC and 2.4 % in OC. Mutations in the *RAD51B/C/D* genes were represented exclusively by the *RAD51C* nonsense variant c.577C > T (p.Arg193Ter), with a significantly higher frequency in the OC group (9.4 %) compared to the BC group (1.1 %) (p = 0.004). No pathogenic germline *TP53* variants were detected.

РМЖ, $p = 0,004$). Патогенные герминальные варианты *TP53* обнаружены не были.

Выводы. Значительная доля наследственного рака яичников в Северной Осетии — Алании обусловлена мутациями в гене *RAD51C*. Выявлен мажорный «осетинский» вариант *RAD51C* p.Arg193Ter. Это первое наблюдение в России, демонстрирующее преобладание мутаций в «не-BRCA» гене в структуре наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ.

Ключевые слова: *RAD51C*; эффект основателя; рак молочной железы; рак яичников; Северная Осетия — Алания

Для цитирования: Соколенко А.П., Янус Г.А., Цуцаев А.К., Епхивев А.А., Хестанова М.С., Саламова В.А., Болиева М.Б., Велюхова Т.Ю., Романько А.А., Бельшева Я.В., Имянитов Е.Н. Высокая частота патогенного варианта *RAD51C* p.Arg193Ter у пациенток с наследственным раком молочной железы и яичников в Северной Осетии — Алании. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 516-523.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2664>

Conclusion. A significant proportion of hereditary ovarian cancer in North Ossetia — Alania is attributable to mutations in the *RAD51C* gene. We identified a major “Ossetian” founder variant, *RAD51C* p.Arg193Ter. This represents the first observation in Russia demonstrating the predominance of a mutation in a non-BRCA gene within the hereditary predisposition structure for breast and ovarian cancer.

Keywords: *RAD51C*; founder effect; breast cancer; ovarian cancer; North Ossetia — Alania

For Citation: Anna P. Sokolenko, Grigoriy A. Yanus, Aslan K. Tsutsaev, Alexander A. Ephiev, Marina S. Khestanova, Viktoria A. Salamova, Marina B. Bolieva, Tatiana Yu. Velyukhova, Alexandr A. Romanko, Yana V. Belysheva, Evgeny N. Imyanotov. High frequency of the pathogenic *RAD51C* p.Arg193Ter variant in patients with hereditary breast and ovarian cancer in North Ossetia — Alania. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 516-523.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2664>

✉ Контакты: Соколенко Анна Петровна, annasokolenko@mail.ru

Введение

Около 4–8 % случаев рака молочной железы (РМЖ) и от четверти до трети рака яичников (РЯ) обусловлены аутосомно-доминантным синдромом семейного РМЖ/РЯ. Выявление наследственных форм имеет очевидную клинко-практическую ценность, позволяя оптимизировать лечение больных и профилактику онкологических заболеваний у носителей патогенных аллелей. В силу «эффекта основателя» во многих популяциях в структуре молекулярных повреждений, ассоциированных с семейным РМЖ/РЯ, преобладают одна или несколько патогенных мутаций, обычно в генах *BRCA1* или *BRCA2*. В редких случаях встречаются *founder*-мутации в иных генах, связанных с высоким риском РМЖ/РЯ, например ньюфаундлендская мутация с.571 +4A > G в гене *RAD51C* [1]. Знание подобных «этноспецифических» повторяющихся молекулярных дефектов может упростить генетическую диагностику семейного РМЖ/РЯ в регионах компактного проживания соответствующих этнических групп. Этот феномен хорошо изучен в отношении «славянского» населения России [2, 3]. Однако изучение молекулярной эпидемиологии семейного РМЖ/РЯ среди многочисленных народностей Российской Федерации неславянского этнического происхождения — актуальная тема. Данное исследование продолжает серию работ, касающихся выявлению рекуррентных генетических детерминант этого заболевания в различных республиках Северного Кавказа [4–6].

Республика Северная Осетия — Алания (РСОА) демонстрирует преобладание осетинского населения: около 440 тыс. человек, 64 % от населения республики по данным Всероссийской переписи населения 2020 г. (среди ука-

завших национальную принадлежность). Вторая по численности этническая группа — русские: 122 тыс., 19 %; около 8 % в совокупности приходится на ингушей, кумыков и армян. Осетинское население РСОА можно подразделить на несколько субэтнических групп, часто восходящих к горным обществам XV–XVIII вв. Наиболее многочисленными из этих субэтносов являются иронцы, дигорцы, туалыцы и кударцы. Этногенез осетинского народа носит комплексный характер. Он складывался во второй половине I — первой половине II тысячелетия н.э. в результате смешения алан — ираноязычного народа, происходящего от скифо-сарматских племен Причерноморья и Предкавказья, и автохтонных жителей Центрального Кавказа [7]. Лингвистически осетинский язык относится к иранской группе индоевропейских языков и носит аланское происхождение. Однако величина вклада древних алан в генетическую композицию современных осетин до сих пор остается предметом научных дискуссий. Наиболее вероятным представляется сценарий ассимиляции более малочисленных мигрантов местным населением, перенявшим язык и культурные особенности алан: при этом современные осетины отличаются определенным генетическим своеобразием, но скорее родственны относительно географически близким народностям (в наибольшей степени абхазам) [8]. На рубеже XVIII–XIX вв. осетинская популяция сильнее всего пострадала от неоднократных эпидемических вспышек чумы: по некоторым оценкам, к 1820-м гг. осетинское население региона сократилось приблизительно в 10 раз по сравнению с 1750-ми гг. [7]. Если эти оценки верны, подобная серия событий подпадает под определение популяционно-генетического понятия «бутылочное горлышко»: эпизоды резкого временного сокращения популяции

служат предпосылками возникновения сильного «эффекта основателя» у восстановивших численность потомков.

В последние годы был опубликован целый ряд сообщений о выраженном «эффекте основателя» у осетин в отношении определенных наследственных заболеваний. Так, в гене *PAN* среди осетинских больных фенилкетонурией часто встречается аллель p.Pro281Leu, распространенный также в Грузии, и гипоморфная мутация p.Pro211Thr, частая лишь у осетин [9, 10]. У осетинских пациентов, страдающих наследственной аутосомно-рецессивной нейросенсорной тугоухостью, большинство патогенных аллелей представлено мутацией c.358_360del в гене *GJB2*, относительно распространенной у различных народов Северного Кавказа, а также Турции и Ирана [11]. Обнаружена крайне высокая частота мутации c.690G>A [p.Trp230Ter] в гене *HSD3B2*, связанной с редкой разновидностью врожденной гиперплазии коры надпочечников [12]. Наконец, у дигорского субэтноса обнаружена относительно высокая встречаемость аллеля c.1659_1660del в гене *COL6A2*, ассоциированного с аутосомно-рецессивной разновидностью мышечной дистрофии [13]. Пилотное исследование семейного РМЖ/РЯ в различных республиках Северного Кавказа, проведенное нами ранее, выявило у осетинских больных две «повторяющиеся» мутации в гене *BRCA2*, более частая из которых представлялась характерной лишь для осетин (c.6341del [p.Pro2114fs]), а другая встречалась у различных северокавказских народностей (c.9895C>T [p.Gln3299Ter]) [5]. Настоящее исследование ставит целью более углубленное изучение молекулярной эпидемиологии семейного РМЖ/РЯ в РСОА.

Материалы и методы

В исследование включено 384 образца ДНК из лимфоцитов периферической крови от пациентов из Республики Северная Осетия — Алания, которые проходили молекулярно-генетическое тестирование в лаборатории молекулярно-генетической диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2017 по 2026 г. Исследуемая группа включала 301 случай РМЖ (медианный возраст — 46 лет, диапазон — 23–81 год) и 83 случая РЯ (медианный возраст — 58 лет, диапазон — 21–84 года). Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 20/25 от 23 января 2020 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на проведение молекулярного анализа.

Во всех образцах были проанализированы экзоны и экзон-интронные границы генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*. Часть образцов протестирована

с использованием расширенных таргетных панелей, включающих полные кодирующие последовательности других известных РМЖ- и/или РЯ-ассоциированных генов: *ATM* (n = 360), *PALB2* (n = 366), *CHEK2* (n = 155), *RAD51B/C/D* (n = 253). Таргетное высокопроизводительное секвенирование выполняли, как описано ранее [4, 6]. Для проверки патогенности выявленных вариантов использовали ресурс Franklin by Genoox [https://franklin.genoox.com] с классификатором ACMG [14].

Результаты

Частоты патогенных вариантов исследованных генов представлены в табл. 1. Патогенные аллели генов *BRCA1/2* идентифицированы у 27 пациенток: у 16 (5,3 %) больных РМЖ и у 11 (13,3 %) РЯ. Как в группе РМЖ, так и в группе РЯ доминировали мутации гена *BRCA2* (4,7 и 8,4 % соответственно). Значимой зависимости частоты мутаций от возраста на момент постановки диагноза не было выявлено, хотя численно отмечено преобладание вариантов *BRCA2* у пациенток с РЯ моложе 50 лет (13,0 и 6,7 % до 50 лет и старше 50 лет соответственно). Все патогенные варианты *BRCA1*, обнаруженные у осетинских пациенток, были уникальными (встречались однократно). Среди носительниц патогенных вариантов *BRCA2* наблюдалось несколько рекуррентных мутаций: c.6341del (n = 4), c.9413dup (n = 3), c.793+1G>T (n = 2), c.7805+2T>C (n = 2), p.Gln3299Ter (n = 2) (табл. 2).

Мутации генов *ATM* и *PALB2* были обнаружены только в группе РМЖ: у пяти (1,8 %) и трех (1,0 %) из числа проанализированных пациенток соответственно. Все выявленные варианты *ATM* оказались уникальными, тогда как в гене *PALB2* в двух случаях из трех встретился рекуррентный аллель c.1592del. Частота патогенных вариантов гена *CHEK2* составила 1,8 % в группе РМЖ и 2,4 % в группе РЯ. У двух пациенток идентифицирован сплайсинговый вариант c.592+3A>T, который, согласно базе данных ClinVar [VCV000142956.103], классифицируется как патогенный.

Частота мутаций в генах *RAD51B/C/D* составила 2/189 (1,1 %) в группе РМЖ и 6/64 (9,4 %) в группе больных с РЯ (p = 0,004, точный тест Фишера). При этом все выявленные случаи носительства были представлены одним аллелем — нонсенс-вариантом *RAD51C* c.577C>T (p.Arg193Ter). Достоверных различий в частоте мутаций *RAD51C* между пациентками до 50 и старше 50 лет выявлено не было.

Патогенные герминальные варианты *TP53* в исследованной когорте обнаружены не были.

Таблица 1. Частота патогенных вариантов в известных РМЖ/РЯ-ассоциированных генах у пациенток с РМЖ и РЯ из Северной Осетии — Алании

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ATM</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAD51B/C/D</i>	<i>CHEK2</i>
РМЖ	2/301 (0,7 %)	14/301 (4,7 %)	5/283 (1,8 %)	3/288 (1,0 %)	2/189 (1,1 %)	2/114 (1,8 %)
≤ 50 лет	0/207 (0)	10/207 (4,8 %)	3/193 (1,6 %)	2/197 (1,0 %)	1/125 (0,8 %)	0/74 (0)
>50 лет	2/94 (2,1 %)	4/94 (4,3 %)	2/90 (2,2 %)	1/91 (1,1 %)	1/64 (1,6 %)	2/40 (5,0 %)
РЯ	4/83 (4,8 %)	7/83 (8,4 %)	0/77 (0)	0/78 (0)	6/64 (9,4 %)	1/41 (2,4 %)
≤ 50 лет	1/23 (4,3 %)	3/23 (13,0 %)	0/21 (0)	0/21 (0)	1/16 (6,3 %)	0/10 (0)
> 50 лет	3/60 (5,0 %)	4/60 (6,7 %)	0/56 (0)	0/57 (0)	5/48 (10,4 %)	1/31 (3,2 %)

Table 1. Frequency of pathogenic variants in known breast (BC) and ovarian cancer (OC) susceptibility genes among breast and ovarian cancer patients from North Ossetia — Alania

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ATM</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAD51B/C/D</i>	<i>CHEK2</i>
BC	2/301 (0.7 %)	14/301 (4.7 %)	5/283 (1.8 %)	3/288 (1.0 %)	2/189 (1.1 %)	2/114 (1.8 %)
≤ 50 years	0/207 (0)	10/207 (4.8 %)	3/193 (1.6 %)	2/197 (1.0 %)	1/125 (0.8 %)	0/74 (0)
> 50 years	2/94 (2.1 %)	4/94 (4.3 %)	2/90 (2.2 %)	1/91 (1.1 %)	1/64 (1.6 %)	2/40 (5.0 %)
OC	4/83 (4.8 %)	7/83 (8.4 %)	0/77 (0)	0/78 (0)	6/64 (9.4 %)	1/41 (2.4 %)
≤ 50 years	1/23 (4.3 %)	3/23 (13.0 %)	0/21 (0)	0/21 (0)	1/16 (6.3 %)	0/10 (0)
>50 years	3/60 (5.0 %)	4/60 (6.7 %)	0/56 (0)	0/57 (0)	5/48 (10.4 %)	1/31 (3.2 %)

Таблица 2. Спектр выявленных патогенных вариантов у пациенток с РМЖ и РЯ из Северной Осетии — Алании

Патогенный вариант	dbSNP ID	Число носителей (диагноз, возраст)
<i>ATM</i> c.1673del	—	1 (РМЖ, 51)
<i>ATM</i> c.5653del	—	1 (РМЖ, 35)
<i>ATM</i> c.5692C>T (p.Arg1898Ter)	rs775036118	1 (РМЖ, 36)
<i>ATM</i> c.8269-2A>T	—	1 (РМЖ, 49)
<i>ATM</i> c.8987+2T>A	rs775112137	1 (РМЖ, 66)
<i>BRCA1</i> c.65T>G (p.Leu22Ter)	—	1 (РЯ, 51)
<i>BRCA1</i> c.3327_3330del	—	1 (РМЖ, 63)
<i>BRCA1</i> c.4389C>G (p.Tyr1463Ter)	rs80356997	1 (РЯ, 45)
<i>BRCA1</i> c.4709del	—	1 (РМЖ, 51)
<i>BRCA1</i> c.5095C>T (p.Arg1699Trp)	rs55770810	1 (РЯ, 54)
<i>BRCA1</i> c.5096G>A (p.Arg1699Gln)	rs41293459	1 (РЯ, 53)
<i>BRCA2</i> c.658_659del	rs80359604	1 (РМЖ, 41)
<i>BRCA2</i> c.793+1G>T	rs81002846	2 (РМЖ, 37; РМЖ, 37)
<i>BRCA2</i> c.1397_1400del	—	1 (РЯ, 49)
<i>BRCA2</i> c.1825C>T (p.Gln609Ter)	rs80358472	1 (РМЖ, 43)
<i>BRCA2</i> c.2808_2811del	rs80359351	1 (РМЖ, 45)
<i>BRCA2</i> c.3718del	—	1 (РМЖ, 30)
<i>BRCA2</i> c.6341del	—	4 (РМЖ, 45; РМЖ, 76; РЯ, 58; РЯ, 62)
<i>BRCA2</i> c.6445_6446del	rs80359592	1 (РМЖ, 61)
<i>BRCA2</i> c.7069_7070del	rs80359636	1 (РЯ, 36)
<i>BRCA2</i> c.7805+2T>C	rs886040941	2 (РМЖ, 43; РЯ, 57)
<i>BRCA2</i> c.8470del	—	1 (РЯ, 49)
<i>BRCA2</i> c.9413dup	rs876659435	3 (РМЖ, 37; РМЖ, 49; РЯ, 62)
<i>BRCA2</i> c.9895C>T (p.Gln3299Ter)	rs1555289997	2 (РМЖ, 51; РМЖ, 62)
<i>CHEK2</i> del5395	—	1 (РМЖ, 65)
<i>CHEK2</i> c.592+3A>T	rs587782849	2 (РМЖ, 68; РЯ, 66)
<i>PALB2</i> c.18G>T (p.Gly6Gly)	rs587782462	1 (РМЖ, 47)
<i>PALB2</i> c.1592del	rs180177102	2 (РМЖ, 46; РМЖ, 60)
<i>RAD51C</i> c.577C>T (p.Arg193Ter)	rs200293302	8 (РМЖ, 50; РМЖ, 58; РЯ, 39; РЯ, 55; РЯ, 62; РЯ, 63; РЯ, 64; РЯ, 72)

Table 2. Spectrum of pathogenic variants identified in breast (BC) and ovarian cancer (OC) patients from North Ossetia — Alania

Pathogenic variant	dbSNP ID	Number of carriers (diagnosis, age)
<i>ATM</i> c.1673del	—	1 (BC, 51)
<i>ATM</i> c.5653del	—	1 (BC, 35)
<i>ATM</i> c.5692C>T (p.Arg1898Ter)	rs775036118	1 (BC, 36)
<i>ATM</i> c.8269-2A>T	—	1 (BC, 49)
<i>ATM</i> c.8987+2T>A	rs775112137	1 (BC, 66)
<i>BRCA1</i> c.65T>G (p.Leu22Ter)	—	1 (OC, 51)
<i>BRCA1</i> c.3327_3330del	—	1 (BC, 63)
<i>BRCA1</i> c.4389C>G (p.Tyr1463Ter)	rs80356997	1 (OC, 45)
<i>BRCA1</i> c.4709del	—	1 (BC, 51)
<i>BRCA1</i> c.5095C>T (p.Arg1699Trp)	rs55770810	1 (OC, 54)
<i>BRCA1</i> c.5096G>A (p.Arg1699Gln)	rs41293459	1 (OC, 53)
<i>BRCA2</i> c.658_659del	rs80359604	1 (BC, 41)
<i>BRCA2</i> c.793+1G>T	rs81002846	2 (BC, 37; BC, 37)
<i>BRCA2</i> c.1397_1400del	—	1 (OC, 49)
<i>BRCA2</i> c.1825C>T (p.Gln609Ter)	rs80358472	1 (BC, 43)
<i>BRCA2</i> c.2808_2811del	rs80359351	1 (BC, 45)
<i>BRCA2</i> c.3718del	—	1 (BC, 30)
<i>BRCA2</i> c.6341del	—	4 (BC, 45; BC, 76; OC, 58; OC, 62)
<i>BRCA2</i> c.6445_6446del	rs80359592	1 (BC, 61)
<i>BRCA2</i> c.7069_7070del	rs80359636	1 (OC, 36)
<i>BRCA2</i> c.7805+2T>C	rs886040941	2 (BC, 43; OC, 57)
<i>BRCA2</i> c.8470del	—	1 (OC, 49)
<i>BRCA2</i> c.9413dup	rs876659435	3 (BC, 37; BC, 49; OC, 62)
<i>BRCA2</i> c.9895C>T (p.Gln3299Ter)	rs1555289997	2 (BC, 51; BC, 62)
<i>CHEK2</i> del5395	—	1 (BC, 65)
<i>CHEK2</i> c.592+3A>T	rs587782849	2 (BC, 68; OC, 66)
<i>PALB2</i> c.18G>T (p.Gly6Gly)	rs587782462	1 (BC, 47)
<i>PALB2</i> c.1592del	rs180177102	2 (BC, 46; BC, 60)
<i>RAD51C</i> c.577C>T (p.Arg193Ter)	rs200293302	8 (BC, 50; BC, 58; OC, 39; OC, 55; OC, 62; OC, 63; OC, 64; OC, 72)

Обсуждение

Настоящая работа представляет собой первое систематическое исследование генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2* и *RAD51B/C/D* у пациенток с РМЖ и РЯ из Северной Осетии — Алании. Мы обнаружили выраженный «эффект основателя» (*founder-эффект*) в отношении гена *RAD51C* у пациенток осетинской национальности и продемонстрировали, что в некоторых неславянских *founder*-популяциях России генетическая структура наследственного РМЖ/РЯ может значительно отличаться от таковой у основной (славянской) части населения.

Результаты исследования свидетельствуют, что существенная доля наследственных форм РЯ у пациенток осетинской национальности обусловлена мутациями в гене *RAD51C*. Частота патогенных вариантов *RAD51C* в обследованной

когорте больных РЯ оказалась неожиданно высокой (6/64; 9 %) как по сравнению с данными других популяций, так и относительно иных общепризнанных генов предрасположенности к РМЖ/РЯ [15]. Для сравнения, у пациенток с РЯ славянского происхождения, проходивших тестирование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, частота мутаций *RAD51C* не превышает 1 %, а при РМЖ составляет лишь 0,2 % (данные не приведены). В зарубежных публикациях сообщается о еще более низкой встречаемости данных вариантов [16, 17]. Примечательно, что все выявленные случаи мутаций *RAD51C* у пациенток из Северной Осетии были представлены одним аллелем — c.577C>T (p.Arg193Ter). Частота этого варианта в РЯ превосходила наиболее распространенный у осетинок патогенный вариант *BRCA2* c.6341del (2/83; 2,4 %; $p = 0,08$, точный тест Фишера) [5]. Среди диа-

гностических случаев, которые когда-либо проходили обследование в лаборатории молекулярно-генетической диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, вариант *RAD51C* с.577C>T был обнаружен только у двух (2/5445; 0,04 %; $p < 0,0001$, критерий χ^2) пациенток неосетинок с РЯ (данные не приведены). По данным других исследований, этот вариант с заметной частотой встречается у представителей испаноязычных национальностей, а также описан у пациенток из Китая, Италии, Польши [18–21].

Данные наблюдения являются наглядной иллюстрацией региональных особенностей генетических синдромов: действительно, каждая национальность имеет свой собственный пул прародителей, которые являлись носителями определенного набора патогенных аллелей — именно эти мутации и определяют репертуар наследственных болезней в той или иной этнической группе.

Одним из ограничений настоящего исследования является отсутствие прямого анализа гаплотипов, который позволил бы подтвердить, что выявленный аллель *RAD51C* является истинным *founder*-вариантом у осетин. Тем не менее, сам факт его значительной распространенности в рамках отдельной этнической группы и крайне низкой частоты у представителей других национальностей России служит весомым косвенным доказательством его происхождения от общего предка в генетически относительно гомогенной популяции.

Вклад патогенных вариантов *RAD51C* в формирование предрасположенности к развитию РЯ и, в меньшей степени, РМЖ в настоящее время твердо установлен. Согласно современным оценкам, кумулятивный риск tuboовариальной карциномы к 80 годам у носительниц мутаций *RAD51C* достигает 11 %, что в 7,5 раза превышает общепопуляционный. Риск развития РМЖ в течение жизни оценивается приблизительно в 20 % (при популяционном уровне 10–12 %) [22]. Особого внимания заслуживает выраженная зависимость пенетрантности мутаций *RAD51C* от семейного анамнеза: при наличии двух родственников первой линии родства с диагнозом РЯ риск возрастает до 32–36 %, а при наличии двух родственников с РМЖ — до 44–46 % [22].

Ген *RAD51C* кодирует белок-участник гомологичной рекомбинации — высокоточного механизма репарации ДНК, который часто повреждается в серозных карциномах яичника и трижды негативных карциномах молочной железы [23]. В ряде исследований продемонстрировано, что нарушение функции *RAD51C* может сопровождаться дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD) [24]. Это означает, что в отношении *RAD51C*-дефицитных новообразований могут

применяться те же терапевтические подходы, что и к BRCA-ассоциированным опухолям [25].

Заключение

Результаты исследования подчеркивают важность учета этнической принадлежности при оценке риска развития наследственных форм РМЖ и РЯ, а также при выборе стратегии генетического тестирования и персонализированной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 21-75-30015.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 21-75-30015).

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 одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Протокол № 1 от 23.01.2020. 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 in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 1, dated January 23, 2020). The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients for the collection and scientific use of their data.

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' contribution

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. Dawson L.M., Smith K.N., Werdyani S., et al. A dominant *RAD51C* pathogenic splicing variant predisposes to breast and ovarian cancer in the Newfoundland population due to founder effect. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(2): e1070.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1070>.
2. Kechin A., Boyarskikh U., Barinov A., et al. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 197(2): 387-395.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06782-2>.

3. Yanus G.A., Savonevich E.L., Sokolenko A.P., et al. Founder vs. non-founder BRCA1/2 pathogenic alleles: the analysis of Belarusian breast and ovarian cancer patients and review of other studies on ethnically homogenous populations. *Fam Cancer*. 2023; 22(1): 19-30.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-022-00296-y>.
4. Хамгоков З.М., Загребин Ф.А., Янус Г.А., et al. Спектр мутаций BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM и TP53 у пациенток с раком молочной железы и раком яичников из Кабардино-Балкарии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1150-1156.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2404>. [Khamgokov Z.M., Zagrebina F.A., Yanus G.A., et al. Spectrum of BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM and TP53 mutations in breast and ovarian cancer patients from Kabardino-Balkaria. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1150-1156.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2404> (In Rus)].
5. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., et al. Ethnicity-specific BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat*. 2024; 203(2): 307-315.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07135-3>.
6. Ибрагимбекова М.М., Мурачуев М.А., Янус Г.А., et al. Спектр генетических вариантов, ассоциированных с наследственным раком молочной железы и яичника, у пациенток из Республики Дагестан. *Сибирский онкологический журнал*. 2025; 24(6): 59-69.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2025-24-6-59-69>. [Ibragimbekova M.M., Murachuev M.A., Yanus G.A., et al. Spectrum of pathogenic variants associated with hereditary breast and ovarian cancer in the Republic of Dagestan. *Siberian journal of oncology*. 2025; 24(6): 59-69.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2025-24-6-59-69> (In Rus)].
7. Канукова З.В. История Осетии с древнейших времен до конца XVIII. Владикавказ: СОИГСИ ВНИЦ РАН, 2019: 498. [Kanukova Z.V. History of Ossetia from ancient times to the end of the 18th century. Vladikavkaz: SOIGSI VSC RAS. 2019: 498 (In Rus)].
8. Balanovsky O., Dibirova K., Dybo A., et al. Parallel evolution of genes and languages in the Caucasus region. *Mol Biol Evol*. 2011; 28(10): 2905-2920.-DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msr126>.
9. Gundorova P., Kuznetsova I.A., Agladze D., et al. Molecular-genetic study of phenylketonuria in patients from Georgia. *Russ J Genet*. 2019; 55: 1025-1032.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795419080064>.
10. Tebieva I.S., Mishakova P.V., Gabisova Y.V., et al. Genetic landscape and clinical features of hyperphenylalaninemia in North Ossetia-Alania: High frequency of P281L and P211T genetic variants in the PAH gene. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(9): 4598.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25094598>.
11. Petrova N., Tebieva I., Kadyshchev V., et al. Hereditary etiology of non-syndromic sensorineural hearing loss in the Republic of North Ossetia-Alania. *Peer J*. 2023; 11: e14514.-DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.14514>.
12. Makretskaya N., Kalinchenko N., Tebieva I., et al. High carrier frequency of a nonsense p.Trp230* variant in HSD3B2 gene in Ossetians. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1146768.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1146768>.
13. Ionova S.A., Murtazina A.F., Tebieva I.S., et al. The presentation of two unrelated clinical cases from the republic of North Ossetia-Alania with the same previously undescribed variant in the COL6A2 gene. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(20): 12127.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232012127>.
14. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-424.-DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
15. Sopik V., Akbari M.R., Narod S.A. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet*. 2015; 88(4): 303-312.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.12548>.
16. Song H., Dicks E., Ramus S.J., et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2901-2907.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2408>.
17. Suszynska M., Ratajska M., Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res*. 2020; 13(1): 50.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00654-3>.
18. Yadav S., LaDuca H., Polley E.C., et al. Racial and ethnic differences in multigene hereditary cancer panel test results for women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(10): 1429-1433.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa167>.
19. Jian W., Shao K., Qin Q., et al. Clinical and genetic characterization of hereditary breast cancer in a Chinese population. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017; 15: 19.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0079-4>.
20. Rocca V., Lo Feudo E., Dinatolo F., et al. Germline variant spectrum in southern Italian high-risk hereditary breast cancer patients: insights from multi-gene panel testing. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46(11): 13003-13020.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb46110775>.
21. Lukomska A., Menkiszak J., Gronwald J., et al. Recurrent mutations in BRCA1, BRCA2, RAD51C, PALB2 and CHEK2 in Polish patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 849.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13040849>.
22. Yang X., Song H., Leslie G., et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112(12): 1242-1250.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>.
23. Nguyen L., W M Martens J., Van Hoeck A., Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 5584.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19406-4>.
24. Torres-Esquius S., Llop-Guevara A., Gutiérrez-Enríquez S., et al. Prevalence of homologous recombination deficiency among patients with germline RAD51C/D breast or ovarian cancer. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(4): e247811.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7811>.
25. Min A., Im S.A., Yoon Y.K., et al. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensitive to the PARP inhibitor olaparib. *Mol Cancer Ther*. 2013; 12(6): 865-877.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0950>.

Поступила в редакцию / Received / 16.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.
Григорий Аркадьевич Янус / Grigoriy A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.
Аслан Казбекович Цуцаев / Aslan K. Tsutsaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8645-4365>.
Александр Алибекович Епхийев / Alexander A. Ephiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-2019>.
Марина Станиславовна Хестанова / Marina S. Khestanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3382-5813>.
Виктория Анатольевна Саламова / Viktoria A. Salamova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-2697>.
Марина Борисовна Болиева / Marina B. Bolieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3450-017X>.
Татьяна Юрьевна Велюхова / Tatiana Yu. Velyukhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8243-9800>.
Александр Андреевич Романько / Alexandr A. Romanko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6549-8378>.
Яна Вадимовна Бельшева / Yana V. Belysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1513-1204>.
Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.





© А.А. Перевалова¹, А.С. Мартьянов¹, Е.Ш. Кулигина¹, А.А. Романько¹,
 Т.Н. Соколова¹, Т.Э. Янкевич³, Д.Ю. Трофимов³, Е.Н. Имянитов^{1,2,4}

Роль генотипов *HLA* в вариативности возраста манифестации *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы*

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма ДНК-Технология», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Arina A. Perevalova¹, Aleksandr S. Martianov¹, Ekaterina S. Kuligina¹, Aleksandr A. Romanko¹,
 Tatyana N. Sokolova¹, Tatjana E. Jankevich³, Dmitry Yu. Trofimov³, Evgeny N. Imyanitov^{1,2,4}

Role of *HLA* Genotypes in the Age Variability at Onset of *BRCA1*-Associated Breast Cancer**

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

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³DNA-Technology LLC, Moscow, the Russian Federation

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Носительницы патогенных вариантов гена *BRCA1* характеризуются значительной вариативностью возраста манифестации рака молочной железы (РМЖ). *HLA* I и II классов играют ключевую роль в презентации опухолевых антигенов, однако существующие полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) не позволяют оценить их вклад в модификацию пенетрантности из-за высокой полиморфности и структурной сложности этого региона генома, вследствие чего роль генотипов *HLA* в возраст-зависимой реализации риска *BRCA1*-ассоциированного РМЖ остается неизученной.

Цель. Оценить связь генотипов локусов *HLA* I и II классов, а также гомозиготности *HLA* с возрастом манифестации РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1*.

Материалы и методы. В исследование включено 323 носительницы патогенных аллелей *BRCA1* с верифицированным РМЖ из России и Польши, разделенные на группы с ранним (≤ 39 лет, $n = 215$) и поздним (≥ 57 лет, $n = 108$) дебютом заболевания. *HLA*-типирование локусов A, B, C, *DPB1*, *DQB1*, *DRB1*/3/4/5 выполняли методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). Частоты аллелей и долю гомозиготных генотипов сравнивали с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера; рассчитывали отношение рисков (ОР).

Результаты. Аллель *HLA-DQB1**06:03P статистически значимо чаще встречался в группе с поздним началом РМЖ по сравнению с группой раннего дебюта (13,8 против 5,1 %; ОР = 2,91 (95 % ДИ 1,62–5,22); $p = 0,0001$). Аллель *HLA-C**03:04P ассоциирован с повышенным риском ранней манифестации (7,7 против 3,2 %; $p = 0,027$). Обнаружена статистически значимая связь гомозиготности по локусу

Introduction. Carriers of pathogenic *BRCA1* variants exhibit significant variability in the age at onset of breast cancer (BC). Human leukocyte antigen (HLA) class I and II molecules are central to tumor antigen presentation. However, existing genome-wide association studies (GWAS) cannot adequately assess their role in penetrance modification due to the high polymorphism and structural complexity of the *HLA* region. Consequently, the contribution of *HLA* genotypes to the age-dependent realization of *BRCA1*-associated BC risk remains largely unknown.

Aim. To evaluate the association of *HLA* class I and II genotypes, as well as *HLA* homozygosity, with the age at BC onset in *BRCA1* mutation carriers.

Materials and Methods. The study included 323 carriers of pathogenic *BRCA1* alleles with confirmed BC from Russia and Poland, stratified into groups with early (≤ 39 years, $n = 215$) and late (≥ 57 years, $n = 108$) disease onset. High-resolution *HLA* typing of loci A, B, C, *DPB1*, *DQB1*, *DRB1*/3/4/5 was performed by next-generation sequencing (NGS). Allele frequencies and the proportion of homozygous genotypes were compared using the χ^2 test and Fisher's exact test, with calculation of odds ratios (OR).

Results. The *HLA-DQB1**06:03P allele was significantly more frequent in the late-onset BC group compared to the early-onset group (13.8 vs. 5.1 %; OR = 2.91, 95 % CI 1.62–5.22; $p = 0.0001$). The *HLA-C**03:04P allele was associated with an increased risk of early onset (7.7 vs. 3.2 %; $p = 0.027$). Homozygosity at the *HLA-A* locus was significantly associated with BC development at a young age (14.4 vs. 6.5 %; OR = 2.4,

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

HLA-A с развитием РМЖ в молодом возрасте (14,4 против 6,5 %; $OR = 2,4$ (95 % ДИ: 1,03–5,72); $p = 0,037$). Для остальных локусов *HLA* класса I прослеживалась аналогичная тенденция к преобладанию гомозигот у пациентов с ранним дебютом.

Выводы. Генотип *HLA* может модифицировать возраст-зависимую пенетрантность патогенных мутаций *BRCA1*. Наличие аллеля *HLA-DQB1*06:03P* ассоциировано с отсроченным развитием РМЖ; гомозиготность по локусам *HLA* класса I способствует более ранней реализации онкологического риска.

Ключевые слова: рак молочной железы; *BRCA1*; *HLA*, наследственные мутации; возраст манифестации; пенетрантность; противоопухолевый иммунитет

Для цитирования: Перевалова А.А., Мартянов А.С., Кулигина Е.Ш., Романько А.А., Соколова Т.Н., Янкевич Т.Э., Трофимов Д.Ю., Имянитов Е.Н. Роль генотипов *HLA* в вариативности возраста манифестации *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 524-531.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-2674>

✉ Контакты: Мартянов Александр Сергеевич, aleksandr.s.martianov@gmail.com

Введение

Вклад наследственных мутаций *BRCA1* в заболеваемость рака молочной железы (РМЖ) в России составляет не менее 4 % [1]. Формирование клинических рекомендаций для выявленных носительниц патогенных аллелей *BRCA1* требует персонализированной оценки онкологического риска. Действительно, пока у данной категории лиц основными методами предотвращения РМЖ и рака яичников (РЯ) остаются профилактические хирургические вмешательства (билатеральная мастэктомия, сальпингоофорэктомия) [2]. Для адекватной оценки порогового возраста, начиная с которого следует рекомендовать хирургическую профилактику, требуется надежная оценка возраст-зависимой пенетрантности мутаций *BRCA1*. По разным оценкам, риск развития РМЖ в течение жизни у носительниц герминальных дефектов *BRCA1* очень высок и составляет 65–72 % [3]. При этом возраст дебюта заболевания значительно варьирует даже у носительниц одной и той же мутации, что указывает на наличие дополнительных модифицирующих факторов, в том числе, по-видимому, и наследственных.

За последние два десятилетия был принят ряд масштабных исследований, нацеленных на поиск генетических модификаторов пенетрантности *BRCA1* и *BRCA2*. Основным подходом для этих работ стал полногеномный скрининг ассоциаций (GWAS). К настоящему времени с помощью GWAS выявлено множество полиморфизмов, влияющих на риск развития РМЖ, и, как следствие, на возраст манифестации заболевания [4]. В итоге были созданы полигенные модели предикции риска (polygenic risk score, PRS), основанные на анализе сотен

95 % CI 1.03–5.72; $p = 0.037$). A similar trend towards a higher frequency of homozygosity in early-onset patients was observed for the remaining *HLA* class I loci.

Conclusion. The *HLA* genotype may modify the age-dependent penetrance of pathogenic *BRCA1* mutations. The presence of the *HLA-DQB1*06:03P* allele is associated with delayed BC development, whereas homozygosity at *HLA* class I loci is linked to earlier manifestation of cancer risk.

Keywords: breast cancer; *BRCA1*; *HLA*; hereditary mutations; age at onset; penetrance; antitumor immunity

For Citation: Arina A. Perevalova, Aleksandr S. Martianov, Ekaterina S. Kuligina, Aleksandr A. Romanko, Tatiana N. Sokolova, Tatjana E. Jankevich, Dmitry Yu. Trofimov, Evgeny N. Imyanitov. Role of *HLA* genotypes in the age variability at onset of *BRCA1*-associated breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 524-531.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-2674>

однонуклеотидных полиморфизмов [5]. Однако существующие в настоящий момент прогностические модели объясняют менее 10 % вариативности риска РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1* [6], а диапазон расчетного риска РМЖ между носительницами мутаций в крайних децилях PRS составляет от 21 до 39 % к 50 годам и от 56 до 75 % к 80-летнему возрасту [7]. Более того, их прогностическая ценность существенно варьирует в разных этнических группах, что было подтверждено в исследованиях на азиатских популяциях, где PRS, разработанные для европейцев, показали меньшую предсказательную способность [8]. Мультифакторные модели, учитывающие семейный анамнез и другие факторы риска, демонстрируют лучшую дискриминационную способность, но всё равно оказываются недостаточно надежными, чтобы быть внедренными в клиническую практику [9].

Важно отметить, что традиционные полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) имеют серьезные ограничения при изучении высокополиморфных участков генома, в том числе локусов *HLA* [10]. К тому же отсутствие детальных клинических данных пациентов в исследуемых GWAS когортах затрудняет проведение корректного стратифицированного анализа и может приводить к потере значимых ассоциаций, специфичных для определенных групп пациентов. В-третьих, большинство исследуемых когорт представлены популяциями европейского происхождения, что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на другие этнические группы [11]. Таким образом, роль генотипов локусов *HLA* в модификации возраст-специфичной пенетрантности наследственных мутаций *BRCA1* может оказаться недооценена.

Генные кластеры антигенов лейкоцитов человека (*HLA*) I и II классов являются наиболее полиморфными участками человеческого генома. Согласно базе данных IPD-IMGT/*HLA*, этом регионе генома картируется более 40 000 аллелей *HLA* со сложной структурой неравновесного сцепления. Исключительное структурное разнообразие молекул *HLA* необходимо для эффективной иммунной защиты от генетически чужеродных агентов, в том числе для надзора за возникающими злокачественными клонами [12]. Классические молекулы *HLA*-I (*HLA*-A, *HLA*-B и *HLA*-C) представляют опухоль-специфические неоантигены на поверхности клеток, что позволяет цитотоксическим Т-лимфоцитам CD8⁺ распознавать и атаковать неопластические клетки [13]. Молекулы *HLA*-II (*HLA*-DR, *HLA*-DQ, *HLA*-DP) участвуют в иммунной регуляции через действие CD4⁺ Т-хелперов, которые обычно не обладают цитолитической активностью, а секретируют цитокины, усиливающие воспаление, активирующие CD8⁺ Т-клетки и привлекающие «натуральных киллеров» [14]. Длительный противоопухолевый иммунитет обеспечивается координированной активностью путей, зависящих от *HLA*-I и *HLA*-II. Утрата функции *HLA* связана со снижением противоопухолевой защиты и низкой эффективностью терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [15]. Мы предполагаем, что врожденные вариации антиген-презентирующего звена противоопухолевого иммунитета могут оказаться особенно значимыми именно для *BRCA1*-ассоциированных раков, поскольку инактивация *BRCA1* сопровождается нарушением гомологичной репарации ДНК и, как следствие, повышенной иммуногенностью таких неоплазм [16–18].

В основе данного исследования лежит гипотеза о том, что снижение разнообразия молекул *HLA*, вызванное гомозиготностью по одному или нескольким локусам *HLA* I и II классов, может способствовать возникновению онкологического заболевания у носительниц мутаций *BRCA1*. Каждый вариант молекулы *HLA* способен связывать и презентовать на клеточной поверхности только полипептиды с определенной «якорной» последовательностью [19]. Соответственно, гомозиготность по одному и более локусам *HLA* может приводить к сужению спектра презентуемых антигенов, что, в свою очередь, способствует ускользанию опухоли от иммунного надзора. Таким образом, обеднение репертуара *HLA* может быть ассоциировано с более ранней манифестацией *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. В то же время мы ожидаем, что у пациентов с максимальной представленностью гетерозиготных генотипов развитие опухоли дол-

ше «сдерживается» иммунными механизмами, и клинически регистрируемые новообразования проявляются в более преклонном возрасте.

Поиск модификаторов пенетрантности *BRCA1* затруднен необходимостью включения в анализ большого числа здоровых людей, остающихся без онкологических заболеваний в зрелом возрасте, несмотря на наличие патогенного варианта. Действительно, обширные коллекции гетерозиготных носителей мутаций *BRCA1* больных раком, как правило, имеются в распоряжении большинства центров изучения наследственного рака; однако набрать соответствующую контрольную «*BRCA1*-позитивную» онкологически здоровую группу для молекулярно-эпидемиологического исследования весьма затруднительно, поскольку риск заболеть раком у таких людей практически фатальный. В данной работе мы обходим это затруднение следующим образом: в исследование включались только пациенты с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ и сравнивалось распределение генотипов *HLA* у больных с ранним и необычно поздним началом заболевания. Предполагалось, что среди пациентов с ранним дебютом заболевания будет наблюдаться обогащение генетическими вариантами, повышающими пенетрантность патогенных аллелей *BRCA1*. Подобный подход уже был нами использован ранее при поиске модификаторов риска *BRCA1*-ассоциированного РМЖ среди генов-регуляторов иммунного ответа [20].

Материалы и методы

В исследовании были приглашены больные РМЖ носительницы патогенных аллелей *BRCA1*, которые проходили лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия) или Поморском медицинском университете (Щецин, Польша) в период 2009–2024 гг. Целью данного исследования было сравнение больных РМЖ с ранним и поздним началом заболевания, поэтому мы провели анализ последовательно отобранных пациентов с РМЖ, имеющих мутацию гена *BRCA1*, для определения соответствующих пороговых значений. Для определения возрастных границ «ранних» и «поздних» случаев, был выполнен анализ распределения возраста манифестации РМЖ в группе из 1200 носительниц патогенных вариантов *BRCA1*, прошедших молекулярно-генетическое тестирование в период с 2008 по 2022 гг. [20]. В качестве пороговых значений был принят возраст, отграничивающий 1-й и 3-й квартили распределения: < 39 лет для раннего и > 57 лет для позднего дебюта. Для исследования были доступны образцы ДНК 146 российских (< 39 лет: n = 101; > 57 лет: n = 45) и 177 польских (< 39 лет: n = 114; > 57 лет:

$n = 63$) больных, являющихся гетерозиготными носителями патогенных вариантов *BRCAl*. В общей сложности генотипирование *HLA* было проведено для 215 пациенток с ранним началом и 108 пациенток с поздним началом рака молочной железы, являющихся носителями патогенных аллелей *BRCAl*.

Анализ локусов *HLA* производили с помощью высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS). Для подготовки библиотек фрагментов генов использовали набор реагентов «HLA-Эксперт» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия, РУ № РЗН 2019/9208) в соответствии с инструкцией производителя. Данная методика позволяет определить все вариации в экзонах 2 и 3 генов *HLA* класса I (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) и в экзоне 2 генов *HLA* класса II (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DRB3/4/5*). Секвенирование выполняли на приборе MiSeq (Illumina, USA). Среднее покрытие составило 150–200 ×, учитывались варианты с высоким показателем качества (PHRED > 100). Для обработки данных использовали программный пакет «HLA-Эксперт». Кластеризация и выравнивание ридов производились по критерию совпадения с референсными последовательностями экзонов базы данных аллелей *HLA* — IPD-IMGT/HLA [<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>]. Использованный нами метод *HLA*-генотипирования позволяет с высокой достоверностью дифференцировать носительниц гетерозиготных и гомозиготных генотипов. К числу гомозиготных вариантов мы относили не только истинные гомозиготы, но и так называемые «функциональные» гомозиготы, представляющие собой сочетания двух аллелей из одного «супертипа» — не идентичных, но обладающих одинаковыми возможностями в плане презентации неоантигенов [21]. Статистическая обработка частот проводилась в SPSS Statistics v22 с использованием двусторонних критериев Фишера, χ^2 или Мантэля–Хензеля. Для коррективы множественных сравнений был применён метод Бонферрони–Холма.

Результаты

Частоты аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB1/3/4/5* у пациенток с РМЖ, обусловленным мутацией гена *BRCAl*, как с ранним, так и с поздним началом заболевания

Анализ генотипов локусов *HLA* класса I и II был проведен у польских (PUM, $n = 177$) и российских (SPb, $n = 146$) пациенток. Для проверки возможности проведения объединенного анализа российских и польских образцов мы статистически сравнили возрастной спектр и частоты аллелей между этими двумя группами пациентов.

Различий между группами, как и отклонений от равновесия Харди — Вайнберга по каждому из исследованных локусов, выявлено не было.

Частоты аллелей (> 1 %) локусов *HLA* приведены в табл. 1 в дополнительных материалах. Для локуса *HLA-A* варианты серогруппы A2 составляли 28,9 % от всех аллелей *HLA-A*. В общей сложности было идентифицировано двадцать семь различных аллелей *HLA-A*. Из них наиболее распространенным был A*02:01P (27,2 %), за ним следовали A*01:01P (13,2 %), A*03:01P (13,6 %), A*24:02P (8,8 %), A*25:01P (6,2 %), A*11:01P (5,6 %) и A*26:01P (5,6 %).

Локус *HLA-B* показал наибольшее разнообразие: идентифицировано 49 аллелей. Частота аллелей B*07:02P (9,6 %), B*08:01P (9,4 %), B*15:01P (7,3 %), B*35:01P (7,1 %), B*18:01P (6,5 %), B*44:02P (5,9 %) и B*27:05P (5,3 %) превышала 5 %.

В локусе *HLA-C* обнаружено 22 аллеля со значительной частотой. Наиболее распространенными были C*04:01P (13,3 %) и C*07:01P (13,5 %), за которыми следовали C*06:02P (10,8 %), C*07:02P (10,4 %), C*12:03P (8,7 %), C*02:02P (6,8 %), C*03:04P (6,2 %), C*01:02P (5,3 %) и C*03:03P (5,3 %).

В локусе *HLA-DPB1* идентифицировано 20 аллелей. Наиболее распространенным был DPB1*04:01P (43,5 %), за которым следовали DPB1*02:01P (15,2 %), DPB1*04:02P (15,6 %) и DPB1*03:01P (8,8 %); остальные аллели имели частоту < 5 %.

В локусе *HLA-DQB1* наблюдалось 17 аллелей с ненулевыми частотами. Суммарная частота аллелей DQB1*03 составила 33,9 %. Частоты DQB1*02:01P, DQB1*05:01P, DQB1*06:02P, DQB1*06:03P и DQB1*05:02P составили 20,6, 13,2, 10,4, 7,3 и 5,6 % соответственно.

Локус *HLA-DRB1* также оказался высокополиморфным (31 аллель). Наиболее часто встречались DRB1*01:01P, DRB1*03:01P, DRB1*07:01P и DRB1*15:01P (11–12 %), за ними следовали DRB1*04:01P, DRB1*11:01P, DRB1*11:04P и DRB1*13:01P (5–7 %).

Анализ распределения аллелей *HLA* I и II у пациенток с ранним и поздним началом РМЖ выявил значительные различия для трех аллелей. Частота аллеля *HLA-C**03:04P была повышена в группе с ранним дебютом (7,67 против 3,24 %; $p = 0,027$ (критерий χ^2), тогда как аллели *HLA-DQB1**06:03P и *HLA-DRB1**13:01P были более распространены в группе с поздним началом: 13,8 против 5,1 % ($p = 0,0001$) и 9,7 против 5,4 % ($p = 0,037$) соответственно (рис. 1).

«Защитный» эффект *HLA-DQB1**06:03P (ассоциация с поздним дебютом) оставался статистически значимым после поправки на множественные сравнения (FDR): OR = 2,91 (95 % ДИ

1,62–5,22); $p = 0,0003$. Повышенная распространенность этого варианта в группе с поздним началом была обусловлена как избытком носителей аллеля (25/108 (23,1 %) против 22/215 (10,2 %); $OR = 2,64$ (95 % ДИ 1,41–4,95); $p = 0,002$ (критерий χ^2), так и тенденцией к преобладанию гомозигот (3/108 (2,8 %) против 0/215 (0 %); $p = 0,08$ (точный критерий Фишера). Стратификация выборки на русскую и польскую популяции выявила идентичные тенденции в обеих

когортах: скорректированный $OR = 2,96$ (95 % ДИ 1,58–5,56); $p < 0,001$; (тест Мантия — Хензеля) (табл. 2 в дополнительных материалах). Анализ супертипов *HLA* не выявил дополнительных генетических детерминант, связанных с возрастной пенетрантностью.

Распределение гомозиготных генотипов *HLA* у пациентов с раком молочной железы, обусловленным мутацией *BRCA1*, с ранним и поздним началом заболевания



Рис. 1. Частота аллелей локусов *HLA* у пациенток с *BRCA1*-ассоцированным раком молочной железы с ранним (< 39 лет) и поздним (> 57 лет) началом заболевания

Fig. 1. Allele frequency distribution of *HLA* loci in *BRCA1* mutation carriers with early-onset (< 39 years) vs. late-onset (> 57 years) breast cancer

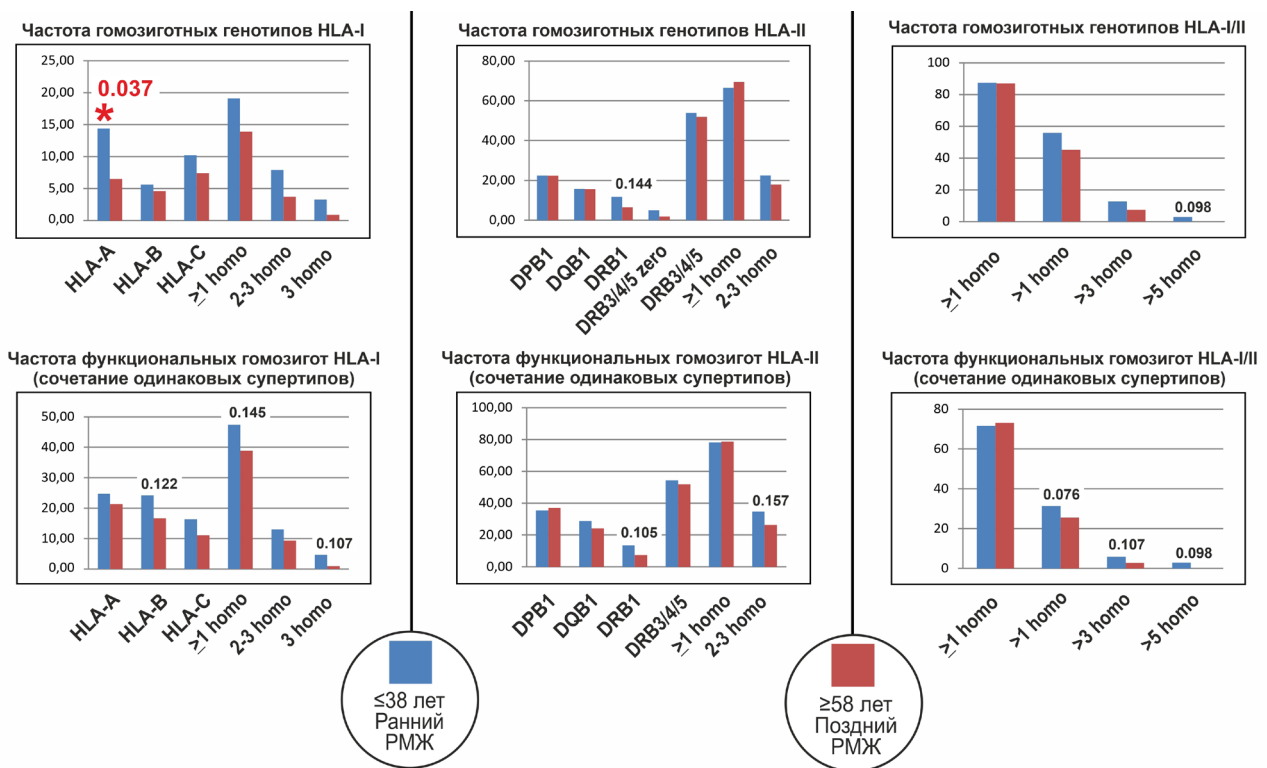


Рис. 2. Частота гомозиготных генотипов *HLA* класса I и II у пациенток с *BRCA1*-ассоцированным раком молочной железы с ранним (< 39 лет) и поздним (> 57 лет) началом заболевания

Fig. 2. Frequency of homozygous genotypes for *HLA* class I and class II loci in *BRCA1* mutation carriers with early-onset (< 39 years) versus late-onset (> 57 years) breast cancer

Частота гомозиготных генотипов *HLA* класса I/II сравнивалась у пациенток с ранним и поздним дебютом. Для всех локусов *HLA* класса I мы обнаружили устойчивую тенденцию к увеличению числа гомозигот в группе с ранним началом (табл. 3 в дополнительных материалах, рис. 2).

Эта тенденция достигла статистической значимости для локуса *HLA-A* (14,4 % против 6,5 %; OR = 2,4 [95 % ДИ 1,03–5,72]; $p = 0,037$ (критерий χ^2)). Для *HLA-A* и *HLA-B* класса I мы рассматривали не только истинные гомозиготы, но и так называемые «функциональные» гомозиготы (комбинации двух аллелей одного супертипа, не идентичных, но имеющих сходную якорную специфичность и способность представлять неоантигены) [21]. Указанная тенденция сохранилась и для функциональных гомозигот, однако различия между возрастными группами не достигли статистической значимости (табл. 3 в дополнительных материалах, рис. 2).

Частота гомозиготных генотипов *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB3/4/5* существенно не различалась между пациентками с ранним и поздним началом. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты гомозигот по локусу *HLA-DRB1* у пациенток с ранним дебютом по сравнению с поздним (11,7 % против 6,5 %; $p = 0,144$ (точный критерий Фишера)). Эта тенденция сохранялась, когда аллели, принадлежащие к одной серогруппе, рассматривались как один супертип (13,5 против 7,4 %; $p = 0,105$).

Ни одна из проанализированных женщин не была гомозиготна по всем семи локусам *HLA* класса I/II. Однако у шести пациенток выявлена гомозиготность по шести из семи проанализированных локусов. У всех шести женщин РМЖ был диагностирован в возрасте < 39 лет (OR = 6,97 [95 % ДИ 0,39–125,01], $p = 0,187$).

Обсуждение

В данном исследовании получены два основных результата. Во-первых, аллель *HLA-DQB1*06:03P* чаще встречался у пациенток с поздним началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ, что указывает на его потенциальную защитную роль. Во-вторых, мы обнаружили устойчивую тенденцию к более высокой частоте гомозиготности по локусам *HLA* в группе с ранним дебютом заболевания, что согласуется с гипотезой о влиянии общего разнообразия генотипа *HLA* на возраст-зависимую пенетрантность мутаций *BRCA1*. Полученные нами данные об ассоциации *HLA-DQB1*06:03P* с поздним дебютом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ согласуются с результатами некоторых исследований типа «случай-контроль», в которых этот аллель

демонстрировал защитную роль при раке шейки матки [22] и при опухолях полости рта [23]. Примечательно, что эти заболевания этиологически связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ), что позволяет предположить участие *HLA-DQB1*06:03P* в эффективной презентации вирусных антигенов. В более ранних работах *HLA-DQB1*06:03P* также был идентифицирован как протективный аллель при РМЖ и РЯ [24], однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этого эффекта, остаются невыясненными. Можно предположить, что *HLA-DQB1*06:03P* способен более эффективно презентировать неоантигены, возникающие вследствие дефицита *BRCA1* [18], однако эта гипотеза требует экспериментальной проверки. Помимо *HLA-DQB1*06:03P*, номинальная ассоциация с поздним дебютом была отмечена и для аллеля *HLA-DRB1*13:01P* (9,7 % против 5,4 %, $p = 0,037$). Хотя она не сохранилась после поправки на множественные сравнения, это наблюдение согласуется с отдельными литературными данными о возможной протективной роли *HLA-DRB1*13:01P* при РМЖ [25]. Несколько линий доказательств свидетельствуют о том, что более высокое аллельное разнообразие *HLA* благоприятно для функционирования иммунной системы, поскольку у субъектов с гомозиготными генотипами *HLA* наблюдается уменьшенный спектр распознаваемых антигенов [26]. Существуют исследования, предполагающие, что гомозиготность по *HLA* класса I может быть ассоциирована с худшим ответом на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО), хотя данные клинических исследований неоднозначны [27]. Хотя в нашей работе мы не выявили значимых ассоциаций для гомозиготности по *HLA* класса II, гомозиготность по *HLA-DPB1* может быть связана с более короткой выживаемостью у онкологических больных, независимо от *HLA* класса I [28].

Ограничения: преимуществом данного исследования является относительная генетическая однородность проанализированных выборок: российские и польские участницы принадлежат к одной славянской подгруппе и характеризуются сходным спектром *founder*-мутаций *BRCA1*, что сводит к минимуму эффект популяционной стратификации — известного источника систематических ошибок в исследованиях *HLA*. Вместе с тем работа имеет ряд ограничений. Основным из них является сравнительно небольшой размер выборки, обусловленный низкой популяционной частотой патогенных вариантов *BRCA1*, и, как следствие, трудоемкостью набора репрезентативных когорт пациентов с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ. Кроме того, использованный нами дизайн «случай-случай» (сравнение групп

с ранним и поздним дебютом), хотя и позволяет выявить модификаторы пенетрантности, не эквивалентен классическому исследованию «случай-контроль», где в качестве референса выступают здоровые носительницы мутаций *BRCA1*, достигшие зрелого возраста без признаков заболевания. Генетические вариации в иммунной системе ранее не рассматривались в исследованиях риска развития рака, связанного с мутациями *BRCA1/2*. Вероятно, это связано с техническими ограничениями, поскольку генотипирование *HLA* не является частью рутинного полногеномного анализа SNP, а требует отдельного специализированного исследования.

Заключение

Наши результаты демонстрируют, что полиморфизм *HLA* может играть роль в модификации пенетрантности патогенных вариантов *BRCA1*. Это обосновывает необходимость проведения международных многоцентровых исследований, направленных на проверку того, могут ли определенные аллели *HLA*, гомозиготность по *HLA* или вариации в некоторых других генах, регулирующих иммунный ответ, влиять на возраст манифестации и риск развития рака у носителей мутаций *BRCA1/2*.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра наследственных раковых заболеваний Поморского медицинского университета в Щецине (Польша, PUM) Dr. Aniruddh Kashyap, Prof. Cezary Cybulski, Prof. Jan Lubiński за предоставление коллекции образцов ДНК от носительниц мутаций *BRCA1* разного возраста.

Acknowledgments

The authors are grateful to Dr. Aniruddh Kashyap, Prof. Cezary Cybulski, and Prof. Jan Lubiński from the Center for Hereditary Cancer at the Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland, for providing the collection of DNA samples from *BRCA1* mutation carriers of different ages.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00278-П.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 22-15-00278-P).

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 № 36/302 от 22.10.2021). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 36/302, dated October 22, 2021). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Перевалова А.А., Мартыанов А.С., Кулигина Е.Ш. — разработка концепции научной работы, написание текста статьи, статистический анализ и интерпретация данных; Романько А.А., Соколова Т.Н., Янкевич Т.Э. — сбор материала исследования, разработка дизайна и проведение молекулярно-генетического исследования;

Имянитов Е.Н., Кулигина Е.Ш., Трофимов Д.Ю. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the ICMJE criteria.

Perevalova A.A., Martianov A.S., Kuligina E.S. — study conception and design, manuscript drafting, data analysis and interpretation;

Romanko A.A., Sokolova T.N., Jankevich T.E. — sample collection, study design, and execution of molecular-genetic analyses;

Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Trofimov D.Y. — critical review and editing of the manuscript, providing substantial intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229-235.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>.
2. Petelin L., Trainer A.H., Mitchell G., et al. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in *BRCA1/2* mutation carriers: a systematic review. *Genet Med.* 2018; 20(10): 1145-1156.-DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.255>.
3. Dwornik R., Białkowska K. Insights into genetic modifiers of breast cancer risk in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants. *Hered Cancer Clin Pract.* 2025; 23(1): 15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-025-00313-y>.
4. Michailidou K., Lindström S., Dennis J., et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature.* 2017; 551(7678): 92-94.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature24284>.
5. Barnes D.R., Rookus M.A., McGuffog L., et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants. *Genet Med.* 2020; 22(10): 1653-1666.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0862-x>.
6. Lakeman I.M.M., van den Broek A.J., Vos J.A.M., et al. The predictive ability of the 313 variant-based polygenic risk score for contralateral breast cancer risk prediction in women of European ancestry with a heterozygous *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic variant. *Genet Med.* 2021; 23(9): 1726-1737.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01198-7>.

7. Kuchenbaecker K.B., McGuffog L., Barrowdale D., et al. Evaluation of polygenic risk scores for breast and ovarian cancer risk prediction in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(7): djw302.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djw302>.
8. Tai M.C., Dennis J., Park S.K., et al. Polygenic risk score for breast cancer risk prediction in Asian BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants carriers. *NPJ Breast Cancer.* 2025; 11: 105.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-025-00820-0>.
9. Yang X., Mooij T.M., Leslie G., et al. Validation of the BOADICEA model in a prospective cohort of BRCA1/2 pathogenic variant carriers. *J Med Genet.* 2024; 61(8): 803-809.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg-2024-109943>.
10. Casaburi G., McCullough R., D'Argenio V. Establishing best practices for clinical GWAS: Tackling imputation and data quality challenges. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(13): 6397.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26136397>.
11. Sirugo G., Williams S.M., Tishkoff S.A. The missing diversity in human genetic studies. *Cell.* 2019; 177(4): 1080.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.032>.
12. Liu H., Mou F., An M., et al. Human leukocyte antigen and tumor immunotherapy (Review). *Int J Oncol.* 2023; 62(6): 68.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5516>.
13. Hazini A., Fisher K., Seymour L. Deregulation of HLA-I in cancer and its central importance for immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(8): e002899.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002899>.
14. Reith W., LeibundGut-Landmann S., Waldburger J.M. Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(10): 793-806.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1708>.
15. Cornel A.M., Mimpfen I.L., Nierkens S. MHC Class I downregulation in cancer: Underlying mechanisms and potential targets for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(7): 1760.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12071760>.
16. Lee E.C.Y., Kok J.S.T., Teh B.T., et al. Interplay between the DNA damage response and immunotherapy response in cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(21): 13356.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113356>.
17. Wu B., Qi L., Chiang H.C., et al. BRCA1 deficiency in mature CD8⁺ T lymphocytes impairs antitumor immunity. *J Immunother Cancer.* 2023; 11(2): e005852.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005852>.
18. Ruangapirom L., Sutivijit N., Teerapakpinyo C., et al. Identification of shared neoantigens in BRCA1-related breast cancer. *Vaccines (Basel).* 2022; 10(10): 1597.-DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10101597>.
19. Karnaukhov V., Paes W., Woodhouse I.B., et al. HLA variants have different preferences to present proteins with specific molecular functions which are complemented in frequent haplotypes. *Front Immunol.* 2022; 13: 1067463.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1067463>.
20. Kuligina E.S., Martianov A.S., Yanus G.A., et al. Germline variants in the immune response-related genes: Possible modifying effect on age-dependent BRCA1 penetrance in breast cancer patient. *Cancers (Basel).* 2025; 17(23): 3756.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17233756>.
21. Sidney J., Peters B., Frahm N., et al. HLA class I supertypes: a revised and updated classification. *BMC Immunol.* 2008; 9: 1.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2172-9-1>.
22. Ivansson E.L., Magnusson J.J., Magnusson P.K., et al. MHC loci affecting cervical cancer risk: distinguishing the effects of HLA-DQB1 and non-HLA genes TNF, LTA, TAP1 and TAP2. *Genes Immun.* 2008; 9(7): 613-623.-DOI: <https://doi.org/10.1038/gene.2008.58>.
23. Tsai S.C., Sheen M.C., Chen B.H. Association between HLA-DQA1, HLA-DQB1 and oral cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011; 27(10): 441-445.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2011.06.003>.
24. Ivanova M., Ormandjieva A., Dodova R., et al. Possible impact of HLA class I and class II on malignancies driven by a single germ-line BRCA1 mutation. *Int J Immunogenet.* 2023; 50(5): 243-248.-DOI: <https://doi.org/10.1111/iji.12631>.
25. Mahmoodi M., Nahvi H., Mahmoudi M., et al. HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in female patients with early onset breast cancer. *Pathol Oncol Res.* 2012; 18(1): 49-55.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9415-6>.
26. Lenz T.L. Computational prediction of MHC II-antigen binding supports divergent allele advantage and explains trans-species polymorphism. *Evolution.* 2011; 65(8): 2380-2390.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01288.x>.
27. Chowell D., Krishna C., Pierini F., et al. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. *Nat Med.* 2019; 25(11): 1715-1720.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0639-4>.
28. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* 2018; 359(6375): 582-587.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aao4572>.

Поступила в редакцию / Received / 21.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Арина Андреевна Перевалова / Arina A. Perevalova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9673-9590>.

Александр Сергеевич Мартянов / Aleksandr S. Martianov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-8328>.

Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina S. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.

Александр Андреевич Романько / Aleksandr A. Romanko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6549-8378>.

Татьяна Николаевна Соколова / Tatyana N. Sokolova / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0537-7478>.

Татьяна Эдуардовна Янкевич / Tatjana E. Jankevic / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-3812>.

Дмитрий Юрьевич Трофимов / Dmitry Yu. Trofimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>.

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





© А.Г. Кудайбергенова¹, Д.Г. Ульрих^{1,2}, В.О. Смирнова¹, М.М. Урезкова¹,
 В.А. Кушнарев¹, Д.А. Чуглова¹, Н.И. Кутина¹, А.Р. Белова¹, Н.С. Михаськова¹,
 Т.Ю. Семглазова¹, П.В. Криворотко¹

Возраст-ассоциированное распределение гистологической степени злокачественности инвазивного рака молочной железы*

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

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

© Asel G. Kudaibergenova¹, Daria G. Ulrikh^{1,2}, Victoria O. Smirnova¹, Mariia M. Urezkova¹,
 Vladimir A. Kushnarev¹, Dina A. Chuglova¹, Nika I. Kutina¹, Alina R. Belova¹,
 Nadezhda S. Mikhaskova¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Petr V. Krivorotko¹

Age-Associated Distribution of Histological Grade in Invasive Breast Cancer**

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

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

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) чаще диагностируется у женщин старше 60 лет. Степень гистологической злокачественности (СГЗ, *grade*) является важным прогностическим маркером, однако ее распределение и клиническая интерпретация различаются в зависимости от возраста пациентки.

Цель. Оценить распределение СГЗ инвазивного РМЖ в биопсийном и операционном материале в зависимости от возрастной когорты и выявить возможные расхождения между типами материала.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные 16 150 случаев с инвазивным РМЖ (биопсийный материал — 5571, операционный — 10 579), пролеченных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2015–2023 гг. Оценка СГЗ проводилась по Ноттингемской системе. Статистический анализ выполнен с использованием χ^2 -теста и линейного тренда.

Результаты. В биопсийном материале доля высокой СГЗ (Grade 3) снижалась с возрастом: от 44,3 % в группе < 35 лет до 24,9 % в группе 75–89 лет ($p = 0,0003$). Умеренная СГЗ (Grade 2) доминировала во всех возрастных когортах (53,0–63,7 %). В операционном материале максимальная доля высокой СГЗ отмечена в группе < 35 лет (53,4 %), после чего происходил ранний перекрест с умеренной СГЗ в интервале 35–44 года. Обнаружены статистически значимые различия между биопсийным и операционным материалом в группах < 35 ($p < 0,001$) и 75–89 лет ($p = 0,013$). Умеренная СГЗ остается наиболее гетерогенной категорией, требующей дополнительной ИГХ и молекулярно-генетической диагностики.

Заключение. Возрастная динамика СГЗ в изученной выборке не воспроизводит классический перекрест в когорте 45–59 лет. У пациенток ≥ 60 лет интерпретация СГЗ должна сочетаться с молекулярным подтипом, геномным

Introduction. Breast cancer (BC) is most frequently diagnosed in women over 60 years of age. Histological grade (HG) is a key prognostic marker; however, its distribution and clinical interpretation vary across age groups.

Aim. To evaluate the distribution of HG in invasive BC in biopsy and surgical specimens according to patient age and to identify discrepancies between specimen types.

Materials and Methods. This retrospective study included data from 16,150 patients with invasive BC (biopsy specimens, $n = 5,571$; surgical specimens, $n = 10,579$) treated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology between 2015 and 2023. HG was assessed using the Nottingham grading system. Statistical analysis was performed using the χ^2 test and linear trend assessment.

Results. In biopsy specimens, the proportion of grade 3 tumors decreased with age: from 44.3 % in patients < 35 years to 24.9 % in those 75–89 years ($p = 0.0003$). Grade 2 predominated across all age cohorts (53.0–63.7 %). In surgical specimens, the highest proportion of grade 3 was observed in the < 35 years group (53.4 %), with an early crossover to grade 2 occurring in the 35–44 years interval. Statistically significant differences between biopsy and surgical specimens were found in the < 35 years ($p < 0.001$) and 75–89 years ($p = 0.013$) groups. Grade 2 remained the most heterogeneous category, warranting additional immunohistochemical and molecular genetic evaluation.

Conclusion. Age-related HG dynamics in this cohort did not reproduce the classic grade 2/3 crossover typically reported in the 45–59 years group. In patients ≥ 60 years, interpretation of histological grade should be integrated with molecular sub-

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

профилем и комплексной гериатрической оценкой для обоснованной деэскалации терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы; гистологическая степень злокачественности; *grade*; возрастные особенности; биопсия; операционный материал; персонализированное лечение

Для цитирования: Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г., Смирнова В.О., Урезкова М.М., Кушнарев В.А., Чуглова Д.А., Кутина Н.И., Белова А.Р., Михаськова Н.С., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В. Возраст-ассоциированное распределение гистологической степени злокачественности инвазивного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 532-541.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2712

type, genomic profiling, and comprehensive geriatric assessment to support treatment de-escalation decisions.

Keywords: breast cancer; histological grade; tumor grade; age-related features; biopsy; surgical specimen; personalized treatment

For Citation: Asel G. Kudaibergenova, Daria G. Ulrikh, Victoria O. Smirnova, Mariia M. Urezkova, Vladimir A. Kushnarev, Dina A. Chuglova, Nika I. Kutina, Alina R. Belova, Nadezhda S. Mikhaskova, Tatiana Yu. Semiglazova, Petr V. Krivorotko. Age-associated distribution of histological grade in invasive breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 532-541.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2712

✉ Контакты: Ульрих Дарья Глебовна, dashaulrikh@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у женщин во всем мире. Медианный возраст установления диагноза стабильно превышает 60 лет [1]. Согласно международным демографическим и онкологическим регистрам, женщины в возрасте ≥ 60 лет составляют более 50 % всех новых случаев РМЖ, при этом доля пациенток ≥ 80 лет продолжает расти в связи с увеличением продолжительности жизни [2, 3].

Степень гистологической злокачественности (СГЗ/*grade*) опухоли сохраняет статус одного из наиболее валидированных и воспроизводимых прогностических маркеров в онкологии молочной железы [4]. Однако в реальной клинической практике существует существенное различие в восприятии данного параметра: патоморфологи оценивают СГЗ исключительно на основании микроскопических характеристик (образование железистых структур, полиморфизм ядер, митотическая активность), не принимая во внимание возраст пациентки, тогда как клиницисты интерпретируют степень злокачественности в контексте возрастных особенностей, биологии опухоли и общего состояния пациентки (рис. 1, см. приложение онлайн). Цель данного исследования — оценить распределение СГЗ инвазивного РМЖ в биопсийном и операционном материале в зависимости от возрастной когорты и выявить возможные расхождения в зависимости от типа материала.

Материалы и методы

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения и российскими клиническими рекомендациями [5], гериатрический возраст подразделяется на:

- 60–74 года — пожилой возраст;
- 75–89 лет — старческий возраст;
- ≥ 90 лет — долгожители.

Для целей данного обзора мы также выделяем более молодые возрастные когорты для сравнительного анализа:

- < 35 лет — молодой возраст;
- 35–44 года — перименопауза;
- 45–59 лет — перименопауза и ранняя постменопауза.

Ноттингемская система оценки СГЗ [4]

Ноттингемская модификация системы Scarff — Bloom — Richardson (NSBR) объективизирует оценку СГЗ путем суммирования баллов (от одного до трех) по трем ключевым характеристикам:

- Структурная организация (формирование тубулярно-железистых структур).
- Полиморфизм ядер (ядерная атипия).
- Митотическая активность (количество митозов в 10 полях зрения высокого увеличения микроскопа).

Суммарный балл СГЗ позволяет разделить все инвазивные карциномы на три группы (рис. 2, см. приложение онлайн):

- низкая СГЗ: 3–5 баллов — Grade 1;
- умеренная СГЗ: 6–7 баллов — Grade 2;
- высокая СГЗ: 8–9 баллов — Grade 3.

В ретроспективное исследование включены данные 16 150 (биопсий ($n = 5571$) и операционного материала ($n = 10 579$)) случаев с инвазивным РМЖ, пролеченных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2015 по 2023 гг. Критериями включения служили: морфологически верифицированный диагноз, наличие оценки СГЗ в первичном патологоанатомическом заключении; из анализа исключены случаи неоадьювантной терапии до операции (для операционного материала). Распределение по возрастным группам и долям по биопсиям представлено на рис. 3, по операционному материалу — на рис. 4.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием языка программирования Python 3.11 (библиотеки pandas 2.2, scipy 1.13). Для оценки связи между возрастной когортой и распределением

гистологической степени злокачественности (СГЗ) применяли χ^2 -тест Пирсона с построением таблиц сопряженности.

Анализ линейного тренда доли опухолей с высокой СГЗ по возрастным группам выполняли с помощью корреляции Пирсона между порядковым номером возрастной когорты и долей случаев высокой степени злокачественности — данный подход является валидной аппроксимацией теста Кохрана — Армидежа (Cochran — Armitage) для больших выборок [6].

Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$. Для множественных попарных сравнений распределений СГЗ между биопсийным и операционным материалом в пределах каждой из пяти возрастных групп (< 35, 35–44, 45–59, 60–74, 75–89 лет) применяли поправку Бонферрони. Исходный уровень значимости $\alpha = 0,05$ корректировали делением на количество сравнений ($n = 5$), что устанавливало порог статистической значимости на уровне $p < 0,01$ для каждого попарного теста. Z-статистика получена в результате аппроксимации теста Кохрана — Армидежа через корреляцию Пирсона по формуле: $Z = r \times \sqrt{(n-2)} / \sqrt{(1-r^2)}$. Визуализацию данных и расчет процентных долей выполняли средствами библиотеки pandas.

Результаты

В материале биопсий (табл. 1) доля опухолей с высокой СГЗ (Grade 3) демонстрировала выра-

женную обратную зависимость от возраста: от 44,3 % в группе < 35 лет до 24,9 % в группе 75–89 лет (снижение на 19,4 процентных пункта, рис. 3). Тест на линейный тренд (аппроксимация теста Кохрана — Армидежа через корреляцию Пирсона) подтвердил статистически значимое снижение доли опухолей Grade 3 с увеличением возраста ($r = -0,985$; $p < 0,001$). Умеренная СГЗ (Grade 2) доминировала во всех возрастных когортах (53,0–63,7 %), что свидетельствует об отсутствии классического «перекреста» умеренной и высокой СГЗ в интервале 45–59 лет, характерного для данных международных регистров (рис. 5, см. приложение онлайн).

В операционном материале (табл. 2, рис. 4) возрастная динамика имела иной характер: максимальная доля высокой СГЗ отмечалась в группе < 35 лет (53,4 %), после чего происходил ранний «перекрест» с умеренной СГЗ в интервале 35–44 года (48,2 против 42,0 %). В старших когортах умеренная СГЗ стабильно преобладала над высокой на 5–10 процентных пунктов. Линейный тренд для высокой СГЗ не достиг статистической значимости ($r = +0,382$; $p = 0,455$), что отражает нелинейный характер зависимости (резкий спад в молодой группе с последующим выходом на плато, рис. 4, В).

При попарном сравнении распределения гистологической степени злокачественности между биопсийным и операционным материалом с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений (скорректированный порог

Таблица 1. Распределение гистологической степени злокачественности среди пациенток с инвазивным раком молочной железы в материале биопсий ($n = 5571$) в зависимости от возрастной когорты

Возрастная группа	n	Низкая СГЗ (Grade 1), абс. (%)	Умеренная СГЗ (Grade 2), абс. (%)	Высокая СГЗ (Grade 3), абс. (%)
< 35 лет	264	7 (2,7)	140 (53,0)	117 (44,3)
35–44 года	1025	83 (8,1)	497 (48,5)	445 (43,4)
45–59 лет	2205	214 (9,7)	1235 (56,0)	756 (34,3)
60–74 года	1734	170 (9,8)	1072 (61,8)	492 (28,4)
75–89 лет	333	38 (11,4)	212 (63,7)	83 (24,9)
≥ 90 лет	10	0 (0,0)	8 (80,0)	2 (20,0)
Итого	5571	512 (9,2)	3164 (56,8)	1895 (34,0)

Table 1. Distribution of histological grade in biopsy specimens ($n = 5,571$) by age cohort

Age group	n	Grade 1, n (%)	Grade 2, n (%)	Grade 3, n (%)
< 35 years	264	7 (2.7)	140 (53.0)	117 (44.3)
35–44 years	1,025	83 (8.1)	497 (48.5)	445 (43.4)
45–59 years	2,205	214 (9.7)	1,235 (56.0)	756 (34.3)
60–74 years	1,734	170 (9.8)	1,072 (61.8)	492 (28.4)
75–89 years	333	38 (11.4)	212 (63.7)	83 (24.9)
≥ 90 years	10	0 (0.0)	8 (80.0)	2 (20.0)
Total	5,571	512 (9.2)	3,164 (56.8)	1,895 (34.0)

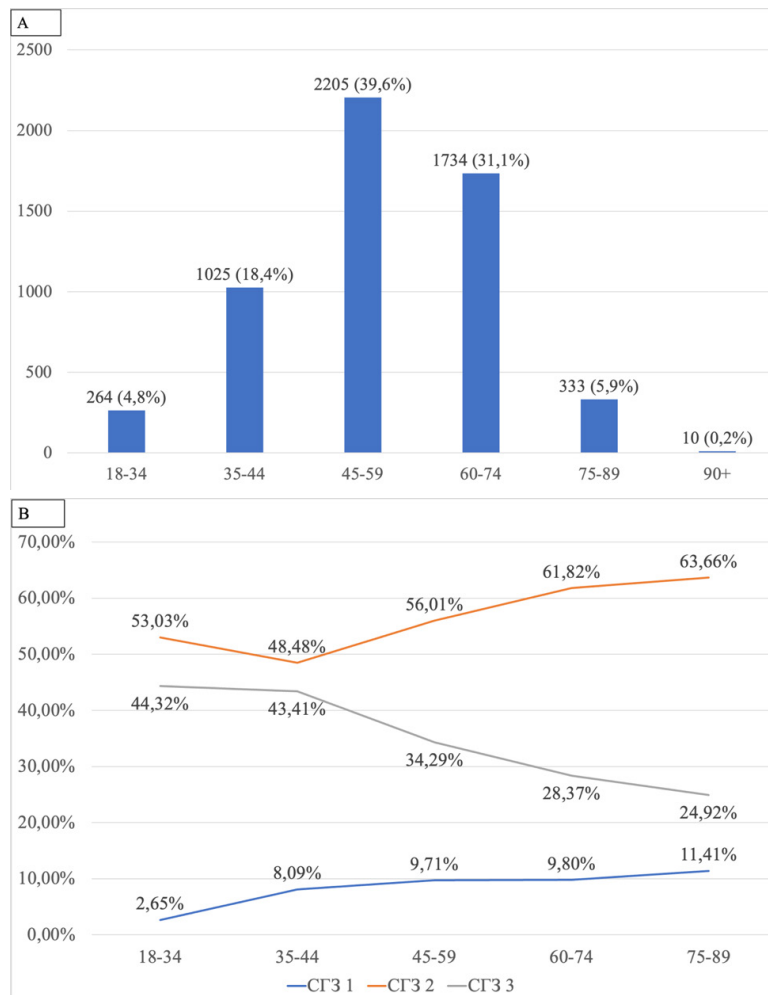


Рис. 3. Распределение гистологической степени злокачественности по материалу биопсий: А — по возрастным группам; В — сравнительное распределение гистологической степени злокачественности в зависимости от возрастных групп

Fig. 3. Distribution of histological grade in biopsy specimens: А — by age group; В — comparative distribution of histological grade across age groups

Таблица 2. Распределение гистологической степени злокачественности среди пациенток с инвазивным раком молочной железы в операционном материале (n = 10 578) в зависимости от возрастной когорты

Возрастная группа	n	Низкая СГЗ (Grade 1), абс. (%)	Умеренная СГЗ (Grade 2), абс. (%)	Высокая СГЗ (Grade 3), абс. (%)
< 35 лет	412	23 (5,6)	169 (41,0)	220 (53,4)
35–44 года	1878	184 (9,8)	906 (48,2)	788 (42,0)
45–59 лет	4585	626 (13,7)	2149 (46,9)	1810 (39,5)
60–74 года	3190	410 (12,9)	1558 (48,8)	1222 (38,3)
75–89 лет	508	91 (17,9)	227 (44,7)	190 (37,4)
≥ 90 лет	5	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)
Итого	10578	1334 (12,6)	5010 (47,4)	4234 (40,0)

Table 2. Distribution of histological grade among patients with invasive breast cancer in surgical specimens (n = 10,578) by age cohort

Age group	n	Grade 1, n (%)	Grade 2, n (%)	Grade 3, n (%)
< 35 years	412	23 (5.6)	169 (41.0)	220 (53.4)
35–44 years	1,878	184 (9.8)	906 (48.2)	788 (42.0)
45–59 years	4,585	626 (13.7)	2,149 (46.9)	1,810 (39.5)
60–74 years	3,190	410 (12.9)	1,558 (48.8)	1,222 (38.3)
75–89 years	508	91 (17.9)	227 (44.7)	190 (37.4)
≥ 90 years	5	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (80.0)
Total	10,578	1,334 (12.6)	5,010 (47.4)	4,234 (40.0)

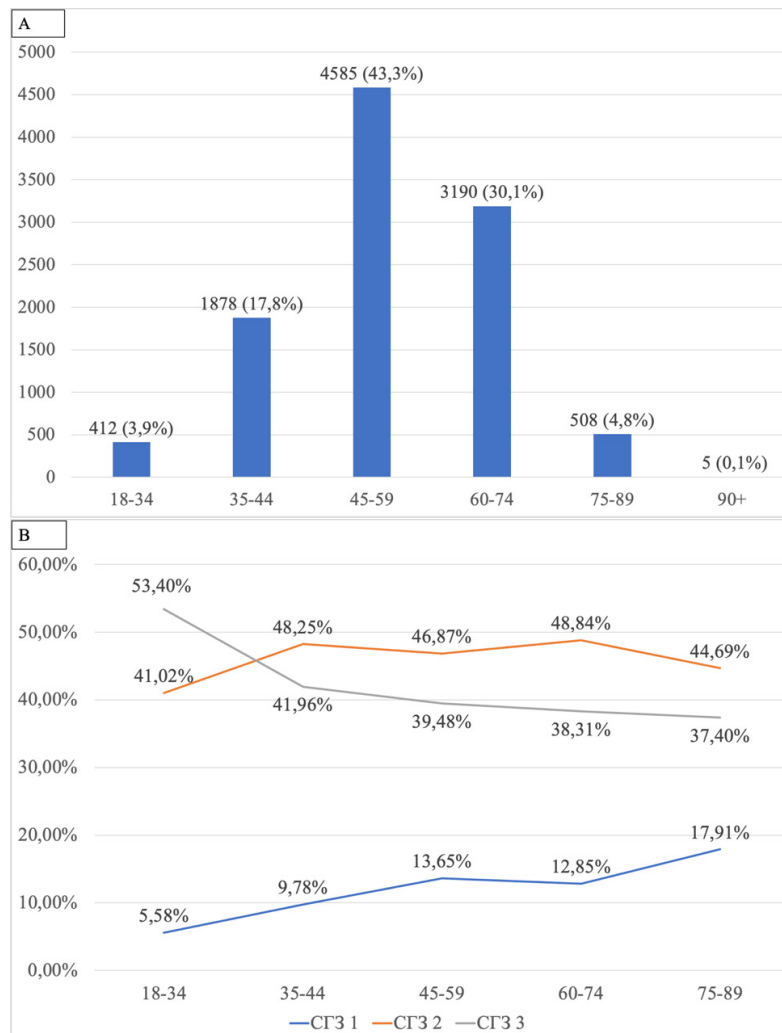


Рис. 4. Распределение гистологической степени злокачественности по операционному материалу: А — по возрастным группам; В — сравнительное распределение гистологической степени злокачественности в зависимости от возрастных групп

Fig. 4. Distribution of histological grade in surgical specimens: А — by age group; В — comparative distribution of histological grade across age groups

Таблица 3. Сравнительное распределение гистологической степени злокачественности в серии биопсий и операционного материала в зависимости от возрастной когорты. В возрастной группе ≥ 90 лет сравнение не проводилось ввиду малого числа наблюдений (биопсии $n = 10$, операции $n = 5$)

Возрастная группа	Биопсии, n	Биопсии: G3, %	Операции, n	Операции: G3, %	χ^2 (биопсия/операция)	p
< 35 лет	264	44.3	412	53.4	14,3	0,0008*
35–44 года	1025	43.4	1879	42.0	3,45	0,1782
45–59 лет	2205	34.3	4585	39.5	1,23	0,5401
60–74 года	1734	28.4	3190	38.3	0,87	0,6472
75–89 лет	333	24.9	508	37.4	8,7	0,0129*
≥ 90 лет	10	20.0	5	80.0	—	—

Table 3. Comparative distribution of histological grade between biopsy and surgical specimens by age cohort. Comparison was not performed in the ≥ 90 years age group due to the small number of observations (biopsy $n = 10$; surgical $n = 5$)

Age group	Biopsy, n	Biopsy: G3, %	Surgical, n	Surgical: G3, %	χ^2 (biopsy/surgical)	p
< 35 years	264	44.3	412	53.4	14.3	0,0008*
35–44 years	1,025	43.4	1,879	42.0	3.45	0,1782
45–59 years	2,205	34.3	4,585	39.5	1.23	0,5401
60–74 years	1,734	28.4	3,190	38.3	0.87	0,6472
75–89 years	333	24.9	508	37.4	8.7	0,0129*
≥ 90 years	10	20.0	5	80.0	—	—

значимости: $p < 0,01$) статистически значимые различия выявлены только в возрастной группе < 35 лет ($\chi^2 = 14,30$; $p = 0,0008$). В этой когорте доля опухолей высокой СГЗ была достоверно выше в серии операций по сравнению с биопсиями (53,4 против 44,3 %, табл. 3).

В возрастной группе 75–89 лет наблюдалась тенденция к различиям в распределении СГЗ между типами материала ($\chi^2 = 8,70$; $p = 0,013$), однако данное различие не достигло порога статистической значимости после коррекции на множественные сравнения. В остальных возрастных стратах (35–44, 45–59 и 60–74 года) различия между биопсийным и операционным материалом были незначимы (все $p > 0,05$).

Таким образом, селекционный эффект отбора пациенток на неоадьювантное и хирургическое лечение, проявляющийся в различиях распределения СГЗ между биопсиями и операциями, достоверно подтвержден только для пациенток молодого возраста (< 35 лет).

Обсуждение

Анализ популяционных регистров за 2020–2024 гг. (SEER, NCDDB, европейские кадастры) подтверждает четкую обратную зависимость между возрастом и степенью злокачественности опухоли (рис. 5) [7, 8]. С увеличением возраста доля низкой и умеренной СГЗ увеличивается, тогда как частота высокой СГЗ снижается, что отражает возраст-зависимое замещение базально-подобных и HER2-обогащенных фенотипов люминальными подтипами [9]. Умеренная СГЗ занимает промежуточное положение между благоприятной низкой СГЗ и агрессивным высокой СГЗ. Однако это наиболее гетерогенная группа, что создает серьезные сложности для клинического прогнозирования. Проблема заключается в том, что внутри умеренной СГЗ могут скрываться опухоли с принципиально разным биологическим поведением: одни опухоли с умеренной СГЗ по прогнозу приближаются к низкой СГЗ (особенно при люминальных подтипах с низким Ki-67); другие — по агрессивности сопоставимы с высокой СГЗ (особенно при тройном негативном и HER2-позитивном фенотипах). Исследования показывают, что прогноз пациентов с умеренной СГЗ часто больше соответствует соседней градации (низкой или высокой), чем самой «средней» категории, что может быть обусловлено различиями в экспрессии ER/PR и HER2 (табл. 4, см. приложение онлайн) [9–11].

Глобальное старение населения приводит к увеличению доли пожилых пациенток с диагнозом РМЖ; согласно обзору Li и соавт., более 30 % всех пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы в настоящее

время старше 70 лет на момент диагностики [20]. Ввиду того, что пациентки старше 80 лет часто исключаются из рандомизированных клинических исследований, создавая дефицит доказательной базы, в клинической практике наблюдается выраженная тенденция к деэскалации лечения РМЖ [21]. Данный подход подразумевает селективный отказ от адьювантной химио- и лучевой терапии, а также аксиллярной диссекции у пациенток с HR-позитивными опухолями низкой и умеренной степени злокачественности (Grade 1–2), что позволяет минимизировать ятрогенную нагрузку на фоне коморбидности без ущерба для специфической выживаемости.

Расхождение в возрастной динамике СГЗ между биопсийным и операционным материалом может быть объяснено селекционным эффектом отбора пациенток на неоадьювантное и хирургическое лечение: биопсии выполняются при клинически детектируемых образованиях (включая скрининговые находки), тогда как операционный материал отражает финальный отбор пациенток, прошедших все этапы предоперационного обследования. Ранний «перекрест» умеренной и высокой СГЗ в операционной серии (35–44 года вместо ожидаемых 45–59 лет) может указывать на региональные особенности молекулярного спектра РМЖ или на влияние локальных особенностей (интерпретации рекомендаций ВОЗ и ASCO/CAP) оценки СГЗ, особенно митотической активности. Данное наблюдение подчеркивает необходимость интеграции гистологической градации с молекулярным профилированием при принятии клинических решений, особенно у пациенток старшего возраста.

Клиническая интерпретация стабильного преобладания умеренной СГЗ. Устойчивая доминанта умеренной СГЗ в старших возрастных группах имеет важные практические последствия. Согласно современным алгоритмам (St. Gallen 2023, ESMO 2024), умеренная СГЗ при HR+/HER2– является основным показанием к мультигенному тестированию (Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna), поскольку его прогностическое значение без молекулярной верификации остается неопределенным [11, 16]. В нашей когорте это означает, что значительная доля пациенток ≥ 60 лет с умеренной степенью гистологической злокачественности может получить дополнительную стратификацию риска, что позволит безопасно отказаться от адьювантной химиотерапии при низком геномном риске.

Различия между биопсией и операционным материалом. Статистически значимые различия в распределении СГЗ между типами материала выявлены только в возрастных группах < 35 лет ($\chi^2 = 14,30$; $p < 0,001$) и 75–89 лет ($\chi^2 = 8,70$; $p = 0,013$). В группе < 35 лет доля высокой СГЗ

была выше в операционной серии (53,4 против 44,3 %), что может отражать приоритетное направление на радикальное лечение пациенток с наиболее агрессивными фенотипами. В группе 75–89 лет, напротив, доля высокой СГЗ была выше в биопсиях (37,4 против 24,9 %) [22].

Ранний «перекрест» умеренной и высокой СГЗ в операционной серии (смещение доминирования умеренной СГЗ в интервал 35–44 года вместо описанных в литературе 45–59 лет) является наиболее значимым оригинальным наблюдением исследования. Мы считаем, что первостепенной причиной данного феномена выступает селекционный эффект отбора пациенток на неоадъювантное и хирургическое лечение. Пациентки молодого возраста с высокоагрессивными фенотипами (тройной негативный, HER2-позитивный) в реальной практике чаще направляются на неоадъювантную системную терапию, которая являлась критерием исключения для оценки СГЗ после хирургического вмешательства [24]. В результате хирургическая когорта после 35 лет исключает пациенток после неоадъювантной терапии, что может приводить к селективному уменьшению доли опухолей высокой СГЗ в операционном материале и это смещает точку пересечения кривых в более молодую возрастную страту.

Вторичным фактором выступает влияние локальных особенностей оценки митотической активности и региональная специфика молекулярного ландшафта. Вариабельность подсчета митозов в пограничных случаях (сумма баллов 6–7) может приводить к переклассификации части истинных высоких СГЗ в умеренные, особенно в группах 35–44 и 45–59 лет, где биологическая гетерогенность максимальна.

Однако ключевым методологическим ограничением любой изолированной интерпретации СГЗ является ее клиническое рассмотрение вне иммуногистохимического контекста. В современной онкологической практике степень гистологической злокачественности никогда не используется как самостоятельный драйвер терапевтических решений. Особенно это касается умеренной СГЗ, который представляет собой промежуточную прогностическую категорию, где прогноз может колебаться от благоприятного (при люминальном А-подтипе с низким Ki-67) до агрессивного (при люминальном В, HER2+ или трижды негативном РМЖ). Выделение СГЗ как независимой переменной в данном исследовании обусловлено целью анализа эпидемиологического паттерна, однако в клинической реальности СГЗ обладает прогностической ценностью только в комплексе с ИГХ-профилем (ER/PR/HER2/Ki-67), стадией заболевания и геномным риском.

Для верификации выдвинутых гипотез в будущих исследованиях целесообразно применять следующие подходы:

- Проведение парного анализа биопсийного и резекционного материала у одних и тех же пациенток с обязательным патоморфологическим пересмотром митотического индекса.

- Корреляцию возрастной динамики СГЗ с распределением молекулярных подтипов (по результатам ИГХ или мультигенных панелей) для оценки вклада биологического сдвига против селекционного эффекта.

- Включение в проспективные когорты пациенток, получавших неоадъювантную терапию, с оценкой остаточной опухоли по системе RCB или Miller Payne, что позволит нивелировать влияние предоперационного отбора.

Таким образом, наблюдаемый ранний перекрест отражает не столько фундаментальное изменение биологии опухоли, сколько взаимодействие диагностических алгоритмов, критериев отбора на хирургический этап и неизбежной гетерогенности умеренной СГЗ, которая требует обязательной молекулярной стратификации для принятия клинических решений.

Важно понимать, что, несмотря на значительный прогресс, многие вопросы остаются открытыми. Особенно это касается пациенток в возрасте ≥ 80 лет. Они практически полностью исключены из большинства крупных клинических испытаний, поэтому многие рекомендации для этой группы основаны на экспертном мнении и данных из подгрупповых анализов [25]. Дезэскалация терапии в этой возрастной группе является реальностью, но ее долгосрочные последствия для выживаемости пока остаются неясными. Тем не менее, использование комплексного подхода, сочетающего оценку гистологической степени злокачественности, стадии заболевания, иммуногистохимического подтипа, комплексной гериатрической оценки и геномных маркеров, является текущим золотым стандартом для обеспечения безопасного и эффективного лечения пожилых женщин с диагнозом рак молочной железы.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный дизайн не позволяет исключить влияние селекции случаев, связанное с особенностями диагностического процесса в реальной клинической практике. Во-вторых, оценка СГЗ проводилась в рамках рутинной патоморфологической диагностики без пересмотра, что может вносить вариабельность, особенно в части подсчета митотического индекса. В-третьих, когорта сформирована на базе одного учреждения, что может ограничивать экстраполяцию полученных результатов на

другие популяции с учетом известных географических различий в эпидемиологии РМЖ. Наконец, малое число пациенток в возрасте ≥ 90 лет ($n = 10$) не позволяет делать статистически обоснованные выводы для этой возрастной группы.

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует, что возрастная динамика гистологической степени злокачественности при РМЖ в изучаемой выборке не воспроизводит классический «перекрест» умеренной и высокой СГЗ в когорте 45–59 лет, описанный в международных регистрах. В материале биопсий умеренная СГЗ доминирует с молодого возраста, а в операционной серии смена лидера происходит уже после 35 лет, что отражает селекционный эффект отбора пациенток на неoadъювантное и хирургическое лечение. Стабильное преобладание умеренной СГЗ в старших возрастных группах подчеркивает высокую биологическую гетерогенность данной категории и ограничивает ее самостоятельное прогностическое значение. В клинической практике у пациенток ≥ 60 лет интерпретация СГЗ должна быть строго интегрирована с молекулярным подтипом, геномным профилем и комплексной гериатрической оценкой, что позволяет обоснованно применять стратегии деэскалации у пациенток с HR-позитивными опухолями низкого геномного риска и избегать избыточной токсичности без ущерба для специфической выживаемости.

Благодарность

Данная рукопись была подготовлена с помощью Perplexity AI Inc., Consensus AI search engine (Consensus Inc., <https://consensus.app>), Python 3.11 (библиотеки pandas 2.2, scipy 1.13) для первичного анализа и статистической обработки полученных данных. Весь сгенерированный ИИ контент был независимо проверен и значительно переработан авторами.

Acknowledgments

This manuscript was prepared with the assistance of Perplexity AI Inc., the Consensus AI search engine (Consensus Inc., <https://consensus.app>), and Python 3.11 (pandas 2.2, scipy 1.13) for primary data analysis and statistical processing. All AI-generated content was independently verified and substantially revised by the authors.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no potential or actual conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Financing

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. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). All patients provided written informed consent for the publication of their data in a medical journal, including its online version.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом:

Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г. — написание текста рукописи, сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования;

Смирнова В.О., Урезкова М.М., Кушнарев В.А., Чуглова Д.А., Кутина Н.И., Белова А.Р. — анализ полученных данных и разработка дизайна исследования;

Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г., Смирнова В.О. — написание текста рукописи;

Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В. — консультативная помощь, редактирование;

Кудайбергенова А.Г., Ульрих Д.Г., Михаськова Н.С. — обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship (all authors made substantial contributions to the study concept, conduct, and manuscript preparation; read and approved the final version prior to publication).

Contributions were distributed as follows:

Kudaibergenova A.G., Ulrich D.G. — manuscript writing, data collection, statistical processing, and study design development;

Smirnova V.O., Urezkova M.M., Kushnarev V.A., Chuglova D.A., Kutina N.I., Belova A.R. — data analysis and study design development;

Kudaibergenova A.G., Ulrich D.G., Smirnova V.O. — manuscript writing;

Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V. — advisory support, editing;

Kudaibergenova A.G., Ulrich D.G., Mikhaskova N.S. — literature review on the topic of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Syed B.M., Green A.R., Rakha E.A., et al. Age-related biology of early-stage operable breast cancer and its impact on clinical outcome. *Cancers*. 2021; 13(6): 1417.-DOI: 10.3390/cancers13061417.
2. Jackson E., Gondara L., Speers C., et al. Does age affect outcome with breast cancer? *The Breast*. 2023; 70: 25-31.-DOI: 10.1016/j.breast.2023.06.001

3. Johansson A., Trewin C., Hjerkind K., et al. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 2018; 144(6): 1234-1243.-DOI: 10.1002/ijc.31950.
4. Galea M.H., Blarney R.W., Elston C.E., Ellis I.O. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992; 22(3): 207-219. DOI: 10.1007/BF01840834.
5. Ткаченко Е.В., Алексеева Ю.В., Бриш Н.А., et al. Комплексная гериатрическая оценка пациентов онкологического профиля: учебное пособие. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2021: 120.-ISBN 978-5-6045023-3-4. [Comprehensive geriatric assessment of cancer patients: a textbook. Saint-Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. 2021: 120.-ISBN 978-5-6045023-3-4 (In Rus)].
6. Armitage P. Tests for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics*. 1955; 11(3): 375-386.-DOI: 10.2307/3001775.
7. Plichta J.K., Thomas S.M., Vernon R., et al. Breast cancer tumor histopathology, stage at presentation, and treatment in the extremes of age. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 180(1): 227-235.-DOI: 10.1007/s10549-020-05542-4.
8. Kim H., Kim S., Freedman R., Partridge A. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *The Breast*. 2021; 61: 77-83.-DOI: 10.1016/j.breast.2021.12.008.
9. Crolley V.E., Marashi H., Rawther S., et al. The impact of Oncotype DX breast cancer assay results on clinical practice: a UK experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 180: 809-817.-DOI: 10.1007/s10549-020-05578-6.
10. Bari S., Li J., Kang D. et al. A Real-World Data Retrospective Cohort Study of HER2-positive, Early-Stage Breast Cancer in Patients 70 Years of Age or Older: Natural History, Treatment Patterns, and Outcomes. *Clin Breast Cancer*. 2023; 23(4): 378-387.-DOI: 10.1016/j.clbc.2023.01.013
11. Bottosso M., Miglietta F., Vernaci G.M., et al. Gene Expression Assays to Tailor Adjuvant Endocrine Therapy for HR+/HER2- Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2024; 30(14): 2884-2894.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-4020.
12. Kramp L.-J., Mathiak M., Behrens H.-M., et al. The age specific differences in histopathological tumor characteristics and TNM classification of breast carcinomas in Quality assured mammography diagnostic (QuaMaDi) program in the state of Schleswig Holstein in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022; 148(2): 387-400.-DOI: 10.1007/s00432-021-03841-x.
13. Battisti N.M.L., Wildiers H., Brain E., et al. Chemotherapy and gene expression profiling in older early luminal breast cancer patients: An International Society of Geriatric Oncology systematic review. *Eur J Cancer*. 2022; 172: 158-170.-DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.025
14. Escott C.E., Zaenger D., Switchenko J.M., et al. The influence of histologic grade on outcomes of elderly women with early stage breast cancer treated with breast conserving surgery with or without radiotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2020; 20(6): e701-e710.-DOI: 10.1016/j.clbc.2020.05.010
15. Wildiers H., Decoster L., Hurria A., et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2014; 15(13): 1258-1260 (Updated 2022).-DOI: 10.1200/jco.2013.54.8347.
16. Noordhoek I., Bastiaannet E., de Glas N.A., et al. Validation of the 70-gene signature test (MammaPrint) to identify patients with breast cancer aged ≥ 70 years with ultralow risk of distant recurrence. *Breast Cancer Res Treat*. 2023; 198(2): 345-356.-DOI: 10.1016/j.jgo.2022.07.006.
17. Brain E., Mir O., Bourbouloux E., et al. Adjuvant chemotherapy and hormone therapy versus adjuvant hormone therapy alone for women aged 70 years and older with high-risk breast cancer based on the genomic grade index (ASTER 70s): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2025; 406(10502): 489-500.-DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00832-3.
18. Whelan T.J., Julian T.B., Mukherjee R.M., et al. LUMINA: a prospective trial omitting radiotherapy following breast-conserving surgery in T1N0 luminal A breast cancer. *Lancet Oncol*. 2023; 24(4): 389-400.-DOI: 10.1056/nejmoa2302344.
19. Kunkler I.H., Williams L.J., Steele R.J.C., et al.; PRIME II Investigators. Radiotherapy or not after breast-conserving surgery in elderly women with early breast cancer: 10-year follow-up. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 266-273.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5.
20. Li C., Lei S., Xu Y., et al. Global, regional, national incidence, and mortality of breast cancer in older women: A population-based cancer registry data analysis. *Chinese Medical Journal (English Edition)*. 2025; 138(22): 2917-2924.-DOI: 10.1097/CM9.00000000000003667.
21. Penel-Page M., Sun X., Savreux L., et al. Triple-negative and Her2-positive breast cancer in women aged 70 and over: prognostic impact of age according to treatment. *Front Oncol*. 2023; 13: 1287253.-DOI: 10.3389/fonc.2023.1287253.
22. Sanchez D.N., Spook S.K.B., de Boer A.H., et al. Frequency of use and characterization of frailty assessments in observational studies on older women with breast cancer: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2024; 24: 555.-DOI: 10.1186/s12877-024-05152-5.
23. Dotan E., Hurria A., Browner I., et al. NCCN Guidelines® Insights: Older Adult Oncology, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(2): 123-134.-DOI: 10.6004/jnccn.2021.0013.
24. Hjorth S., Vandraas K.F., Trewin-Nybråten C.B. et al. Anti-HER2 treatment in everyday practice: how we treat older women with breast cancer differently. *Breast Cancer Res Treat*. 2026; 215(2): 54.-DOI: 10.1007/s10549-025-07888-z.
25. Chadha M., White J., Swain S.M., et al. Optimal adjuvant therapy in older (≥ 70 years of age) women with low-risk early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2023; 9: 99.-DOI: 10.1038/s41523-023-00591-6.

Поступила в редакцию / Received / 27.05.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.06.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: 0000-0001-7797-088X.

Дарья Глебовна Ульрих / Daria G. Ulrikh / ORCID ID: 0000-0002-1346-933X; eLibrary SPIN: 8231-5996.

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

Мария Михайловна Урезкова / Mariia M. Urezkova / ORCID ID: 0000-0002-4242-2629.

Владимир Андреевич Кушнарев / Vladimir A. Kushnarev / ORCID ID: 0000-0003-4608-9349.

Дина Александровна Чуглова / Dina A. Chuglova / ORCID ID: 0009-0004-3541-3515.

Ника Игоревна Кутина / Nika I. Kutina / ORCID ID: 0000-0001-8478-6650.

Алина Рустемовна Белова / Alina R. Belova / ORCID ID: 0000-0001-9779-6823.

Надежда Сергеевна Михаськова / Nadezhda S. Mikhaskova / ORCID ID: 0009-0000-7635-2502.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: 0000-0002-4305-6691; SPIN-code: 9773-3759.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: 0000-0002-4898-9159; eLibrary SPIN: 2448-7506.





© М.В. Родионова¹, В.В. Родионов^{1,2}, В.В. Кометова¹, Л.А. Ашрафян¹

Оценка прогностической модели PREDICT в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность у больных люминальным HER2-негативным раком молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

© Maria V. Rodionova¹, Valery V. Rodionov^{1,2}, Vlada V. Kometova¹, Levon A. Ashrafyan¹

Evaluation of the Prognostic Model PREDICT During Preoperative Hormone Response Test in Patients with Luminal HER2-Negative Breast Cancer

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, the Russian Federation

²Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

Введение. Клинические калькуляторы и краткосрочный тест на гормоночувствительность являются наиболее доступными инструментами персонализации адъювантной терапии пациентов с люминальным раком молочной железы (РМЖ).

Цель. Оценка прогноза заболевания при проведении предоперационного теста на гормоночувствительность и определение факторов, влияющих на улучшение прогноза по данным калькулятора PREDICT, у больных люминальным HER2-негативным РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 254 больные люминальным HER2-негативным РМЖ. На дооперационном этапе все пациентки получали краткосрочный тест на гормоночувствительность. В соответствии с менопаузальным статусом применялись тамоксифен ($n = 78$), тамоксифен на фоне овариальной супрессии ($n = 17$) и ингибиторы ароматазы ($n = 159$). После хирургического вмешательства на операционном материале оценивались динамика пролиферативной активности опухоли по изменению степени злокачественности и уровня Ki67, а также динамика экспрессии гормональных рецепторов. С помощью прогностической модели PREDICT рассчитывалась десятилетняя общая выживаемость отдельно на биопсийном и операционном материале.

Результаты. После теста на гормоночувствительность показатели десятилетней общей выживаемости, рассчитанной с помощью PREDICT, были достоверно выше ($p < 0,0001$) как при проведении только адъювантной гормонотерапии (ГТ), так и при сочетании гормонотерапии с химиотерапией (ГТ + ХТ). При этом показатель выживаемости в группе ГТ в среднем увеличился на 2,5 %, а в группе ГТ + ХТ — на 2,1 %. Одновременно различий в приросте выживаемости между группами получено не было ($p = 0,22$). Только изменение уровня экспрессии Ki67 и эстрогеновых рецепторов, а также степени злокачественности достоверно улучшали показатели десятилетней выживаемости, рассчитанной с помощью калькулятора PREDICT. Снижение уровня Ki67 на каждый процент уве-

Introduction. Clinical calculators and short-term hormone sensitivity testing are the most accessible tools for personalizing adjuvant therapy in luminal breast cancer (BC) patients.

Aim. To evaluate the prognosis of the disease using preoperative hormone response test and to identify factors associated with improved prognosis according to the PREDICT prognostic model in patients with luminal HER2-negative BC.

Materials and Methods. The study included 254 patients with luminal HER2-negative BC. All patients underwent short-term preoperative hormone sensitivity testing. Based on menopausal status, patients received tamoxifen ($n = 78$), tamoxifen with ovarian suppression ($n = 17$), or aromatase inhibitors ($n = 159$). Following surgery, tumor proliferative activity was assessed on surgical specimens by evaluating changes in tumor grade, Ki67 levels, and hormone receptor expression. The PREDICT prognostic model was used to calculate 10-year overall survival separately for biopsy and surgical specimens.

Results. After hormone sensitivity testing, 10-year overall survival rates calculated by PREDICT were significantly higher ($p < 0.0001$) both for adjuvant hormone therapy (HT) alone and for combined hormone therapy and chemotherapy (HT + CT). The survival rate increased by an average of 2.5 % in the HT group and by 2.1 % in the HT+CT group. No significant difference in survival gain was observed between the groups ($p = 0.22$). Only changes in Ki67 expression, estrogen receptor expression, and tumor grade significantly improved the 10-year survival rates calculated by PREDICT. Each percentage point decrease in Ki67 level was associated with a 0.089 % increase in survival ($p < 0.001$). A one-grade reduction in tumor grade was associated with a 2.34 % improvement in prognosis ($p = 0.012$).

личивало выживаемость на 0,089 % ($p < 0,001$). Снижение степени злокачественности на один уровень ассоциировалось с улучшением прогноза на 2,34 % ($p = 0,012$).

Заключение. Ведущая роль в прогнозе выживаемости, рассчитанном с помощью клинко-морфологического калькулятора PREDICT, принадлежит биомаркеру Ki67. Именно снижение пролиферативной активности в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность сопряжено с увеличением общей выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы; предоперационный тест на гормоночувствительность; Ki67; прогностическая модель PREDICT; десятилетняя общая выживаемость

Для цитирования: Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В., Ашрафян Л.А. Оценка прогностической модели PREDICT в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность у больных люминальным HER2-негативным раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 542-551.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2614

✉ Контакты: Родионов Валерий Витальевич, dr.valery.rodionov@gmail.com

Введение

На протяжении многих десятилетий рак молочной железы (РМЖ) сохраняет статус наиболее частой онкологической патологии у женщин. По данным за 2023 г., в Российской Федерации зарегистрировано 82 499 новых случаев этого заболевания, что соответствует показателю заболеваемости 105,37 на 100 тыс. женского населения [1]. Параллельно РМЖ продолжает лидировать в структуре смертности от злокачественных новообразований среди женского населения. В 2023 г. грубый показатель смертности от данной патологии в РФ достиг 23,73 случая на 100 тыс. Однако за последнее десятилетие отмечается положительная динамика — снижение этого показателя на 16,22 %.

Одним из факторов, способствующих снижению смертности, является совершенствование диагностики на ранних стадиях. Так, в 2024 г. доля пациенток с диагнозом РМЖ, установленным на I стадии, возросла до 34 %, в то время как десять лет назад она не превышала 23,6 % [2]. Другим ключевым аспектом стало широкое внедрение в клиническую практику эффективных методов адъювантного лечения, которые, в свою очередь, напрямую связаны с достижением максимальной персонализации терапии для каждой пациентки [3].

С учетом гетерогенности РМЖ, выбор метода адъювантной системной терапии является для онкологов серьезной проблемой. В соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями адъювантную терапию получают практически все пациентки РМЖ [4, 5, 6]. Вместе с тем имеются данные, что практически у 60 % больных, получающих лечение в соответствии с действующими рекомендациями, отмечается значительное ухудшение качества жизни из-за

Conclusion. The Ki67 biomarker plays a leading role in predicting survival using the PREDICT prognostic model. Reduction in proliferative activity during preoperative hormone sensitivity testing is primarily associated with increased overall survival.

Keywords: breast cancer; preoperative hormone response test; Ki67; PREDICT prognostic model; 10-year overall survival

For Citation: Maria V. Rodionova, Valery V. Rodionov, Vlada V. Kometova, Levon A. Ashrafyan. Evaluation of the prognostic model PREDICT during preoperative hormone response test in patients with luminal HER2-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 542-551.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2614

токсичности при незначительном или отсутствующем улучшении выживаемости [7].

Учитывая снижение качества жизни пациентов и финансовые затраты, снижение частоты избыточного лечения является важной целью как для пациентов, так и для онкологов, и для общества в целом. В результате было разработано множество моделей прогнозирования риска рецидива (МППР) заболевания, помогающих онкологам выбирать пациентов, которым требуется либо деэскалация, либо эскалация системной адъювантной терапии. В качестве инструментов, предсказывающих прогноз заболевания больных РМЖ, могут выступать клинко-морфологические калькуляторы и предоперационный тест на гормоночувствительность.

В настоящее время единственной прогностической онлайн моделью, которая одобрена Американским объединенным комитетом по борьбе с раком (AJCC), является PREDICT [8]. Это онлайн-калькулятор (www.predict.nhs.uk), который, используя клинические и молекулярные данные пациента, оценивает индивидуальный риск рецидива и десятилетнюю общую и безрецидивную выживаемость.

Калькулятор PREDICT (v1) был разработан в 2010 г. с использованием данных канцер-регистра Восточной Англии (ECRIC) [9]. В исходной модели для прогнозирования пятилетней и десятилетней смертности (как связанной с РМЖ, так и от других причин) применялись следующие клинко-патологические параметры: размер первичной опухоли, статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ), степень злокачественности (G), статус эстрогеновых рецепторов (ЭР), а также способ выявления заболевания (клинический или скрининговый). Модель была впоследствии проверена на независимой выборке пациентов из Британской Колумбии (Канада)

[10], Нидерландов [11, 12] и Малайзии [13], а также в двух дополнительных сериях случаев из Великобритании [14, 15]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования, направленного на коренное обновление прогностической модели PREDICT (v3), чтобы повысить ее точность и соответствие современным стандартам диагностики и лечения [16]. Ключевым улучшением новой версии стало расширение списка учитываемых биомаркеров. Обновленная модель включила в расчет такие важные показатели, как статус рецепторов прогестерона (PR), уровень маркера пролиферации Ki-67 и молекулярные подтипы рака (люминальный А, люминальный В и др.). Это позволило создавать гораздо более детализированный и индивидуальный прогноз, соответствующий сложной биологии заболевания. Для разработки и проверки модели авторы использовали огромные массивы данных. Результаты исследования показали, что обновленная модель PREDICT демонстрирует статистически значимое улучшение в прогнозировании как пятилетней, так и десятилетней выживаемости по сравнению со своими предшествующими вариантами. Кроме того, модель стала точнее предсказывать пользу от различных видов адъювантной терапии, будь то химиотерапия, гормональное лечение или таргетные препараты. Это оказалось особенно ценно при принятии сложных решений, например когда необходимо определить, перевешивает ли потенциальная польза от химиотерапии ее риски и побочные эффекты для пациенток с люминальными подтипами РМЖ.

Для персонализации адъювантной терапии РМЖ одним из наиболее экономически доступных методов является предоперационный тест на гормоночувствительность. Суть метода заключается в кратковременном назначении гормональных препаратов в неоадъювантном режиме. Мониторинг изменений пролиферативной активности (по динамике индекса Ki-67) и уровня экспрессии гормональных рецепторов в опухолевой ткани дает возможность прогнозировать клинический ответ и оценить эффективность эндокринной терапии *in vivo*. Это, в свою очередь, позволяет выделить группу пациенток, у которых возможно избежать высокотоксичной химиотерапии.

Пионерская работа по оценке чувствительности опухоли к неоадъювантной гормонотерапии на основе изменения уровня пролиферативного маркера Ki-67 была выполнена М. Dowsett и соавт. в 1998 г. [17].

Все последующие исследования продемонстрировали состоятельность предоперационного теста на гормоночувствительность в качестве эффективного инструмента, предсказывающего

прогноз заболевания и позволяющего максимально персонифицировать адъювантную системную терапию больных РМЖ [18, 19, 20].

В доступной литературе нам не удалось найти публикации, посвященные применению PREDICT в рамках тестовой гормонотерапии. Поэтому основная цель настоящего исследования заключалась в оценке прогноза заболевания при проведении предоперационного теста на гормоночувствительность и определение факторов, влияющих на улучшение прогноза в соответствии с расчетами, полученными с помощью калькулятора PREDICT.

Материалы и методы

В исследование включено 254 больные РМЖ, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, с 2018 по 2024 г. Исследование было выполнено в соответствии с нормами законодательства Российской Федерации, этическими принципами Хельсинкской декларации (1964 г. с последующими поправками), регулирующими работу с биологическим материалом человека, а также международными рекомендациями по этике биомедицинских исследований с участием людей (International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects), разработанными Советом международных организаций медицинских наук (CIOMS). Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Основными критериями для отбора пациенток в исследование служили: первично-оперативный РМЖ люминального подтипа А или люминального HER2-негативного подтипа В, а также выполнение предоперационного теста на гормоночувствительность. В число критериев исключения вошли проведение неоадъювантной химиотерапии, наличие других злокачественных опухолей, а также острых воспалительных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Средний возраст пациенток составил 56,7 года (28–84) (табл. 1). У 94 (37 %) пациенток менструальная функция была сохранена, в то время как 160 (63 %) больных находились в постменопаузе.

При клиническом стадировании у 157 (61,8 %) пациенток была диагностирована IA стадия, у одной (0,4 %) — IB стадия, у 81 (31,9 %) — IIA стадия, у 14 (5,5 %) — IIB стадия, и у одной (0,4 %) — IIIA стадия. При гистологическом исследовании трепан-биоптатов большинство всех случаев составили инвазивный неспецифический вариант (193 — 76 %), реже встречались доль-

ковый (43 — 16,9 %) и особые варианты рака (18 — 7,1 %). Первая степень гистологической злокачественности (G1) была диагностирована у 48 (18,9 %) пациенток, вторая (G2) — у 182 (71,6 %), и третья (G3) — у 24 (9,5 %). Во всех случаях опухоль была эстроген-рецептор (ЭР) позитивной, в то время как у 15 (5,9 %) пациенток экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР) отсутствовала.

Средний уровень Ki67 биопсийного материала составил $24,08 \pm 14,32$. При этом люминальный А подтип диагностирован у 130 (451,2 %) пациенток, люминальный В HER2-негативный — у 124 (48,8 %).

Таблица 1. Клинико-морфологическая классификация пациенток

Показатель	n = 254 (100 %)
Возраст, медиана (диапазон), годы	56,7 (28–84)
Клиническая стадия, n (%)	
IA	157 (61,8 %)
IB	1 (0,4 %)
IIA	81 (31,9 %)
IIB	14 (5,5 %)
IIIA	1 (0,4 %)
cT, n (%)	
T1	161 (63,4 %)
T2	91 (35,8 %)
T3	2 (0,8 %)
cN, n (%)	
N0	233 (91,7 %)
N1	21 (8,3 %)
Гистологический вариант биоптата, n (%)	
инвазивный неспецифический рак	193 (76 %)
дольковый рак	43 (16,9 %)
особые варианты рака	18 (7,1 %)
Степень злокачественности биоптата, n (%)	
1	48 (18,9 %)
2	182 (71,6 %)
3	24 (9,5 %)
Средний уровень экспрессии ЭР по Allred биоптата, балл	$7,84 \pm 0,72$
Средний уровень экспрессии ПР по Allred биоптата, балл	$6,68 \pm 2,34$
Ki67, медиана (диапазон) биоптата, %	24,1 (3–90)
Биологический подтип опухоли в биоптате, n (%)	
люминальный А	130 (51,2 %)
люминальный В	124 (48,8 %)
Вариант гормонотерапии	
тамоксифен	78 (30,7%)
тамоксифен + гозерелин	17 (6,7 %)
ингибиторы ароматазы	159 (62,6 %)

На начальном этапе всем пациенткам проводилась трепан-биопсия опухолевого образования молочной железы. В дальнейшем пациенткам с диагнозом гормонозависимого (люминального) HER2-негативного РМЖ в предоперационном периоде назначался краткосрочный курс терапии для оценки гормоночувствительности. В тестовом режиме тамоксифен 20 мг/сут получили 78 (30,7 %) пациенток, тамоксифен с овариальной супрессией (гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дн.) — 17 (6,7 %) пациенток, ингибиторы ароматазы — 159 (62,6 %) пациенток (летрозол 2,5 мг/сут — 40, и анастрозол 2,5/сут — 4). В среднем, гормональные препараты принимали в течение 3 недель (1–8).

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients

Variable	n = 254 (100 %)
Age, median (range), years	56.7 (28–84)
Clinical stage, n (%)	
IA	157 (61.8 %)
IB	1 (0.4 %)
IIA	81 (31.9 %)
IIB	14 (5.5 %)
IIIA	1 (0.4 %)
cT, n (%)	
T1	161 (63.4 %)
T2	91 (35.8 %)
T3	2 (0.8 %)
cN, n (%)	
N0	233 (91.7 %)
N1	21 (8.3 %)
Histological type (biopsy), n (%)	
Invasive carcinoma of no special type (NST)	193 (76 %)
Invasive lobular carcinoma	43 (16.9 %)
Special histotypes	18 (7.1 %)
Tumor grade (biopsy), n (%)	
1	48 (18.9 %)
2	182 (71.6 %)
3	24 (9.5 %)
ER expression (Allred score, biopsy), mean $\pm$ SD	7.84 ± 0.72
PR expression (Allred score, biopsy), mean $\pm$ SD	6.68 ± 2.34
Ki67 (biopsy), median (range), %	24.1 (3–90)
Immunophenotype (biopsy), n (%)	
Luminal A	130 (51.2 %)
Luminal B	124 (48.8 %)
Endocrine therapy type, n (%)	
Tamoxifen	78 (30.7 %)
Tamoxifen + Goserelin	17 (6.7 %)
Aromatase inhibitors	159 (62.6 %)

Рис. 1. Рабочее окно онлайн-калькулятора PREDICT
Fig. 1. User interface of the PREDICT online calculator

На материале, полученном после операции, проводилась сравнительная оценка динамики ключевых биологических параметров опухоли. Анализировали трансформацию ее пролиферативного потенциала на основании изменений степени злокачественности, уровня экспрессии Ki-67 и гормональных рецепторов. В рамках исследования проводились гистологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного и операционного материала. Микроскопический анализ препаратов выполняли с помощью световой микроскопии на системе Olympus BX46 (Olympus Corp., Япония). Иммуногистохимическое исследование было проведено на иммуногистостейнере BenchMark ULTRA (Ventana, Roche) с применением следующих моноклональных антител: к рецепторам эстрогена (ER, клон SP1, VENTANA), прогестерона (PgR, клон 1E2, VENTANA), к маркеру пролиферации Ki-67 (клон MIB-1, VENTANA) и к онкопротеину HER2 (c-erbB2).

Десятилетняя общая выживаемость рассчитывалась с использованием прогностической модели PREDICT (рис. 1). Раздельно оценивалась выживаемость по данным трепан-биопсии и операционного материала.

Полученные данные обрабатывали статистическими методами, включая параметрический и непараметрический анализ. Сбор, корректировка и систематизация первичной информации, а также визуализация результатов выполнялись с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа применялось программное обеспечение IBM SPSS Statistics версии 26 (разработчик — IBM).

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. Различие групп полагали статистически значимым при $p < 0,05$. Для оценки ассоциации потенциальных предикторов, улучшающих показатели десятилетней

общей выживаемости, рассчитанной с помощью PREDICT, использовались простые бинарные логистические регрессионные модели с соответствующими 95 %-ными доверительными интервалами (95 % ДИ).

Результаты

В соответствии с патологическими стадиями, пациенты распределились следующим образом: IA стадия диагностирована у 141 (55,5 %) пациентки, IB — у восьми (3,1 %), IIA стадия — у 60 (23,6 %), IIB стадия — у 32 (12,6 %), IIIA — у семи (2,8 %), и IIIC — у шести (2,4 %).

В процессе предоперационного теста на гормоночувствительность снижение G отмечалось у 27 пациенток (10,6 %), увеличение — у 13 (5,1 %), показатель не изменился у 214 (84,3 %) (табл. 2). Во всех случаях опухоль оставалась ЭР-позитивной, в то время как доля ПР-негативных опухолей увеличилась более чем в два раза.

Средний уровень Ki67 после теста составил $11,83 \pm 11,12$, в то время как в биопсийном материале этот показатель был выше более чем в два раза — $24,08 \pm 14,32$ ($p < 0,001$). Снижение уровня Ki67 наблюдалось у 200 (78,7 %) пациенток, а повышение — только у 42 (16,5 %). Средняя $\Delta Ki67$ составила 12,8 %.

Результаты расчетов показали, что после теста на гормоночувствительность показатели десятилетней общей выживаемости были достоверно выше ($p < 0,0001$), как при проведении только адъювантной гормонотерапии (ГТ), так и при сочетании гормонотерапии с химиотерапией (ГТ + ХТ) (табл. 3). При этом показатель выживаемости в группе ГТ в среднем увеличился на 2,5 %, а в группе ГТ + ХТ — на 2,1 %. Одновременно различий в приросте выживаемости между группами получено не было ($t = 1,23$, $p = 0,22$).

Таблица 2. Динамика морфологических и иммуногистохимических показателей в процессе краткосрочной предоперационной гормонотерапии

Показатель	Биопсийный материал (n = 254)	Операционный материал (n = 254)	p
Степень злокачественности, n (%)			
G1	48 (18,9 %)	66 (26 %)	0,031
G2	182 (71,6 %)	169 (66,5 %)	
G3	24 (9,5 %)	19 (7,5 %)	
Эстрогеновые рецепторы			
Экспрессия по Allred, балл	7,84 ± 0,72	7,67 ± 0,74	< 0,001
Прогестероновые рецепторы			
Экспрессия по Allred, балл	6,68 ± 2,34	5,07 ± 2,61	< 0,001
Ki67, %	24,08 ± 14,32	11,83 ± 11,12	< 0,001

Table 2. Dynamics of morphological and immunohistochemical parameters following short-term preoperative hormone therapy

Variable	Biopsy specimen (n = 254)	Surgical specimen (n = 254)	p-value
Tumor grade, n (%)			
G1	48 (18.9 %)	66 (26 %)	0.031
G2	182 (71.6 %)	169 (66.5 %)	
G3	24 (9.5 %)	19 (7.5 %)	
Estrogen receptor			
Allred score, mean ± SD	7.84 ± 0.72	7.67 ± 0.74	< 0.001
Progesteron receptor			
Allred score, mean ± SD	6.68 ± 2.34	5.07 ± 2.61	< 0.001
Ki67, %, mean ± SD	24.08 ± 14.32	11.83 ± 11.12	< 0.001

Таблица 3. Показатели десятилетней общей выживаемости в группах ГТ и ГТ + ХТ, рассчитанные до и после предоперационного теста на гормоночувствительность

Параметр	Гормонотерапия			Гормонотерапия + химиотерапия		
	до теста	после теста	разница	до теста	после теста	разница
Среднее	81,2 %	83,7 %	+2,5 %	83,8 %	85,9 %	+2,1 %
Медиана	83 %	86 %	+3 %	86 %	88 %	+2 %
SD	12,4 %	10,8 %	5,2 %	10,9 %	9,4 %	4,8 %

Table 3. Ten-year overall survival rates in the HT and HT + CT groups, calculated before and after preoperative hormone sensitivity testing

Variable	Hormone Therapy (HT)			Hormone Therapy + Chemotherapy (HT + CT)		
	Before Test	After Test	Difference	Before Test	After Test	Difference
Mean	81.2 %	83.7 %	+2.5 %	83.8 %	85.9 %	+2.1 %
Median	83 %	86 %	+3 %	86 %	88 %	+2 %
SD	12.4 %	10.8 %	5.2 %	10.9 %	9.4 %	4.8 %

В ходе исследования с целью выявления факторов, ассоциированных с улучшением прогноза, был выполнен многофакторный регрессионный анализ на основе расчетов, полученных при помощи алгоритма PREDICT (табл. 4).

Результаты исследования продемонстрировали, что только изменение уровня экспрессии Ki67 и ЭР, а также степени злокачественности достоверно улучшали показатели десятилетней выживаемости,

рассчитанной с помощью калькулятора PREDICT. Снижение уровня Ki67 на каждый процент увеличивает выживаемость на 0,089 % ($p < 0,001$). При снижении Ki67 на 20 % ожидаемое улучшение прогноза составляет 1,78 %. Снижение G на один уровень ассоциировано с улучшением прогноза на 2,34 % ($p = 0,012$). Снижение экспрессии ЭР после теста на гормоночувствительность также коррелирует с лучшим прогнозом ($p = 0,033$).

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ факторов, влияющих на улучшение десятилетней выживаемости, рассчитанной с помощью PREDICT

Предиктор	β	SE	t	p-value
Константа	1,24	2,85	0,44	0,663
$\Delta Ki67$	0,089	0,018	4,94	< 0,001
ΔG	2,34	0,92	2,54	0,012
Возраст	0,02	0,03	0,67	0,505
Препарат для теста	0,45	0,68	0,66	0,509
Продолжительность теста	0,08	0,12	0,67	0,505
Гистотип	-0,23	0,62	-0,37	0,711
Исходный G	0,67	0,58	1,16	0,248
ΔER	0,45	0,21	2,14	0,033
ΔPR	0,12	0,15	0,80	0,425
Размер опухоли	0,01	0,02	0,50	0,618
N-статус	-0,34	0,52	-0,65	0,516
Стадия	0,18	0,45	0,40	0,690

Table 4. Multivariable regression analysis of factors associated with improvement in 10-year survival calculated using the PREDICT model

Predictor	β	SE	t	p-value
Constant	1.24	2.85	0.44	0.663
$\Delta Ki67$	0.089	0.018	4.94	< 0.001
ΔG	2.34	0.92	2.54	0.012
Age	0.02	0.03	0.67	0.505
Test medication	0.45	0.68	0.66	0.509
Test duration	0.08	0.12	0.67	0.505
Histological type	-0.23	0.62	-0.37	0.711
Baseline G	0.67	0.58	1.16	0.248
ΔER	0.45	0.21	2.14	0.033
ΔPR	0.12	0.15	0.80	0.425
Tumor size	0.01	0.02	0.50	0.618
N status	-0.34	0.52	-0.65	0.516
Stage	0.18	0.45	0.40	0.690

Обсуждение

Опухоли молочной железы, позитивные по гормональным рецепторам (люминальный подтип), диагностируются примерно в 75 % случаев РМЖ. Тем не менее, данная группа неоднородна и демонстрирует значимые различия как в клиническом течении, так и в ответе на эндокринную терапию. Это обуславливает необходимость тщательного анализа всех доступных биологических маркеров опухоли для разработки персонализированной стратегии лечения.

К средствам, позволяющим максимально персонализировать системную адъювантную терапию больных гормонозависимым РМЖ, в том числе относятся онлайн-калькулятор PREDICT

(www.predict.nhs.uk) и краткосрочный предоперационный тест на гормоночувствительность.

Результаты исследования продемонстрировали, что после тестовой гормонотерапии показатели десятилетней общей выживаемости были достоверно выше ($p < 0,001$), в группе адъювантной гормонотерапии, что одновременно привело к улучшению выживаемости также в группе комбинированной терапии (гормонотерапия + химиотерапия).

Одновременно результаты нашего исследования показали, что только снижение степени злокачественности ($p = 0,012$), уровня экспрессии ЭР ($p = 0,033$) и особенно Ki67 ($p < 0,001$) в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность достоверно улучшали показа-

тели десятилетней выживаемости, рассчитанной с помощью калькулятора PREDICT.

Полученные данные полностью согласуются с результатами исследования G. Wishart и соавт. (2014). Цель данной работы заключалась в попытке улучшения прогностической точности PREDICT за счет добавления в калькулятор дополнительного параметра — маркера пролиферативной активности Ki67 [15]. Исследование основано на ретроспективном анализе данных 2165 пациенток ранним РМЖ из Великобритании. Методология исследования включала сравнение прогностической эффективности стандартной модели PREDICT и ее модифицированной версии, дополненной показателем Ki67. Основные результаты показали статистически значимое улучшение дискриминационной способности модели после включения Ki67. Клинический анализ продемонстрировал, что добавление Ki67 привело к изменению прогноза пятилетней выживаемости более чем на 1 % у 36 % пациенток. Особенно важно, что изменения в прогнозе у 5,8 % пациенток были достаточно существенными, чтобы потенциально повлиять на принятие клинического решения относительно назначения химиотерапии. Исследователи пришли к выводу, что включение маркера Ki67 в модель PREDICT не только статистически значимо улучшает ее прогностическую производительность, но и имеет важное клиническое значение. На основании полученных результатов была сформулирована рекомендация о внедрении Ki67 в рутинную клиническую практику и использовании этого маркера в составе прогностических моделей для оптимизации процесса принятия терапевтических решений. Значимость данной работы состоит в том, что она предоставила убедительные доказательства необходимости включения нового биомаркера в структуру широко используемой прогностической модели, что способствует дальнейшему развитию персонализированного подхода в лечении РМЖ.

Ограничение исследования. Одним из существенных ограничений является то, что расчет PREDICT по биопсии осуществлялся с использованием клиническо-лучевых данных о размере опухоли и статусе ЛУ, а по операционному материалу — с использованием морфологических данных по этим параметрам, что делает прямое сравнение результатов данных калькуляций не полностью корректным.

Заключение

Таким образом, ключевая роль в прогнозе выживаемости, рассчитанном с помощью клиническо-морфологического калькулятора PREDICT,

принадлежит биомаркеру Ki67. Именно снижение пролиферативной активности в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность, в первую очередь, сопряжено с увеличением общей выживаемости. Использование Ki67 позволяет проводить более точную стратификацию риска, особенно среди пациенток с ЭР-положительным/HER2-отрицательным раком, где решение о необходимости химиотерапии часто представляет наибольшую сложность.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках Государственного задания «Персонализации адъювантной терапии больных с люминальными HER2-негативными подтипами рака молочной железы с использованием предоперационного теста на гормоночувствительность» (номер государственного учета в системе ЕГИСУ НИОКТР: 124020600031-3).

Funding

This work was supported in part by a state assignment for scientific research entitled “Personalization of adjuvant therapy for patients with luminal HER2-negative breast cancer subtypes using a preoperative hormone sensitivity test” (state registration number in the Unified State Information System for Accounting of Research, Development and Technological Works: 124020600031-3).

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол № 03 от 21.03.2024). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov (Protocol No. 3, March 21, 2024). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Родионова М.В. — идея публикации, обработка материала, статистический анализ, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Родионов В.В. — разработка дизайна исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Кометова В.В. — сбор материала исследования, проведение и оценка результатов гистологического и иммуногистохимического исследований;

Ашрафян Л.А. — научное редактирование.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.

Rodionova M.V. — study concept, material processing, statistical analysis, manuscript writing, data analysis and interpretation;

Rodionov V.V. — study design development, manuscript writing, data analysis and interpretation;

Kometova V.V. — study material collection, performance and evaluation of histological and immunohistochemical examinations;

Ashrafyan L.A. — scientific editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276. [Malignant tumors in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. 2024: 276 (In Rus)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025: 275. [Situation with cancer care in Russia in 2024. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. 2025: 275 (In Rus)].
3. Sasada S., Kondo N., Hashimoto H., et al. Prognostic impact of adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive and HER2-negative T1a/bN0M0 breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 202(3): 473-483.-DOI: 10.1007/s10549-023-07097-6.
4. Loibl S., André F., Bachelot T., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024; 35(2): 159-182.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
5. Invasive breast cancer. NCCN Guidelines Version 2.2025; 262.
6. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. 2021; 127. [Breast cancer. Clinical recommendations. Association of Oncologists of Russia. 2021: 127 (In Rus)].
7. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические инструменты, облегчающие выбор адъювантной лекарственной терапии у больных операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2024; 14(2): 51-57.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-003. [Tjulandin S.A., Stenina M.B., Frolova M.A. Practical tools to facilitate the choice of adjuvant systemic therapy for resectable luminal HER2-negative breast cancer. *Malignant Tumours.* 2024; 14(2): 51-57.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-003 (In Rus)].
8. Kattan M.W., Hess K.R., Amin M.B., et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(5): 370-374.-DOI: 10.3322/caac.21339.
9. Wishart G.C., Azzato E.M., Greenberg D.C., et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(1): R1.-DOI: 10.1186/bcr2464.
10. Wishart G.C., Bajdik C.D., Azzato E.M., et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(5): 411-417.-DOI: 10.1016/j.ejso.2011.02.001.
11. de Glas N.A., Bastiaannet E., Engels C.C., et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* 2016; 114(4): 395-400.-DOI: 10.1038/bjc.2015.466.
12. Engelhardt E.G., van den Broek A.J., Linn S.C., et al. Accuracy of the online prognostication tools PREDICT and Adjuvant! for early-stage breast cancer patients younger than 50 years. *Eur J Cancer.* 2017; 78: 37-44.-DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.015.
13. Wong H.S., Subramaniam S., Alias Z., et al. The predictive accuracy of PREDICT: a personalized decision-making tool for Southeast Asian women with breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(8): e593.-DOI: 10.1097/MD.0000000000000593.
14. Maishman T., Copson E., Stanton L., et al. An evaluation of the prognostic model PREDICT using the POSH cohort of women aged ≤40 years at breast cancer diagnosis. *Br J Cancer.* 2015; 112(6): 983-991.-DOI: 10.1038/bjc.2015.57.
15. Wishart G.C., Rakha E., Green A., et al. Inclusion of Ki67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer.* 2014; 14: 908.-DOI: 10.1186/1471-2407-14-908.
16. Candido Dos Reis F.J., Wishart G.C., Dicks E.M., et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Res.* 2017; 19(1): 58.-DOI: 10.1186/s13058-017-0852-3.
17. Makris A., Powles T., Allred D.C., et al. Changes in hormone receptors and proliferation markers in tamoxifen treated breast cancer patients and the relationship with response. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 48(1): 11-20.-DOI: 10.1023/A:1005973529921.
18. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A., et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1): 45-53.-DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70385-6.
19. DeCensi A., Guerrieri-Gonzaga A., Gandini S., et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index after short-term presurgical tamoxifen in women with ER-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22(3): 582-587.-DOI: 10.1093/annonc/mdq427.
20. Smith I., Robertson J., Kilburn L., et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1443-1454.-DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7.

Поступила в редакцию / Received / 15.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 06.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Мария Валерьевна Родионова / Maria V. Rodionova / ORCID ID: 0000-0002-0658-1454; eLibrary SPIN: 8186-9358; Researcher ID (WOS): U-8132-2019; Author ID (Scopus): 57035191400.

Валерий Витальевич Родионов / Valery V. Rodionov / ORCID ID: 0000-0003-0096-7126; eLibrary SPIN: 2716-7193; Researcher ID (WOS): AАН-4223-2020; Author ID (Scopus): 56801413600.

Влада Владимировна Кометова / Vlada V. Kometova / ORCID ID: 0000-0001-9666-6875; eLibrary SPIN: 770568; Researcher ID (WOS): AАН-4161-2020; Author ID (Scopus): 56801795300.

Лев Андреевич Ашрафян / Levon A. Ashrafyan / ORCID ID: 0000-0001-6396-4948; eLibrary SPIN: 4870-1626; Researcher ID (WOS): H-9702-2018; Author ID (Scopus): 57194173388.





© Е.И. Коваленко, Э.В. Янгирова, Я.А. Жуликов, А.К. Новиков,
В.А. Федько, М.В. Дулаева, Т.А. Титова, А.М. Строганова, Т.С. Лисица, Е.В. Артамонова

Роль препаратов платины в неoadъювантной химиотерапии BRCA-ассоциированного тройного негативного рака молочной железы: предварительные результаты одноцентрового исследования

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Elena I. Kovalenko, Elina V. Yangirova, Yaroslav A. Zhulikov, Andrey K. Novikov,
Vladimir A. Fedko, Maria V. Dulaeva, Tatiana A. Titova, Anna M. Stroganova, Tatiana S. Lisitsa,
Elena V. Artamonova

The Role of Platinum Agents in Neoadjuvant Chemotherapy for BRCA-Associated Triple-Negative Breast Cancer: Preliminary Results of a Single-Center Study

N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, the Russian Federation

Введение. Рак молочной железы, ассоциированный с герминальными мутациями *BRCA1/2*, характеризуется дефицитом гомологичной рекомбинации, что определяет их повышенную чувствительность к ДНК-повреждающим агентам, включая препараты платины. Однако роль платиносодержащих режимов в неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у данной категории пациенток остается дискуссионной.

Цель. Оценить влияние включения препаратов платины в схемы НАХТ на частоту достижения полной патоморфологической регрессии (pCR) у пациенток с *gBRCA1/2*-ассоциированным тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ).

Материалы и методы. Проведен анализ проспективной ведущей базы данных с контрольной ретроспективной когортой. В одноцентровое исследование включены 232 пациентки с *gBRCA1/2*-ассоциированным ТНРМЖ II–III стадии, получившие НАХТ с последующим хирургическим лечением. Пациентки были разделены на группы в зависимости от режима лечения: антрациклин-таксан-платиносодержащая НАХТ ($n = 169$) и антрациклин-таксан-содержащая НАХТ без платины ($n = 63$). Первичной конечной точкой являлась частота полных патоморфологических ответов (pCR/RCB 0).

Результаты. Частота pCR в группе платиносодержащей НАХТ составила 63,3 против 41,3 % в группе без платины (ОШ 2,46; 95 % ДИ 1,36–4,43; $p = 0,03$). Наиболее выраженное преимущество от добавления платины отмечено у пациенток со II стадией заболевания (ОШ 2,63; $p = 0,008$), при наличии частых мутаций *BRCA1/2* (ОШ 2,67; $p = 0,013$) и при использовании стандартного режима АС по сравнению с дозоуплотненным (ОШ 2,72; $p = 0,022$). В подгруппе редких мутаций, а также при дозоуплотненной НАХТ статистически значимых различий не выявлено. Для наиболее распространенной мутации *gBRCA1* 5382insC преимущество платины не достигало статистической значимости. В подгруппе еженедельного паклитаксела отмечена тенденция к увеличению частоты pCR без достижения статистической значимости (ОШ 2,04; $p = 0,051$).

Introduction. Breast cancers associated with germline *BRCA1/2* mutations exhibit homologous recombination deficiency, resulting in increased sensitivity to DNA-damaging agents, including platinum compounds. However, the role of platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) in this specific patient population remains debated.

Aim. To evaluate the impact of incorporating platinum agents into NACT regimens on the rate of pathologic complete response (pCR) in patients with germline *BRCA1/2*-associated triple-negative breast cancer (TNBC).

Materials and Methods. This single-center study analyzed a prospectively maintained database with a retrospective control cohort. 232 patients with stage II–III *BRCA1/2*-associated TNBC who received NACT followed by surgery were included. Patients were stratified into two groups based on treatment regimen: platinum-containing anthracycline–taxane NACT ($n = 169$) and platinum-free anthracycline–taxane NACT ($n = 63$). The primary endpoint was pCR (RCB 0). Univariate logistic regression analysis was performed to estimate odds ratios (ORs) with 95 % confidence intervals (CIs).

Results. The pCR rate was significantly higher in the platinum group compared to the non-platinum group (63.3 % vs. 41.3 %; OR 2.46, 95 % CI 1.36–4.43; $p = 0.03$). The benefit of platinum addition was most pronounced in patients with stage II disease (OR 2.63; $p = 0.008$), those harboring common *BRCA1/2* mutations (OR 2.67; $p = 0.013$), and those receiving standard (non-dose-dense) AC regimens (OR 2.72; $p = 0.022$). No statistically significant benefit was observed in patients with rare mutations or in those treated with dose-dense chemotherapy. In the subgroup with the most prevalent *BRCA1* mutation (5382insC), the advantage of platinum did not reach statistical significance. In the weekly paclitaxel subgroup, a trend toward increased pCR was observed without reaching statistical significance (OR 2.04; $p = 0.051$).

Выводы. Включение препаратов платины в схемы НАХТ у пациенток с *gBRCA1/2*-ассоциированным ТНПМЖ ассоциировано со статистически значимым увеличением частоты pCR. Наибольший эффект наблюдается в отдельных клинико-генетических подгруппах, что подчеркивает необходимость дальнейшей персонализации терапии. Полученные результаты требуют подтверждения в более крупных проспективных исследованиях.

Ключевые слова: неoadъювантная химиотерапия; тройной негативный рак молочной железы; *BRCA1/2*; препараты платины; полный патоморфологический регресс

Для цитирования: Коваленко Е.И., Янгирова Э.В., Жуликов Я.А., Новиков А.К., Федько В.А., Дулаева В.М., Титова Т.А., Стrogанова А.М., Лисица Т.С., Артамонова Е.В. Роль препаратов платины в неoadъювантной химиотерапии *BRCA*-ассоциированного тройного негативного рака молочной железы: предварительные результаты одноцентрового исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 552-560.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2667

✉ Контакты: Янгирова Элина Венеровна, yangirova97elina@gmail.com

Введение

Одним из значимых факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) является генетическая предрасположенность. Доля наследственно обусловленного РМЖ составляет 5–10 %, 30 % из которых ассоциировано с мутациями в генах *BRCA 1* и *2*. В популяции частота встречаемости мутаций *BRCA* составляет 1:800–1:1000 случаев и зависит от географической локализации и этнической группы [1]. Около 80 % *BRCA1*-ассоциированных опухолей молочной железы являются тройными негативными (ТН) [2], а 10–15 % ТН опухолей являются *BRCA1*-ассоциированными [3]. Мутации *BRCA2* встречаются в 3–6 % случаев и в основном при люминальном фенотипе [4]. В генах *BRCA1/2* идентифицировано более 2000 мутаций [1]. В гене *BRCA1* значительно чаще встречаются повторяющиеся мутации, в то время как мутации в гене *BRCA2* (за исключением 6174delT) являются редкими [4, 5]. Согласно целому ряду исследований, преобладающей для славянской группы является мутация 5382insC в гене *BRCA1*, составляя около 70 % всех мутаций в этом гене при РМЖ [5–9]. Гены *BRCA1/2* являются опухолевыми супрессорами, кодируемые ими белки играют основную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации [10, 11]. В связи с поломкой механизма гомологичной рекомбинации в клетках с нарушением функции *BRCA1/2* не происходит восстановления ДНК и нарушается процесс репликации. Опухоли, ассоциированные с мутациями *BRCA1/2*, становятся чувствительными к цитостатикам, в особенности к ДНК-повреждающим препаратам — алкилирующим агентам и препаратам платины. Так, в исследовании Т. Byrski и соавт. было продемонстрировано, проведение НАХТ цисплатином у больных с клинически значимыми мутациями увеличивало

Conclusion. The incorporation of platinum agents into NACT regimens for patients with *BRCA1/2*-associated TNBC is associated with a significantly higher pCR rate. The magnitude of benefit varies across clinical and molecular subgroups, underscoring the need for further treatment individualization. These findings require validation in larger prospective studies.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy; triple-negative breast cancer; *BRCA1/2*; platinum agents; pathologic complete response

For Citation: Elena I. Kovalenko, Elina V. Yangirova, Yaroslav A. Zhulikov, Andrey K. Novikov, Vladimir A. Fedko, Maria V. Dulaeva, Tatiana A. Titova, Anna M. Stroganova, Tatiana S. Lisitsa, Elena V. Artamonova. The role of platinum agents in neoadjuvant chemotherapy for *BRCA*-associated triple-negative breast cancer: Preliminary results of a single-center study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 552-560.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2667

pCR до 83,3 % по сравнению с 15,6 % на фоне стандартных на тот момент схем лечения (CMF/FC/FAC/AT) [12].

В ряде клинических исследований показано, что в целом наличие мутаций *BRCA1/2* при ТНПМЖ ассоциировано с высокой частотой pCR при проведении НАХТ [5, 12–14]. При этом среди онкологического сообщества отсутствует единая позиция касательно оптимального объема современной НАХТ и включения в схему препаратов платины. Одни эксперты считают, что, ввиду высокой чувствительности опухолей к цитостатикам, стандартная антрациклин-таксан-содержащая химиотерапия является достаточной для этих пациенток, другие имеют противоположное мнение. Доказательная база, целенаправленно посвященная этой категории больных, на сегодняшний день основывается на одном небольшом ($n = 48$) израильском неслучайном ретроспективном исследовании Т. Sela и соавт. [12] и подгрупповых анализах рандомизированных исследований, уточняющих роль платины при ТНПМЖ в целом — GeparSixto ($n = 50$) и BrighTNess ($n = 46$) [13, 14]. В этих работах было показано, что вклад препаратов платины в достижение pCR для пациенток с мутациями *BRCA1/2* минимален, в то время как максимальное преимущество от назначения платиносодержащих режимов получают пациентки с диким типом *BRCA1/2* [12–14]. Авторы исследования предположили, что высокая чувствительность опухолей с мутацией гена *BRCA1/2* к стандартным химиотерапевтическим агентам (антрациклинам и таксанам) могла быть причиной отсутствия дополнительного эффекта от карбоплатина. Таким образом, оптимальный режим НАХТ для этой группы пациентов до сих пор не определен. *Цель исследования* — оценить влияние включения препаратов платины в антрациклин-таксансодержащие схемы НАХТ на ча-

стоту достижения полной патоморфологической регрессии (pCR) у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ).

Материалы и методы

Пациенты. В данное проспективное исследование с контрольной ретроспективной когортой были включены пациентки с *BRCA1/2*-ассоциированным ТНРМЖ II–III стадии, получившие НАХТ с последующим хирургическим лечением и лучевой терапией в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Платиносодержащая НАХТ проводилась в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, бесплатиновые режимы — в онкологических лечебных учреждениях РФ с последующим оперативным лечением в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Сбор данных осуществлялся проспективно с октября 2018 по май 2025 г.

Процедуры исследования. Диагноз инвазивного ТНРМЖ был верифицирован морфологически при помощи трепан-биопсии опухоли или регионарных лимфатических узлов (ЛЮ). Экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) считалась отрицательной при окрашивании менее 1 % ядер опухолевых клеток. Отрицательная экспрессия HER2 определялась как 0 или 1+, по данным иммуногистохимического исследования, или 2+ при отсутствии амплификации гена *HER2* по данным FISH (Fluorescence In situ Hybridization).

Для определения наиболее часто встречаемых в славянской популяции мутаций в генах *BRCA1* (5382InsC, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и *BRCA2* (6174DelT) всем пациенткам выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР). При отрицательном результате ПЦР вторым этапом всем пациенткам проводилось высокопроизводительное секвенирование (NGS).

В зависимости от частоты встречаемости, в славянской популяции мутации были разделены на частые (*BRCA1*: 5382InsC, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA; *BRCA2* 6174DelT), выявляемые с помощью ПЦР, и редкие, выявляемые с помощью NGS.

В зависимости режима проведенной НАХТ пациентки были разделены на две группы: первая группа получила антрациклин-таксан-платиносодержащие режимы химиотерапии, вторая — антрацикли-таксан-содержащие режимы. Группы были исходно сбалансированы по основным характеристикам: возрасту, стадии заболевания, статусу регионарных ЛЮ (N), гистологии и степени злокачественности.

Схемы НАХТ включали такие режимы, как: четыре курса АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) один раз в две (дозоуплотненный режим) или три (стандартный режим) недели, далее монокимиотерапия препаратом таксанового ряда (четыре курса доцетаксел 75 мг/м² / 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м² / четыре курса паклитаксел 175 мг/м²) или четыре курса АС один раз в две или три недели, далее таксан вместе с препаратами платины (12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин AUC2 / четыре курса доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC6) (табл. 1).

Патоморфологический ответ в операционном материале оценивался по системе Residual Cancer Burden (RCB).

Статистический анализ. Первичной конечной точкой явилась частота полного патоморфологического ответа (pCR/RCB 0). Для оценки различий между категориальными переменными применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Для оценки влияния различных клинико-патологических факторов на частоту достижения pCR в группах платиносодержащей и бесплатиновой НАХТ был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ) использовалась модель логистической регрессии. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Результаты

В исследование включено 232 пациентки. Средний возраст составил 41,2 года (23–68 лет). Большинство пациенток, 150 (64,7%), имели II стадию заболевания, 82 (35,3%) — III стадию. Наиболее частой герминальной мутацией явилась мутация *BRCA1*c.5266dup (5382insC) — 73,5 % ($n = 114$). Редкие мутации, выявленные с помощью NGS, составили 33,2 % ($n = 77$) всех случаев герминальных мутаций *BRCA1/2* (рис. 1). В 66,8 % ($n = 155$) мутации были частые, выявленные с помощью ПЦР. Большинство пациенток являлись носителями мутации в гене *BRCA1* — 93,1 % ($n = 216$), тогда как мутации в гене *BRCA2* выявлены лишь в 6,9 % случаев ($n = 16$) (рис. 1).

Все 232 пациентки на первом этапе получили четыре цикла НАХТ в режиме АС с интервалом 2 ($n = 142$) или три недели ($n = 90$). В качестве второго блока НАХТ 169 пациентки получили таксан-платиносодержащие режимы, а 63 — монокимиотерапию таксанами. По типу применяемого таксана отмечалась выраженная неоднородность групп. В когорте с платиной основным

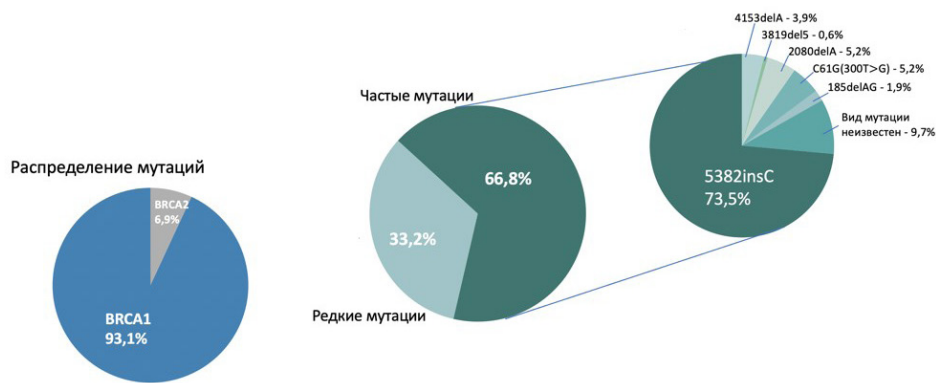


Рис. 1. Распределение мутаций в общей когорте
Fig. 1. Mutation distribution in the overall cohort

Таблица 1. Характеристика пациенток

Характеристика	НАХТ с платиной, n = 169	НАХТ без платины n = 63	p
Возраст, среднее (мин-макс)	40,7 (23–68)	41,7 (30–54)	0,11
Стадия II III	103 (60,9%) 66 (39,1 %)	47 (74,6 %) 16 (25,4 %)	0,064
Стадия T T0-2 T3-4	113 (66,9) 56 (33,1 %)	55 (87,3 %) 8 (12,7 %)	0,002
Стадия N N0 N+	79 (46,7 %) 90 (53,3 %)	35 (55,6 %) 28 (44,4 %)	0,24
Гистология НСТ Другие	168 (99,4 %) 1 (0,6 %)	62 (98,4 %) 1 (1,6 %)	0,22
Степень злокачественности G G2 G3	54 (32,0 %) 115 (68,0 %)	19 (30,2 %) 44 (69,8 %)	0,87
Вид таксана Паклитаксел еженедельно Паклитаксел 1 раз/3 недели Паклитаксел 1 раз/2 недели Доцетаксел 1 раз/3 недели	167 (98,8 %) 0 0 2 (1,2 %)	37 (58,7 %) 6 (9,5 %) 2 (3,2 %) 18 (28,6 %)	—

НСТ — рак неспецифического типа, G — степень злокачественности.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Platinum-based NACT, n = 169	Non-platinum NACT, n = 63	p-value
Age, mean (range), years	40.7 (23–68)	41.7 (30–54)	0.11
Stage II III	103 (60.9 %) 66 (39.1)	47 (74.6 %) 16 (25.4 %)	0.064
Tumor size (T) T0-2 T3-4	113 (66.9 %) 56 (33.1)	55 (87.3 %) 8 (12.7 %)	0.002
Nodal status (N) N0 N+	79 (46.7 %) 90 (53.3 %)	35 (55.6 %) 28 (44.4 %)	0.24
Histology NST Other	168 (99.4 %) 1 (0.6 %)	62 (98.4 %) 1 (1.6 %)	0.22
Tumor grade (G) G2 G3	54 (32.0 %) 115 (68.0 %)	19 (30.2 %) 44 (69.8 %)	0.87
Taxane type Weekly paclitaxel Paclitaxel q3w Paclitaxel q3w Docetaxel q3w	167 (98.8 %) 0 0 2 (1.2 %)	37 (58.7 %) 6 (9.5 %) 2 (3.2 %) 18 (28.6 %)	-

NACT, neoadjuvant chemotherapy; NST, no special type (invasive ductal carcinoma); G, tumor grade; q3w, every 3 weeks; q2w, every 2 weeks.

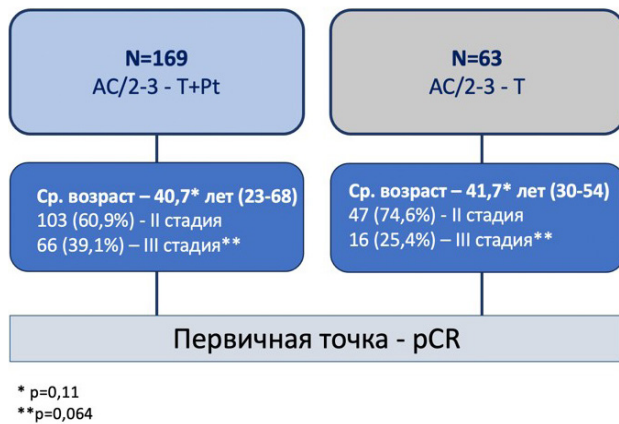


Рис. 2. Схема исследования. AC — доксорубин + циклофосфамид, T — таксан, Pt — платина, pCR — полный патоморфологический ответ, N — число включенных больных

Fig. 2. Study design. AC, doxorubicin + cyclophosphamide; T, taxane; Pt, platinum; pCR, pathologic complete response; N, number of enrolled patients

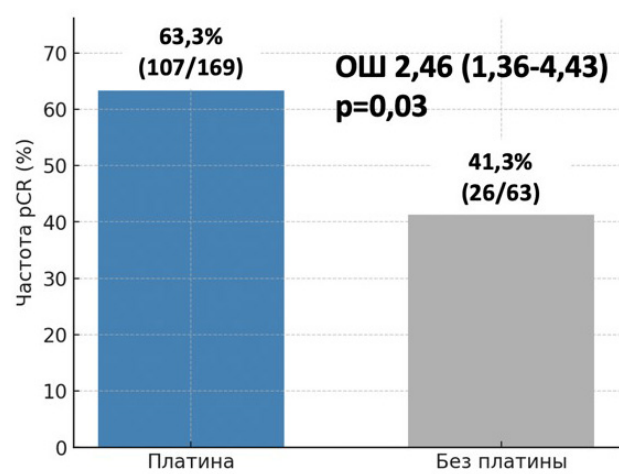


Рис. 3. Частота pCR (pCR/RCB 0) в группах лечения
Fig. 3. Pathologic complete response (pCR/RCB 0) rates by treatment group

Таблица 2. Подгрупповой анализ эффективности НАХТ в зависимости от применения препаратов платины

Подгруппа	Частота pCR в группе платина, % (n/N)	Частота pCR в группе без платины, (n/N)	ОШ для с платиной/ без платины	95 % ДИ нижний	95 % ДИ верхний	P -
Вся группа	63,3 (107/169)	41,3 (26/63)	2,46	1,36	4,43	0,03
Стадия						
II	68,0 (70/103)	44,7 (21/47)	2,63	1,29	5,33	0,008
III	56,1 (37/66)	31,3 (5/16)	2,81	0,88	8,99	0,08
Мутация						
Частая	69,2 (83/120)	45,7 (16/35)	2,67	1,23	5,75	0,013
Редкая	49,0 (24/49)	35,7 (10/28)	1,72	0,67	4,549	0,26
Мутация						
5382insC	72,2 (65/90)	58,3 (14/24)	1,86	0,73	4,72	0,19
Все остальные	53,2 (42/79)	31,6 (12/38)	2,46	1,09	5,56	0,030
Режим AC						
DD	63,5 (80/126)	50,0 (8/16)	1,74	0,61	4,95	0,30
неDD	62,8 (27/43)	38,3 (18/47)	2,72	1,16	6,38	0,022
Паклитаксел еженедельный	63,5 (106/167)	45,9 (17/37)	2,04	0,99	4,20	0,051

pCR — полная патоморфологическая регрессия, DD — дозоплотный режим, неDD — стандартный режим; n — число больных с событием в группе/подгруппе, N — общее число пациентов в группе/подгруппе.

Table 2. Subgroup analysis of NACT efficacy according to platinum use

Subgroup	pCR rate, Platinum, % (n/N)	pCR rate, No platinum, (n/N)	Odds Ratio (Platinum vs. No Platinum)	95 % CI (Lower)	95 % CI (Upper)	P-
Overall	63.3 (107/169)	41.3 (26/63)	2.46	1.36	4.43	0.03
Stage						
II	68.0 (70/103)	44.7 (21/47)	2.63	1.29	5.33	0.008
III	56.1 (37/66)	31.3 (5/16)	2.81	0.88	8.99	0.08
Mutation type						
Common	69.2 (83/120)	45.7 (16/35)	2.67	1.23	5.75	0.013
Rare	49.0 (24/49)	35.7 (10/28)	1.72	0.67	4.549	0.26
Specific mutation						
5382insC	72.2 (65/90)	58.3 (14/24)	1.86	0.73	4.72	0.19
Others	53.2 (42/79)	31.6 (12/38)	2.46	1.09	5.56	0.030
AC regimen						
DD	63.5 (80/126)	50.0 (8/16)	1.74	0.61	4.95	0.30
Non-DD	62.8 (27/43)	38.3 (18/47)	2.72	1.16	6.38	0.022
Weekly paclitaxel	63.5 (106/167)	45.9 (17/37)	2.04	0.99	4.20	0.051

pCR — pathologic complete response; CI — confidence interval; DD — dose-dense; non-DD — standard (non-dose-dense) regimen; n — number of patients with the event in the group/subgroup; N — total number of assessed patients in the group/subgroup.

таксаном явился еженедельный паклитаксел (98,8 %), в подгруппе без платины таксаны применялись в различных режимах (еженедельный паклитаксел — 58,7 %, доцетаксел один раз в три недели — 28,6 %, паклитаксел один раз в три недели — 9,5 %, один раз в две недели — 3,2 %). Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Обе группы были уравновешены по возрасту и стадии. Схема исследования представлена на рис. 2.

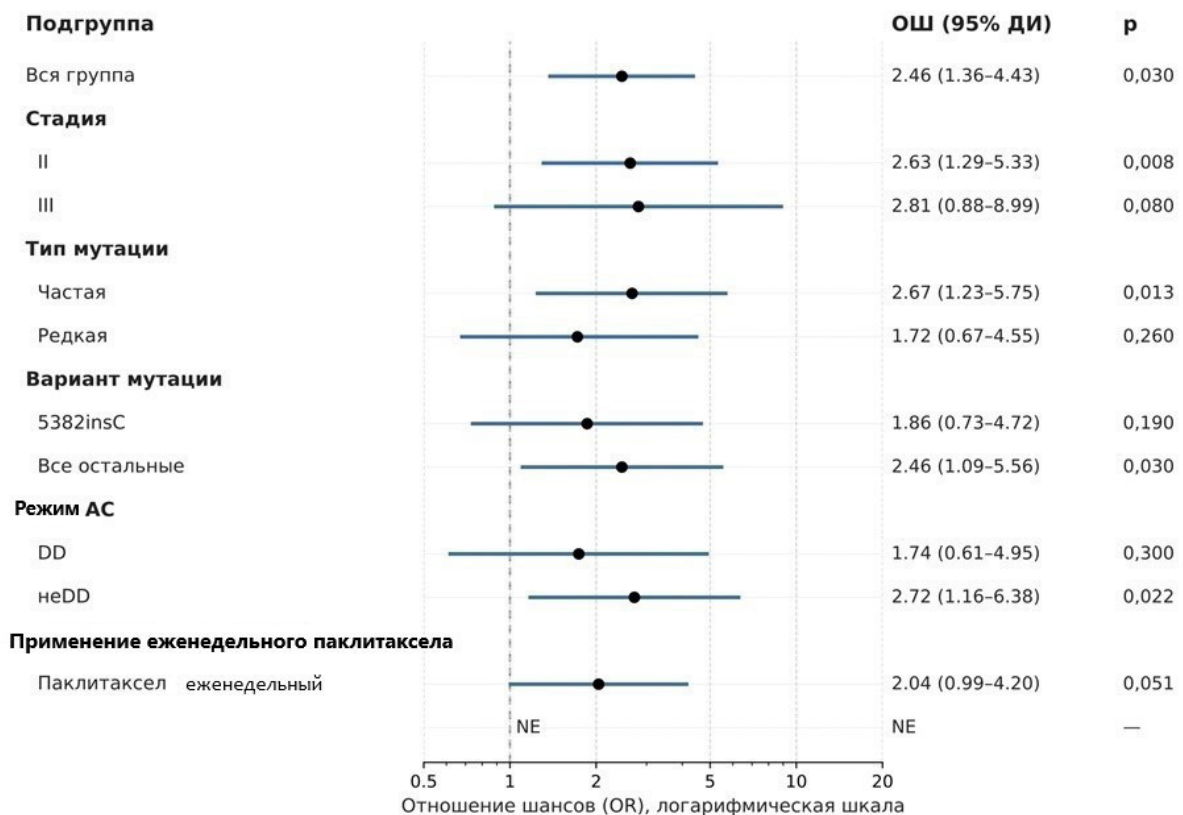
Хирургическое лечение после завершения НАХТ было выполнено во всех 232 случаях, в том числе у двух пациенток с отрицательной динамикой на фоне химиотерапии по схеме АС один раз в три недели. Органосохранная операция по желанию пациентки выполнена в одном случае (0,43 %), мастэктомия — в 231 случае (99,6 %). Эффективность НАХТ, по данным патоморфологического исследования операционного материала, оценена у всех пациенток.

В группе с включением препаратов платины рCR (ypT0/TisN0, pCR/RCB 0) были достигнуты у 107 (63,3 %) пациенток, что значимо превосходило аналогичный показатель у пациентов, получивших бесплатиновые режимы — 26 (41,3 %) (рис. 3). Включение в схему НАХТ препаратов платины в 2,5 раза повышало шансы на

достижение рCR (ОШ 2,46, 95 % ДИ 1,36–4,43, $p = 0,03$).

Подгрупповой анализ продемонстрировал, что добавление платины к НАХТ ассоциировано с повышением частоты достижения рCR в большинстве изученных подгрупп (табл. 2).

Выраженность эффекта варьировала в зависимости от подгруппы. Более значимое преимущество добавления платины наблюдалось у пациенток с частыми мутациями *BRCA* (ОШ 2,67; 95 % ДИ 1,23–5,75; $p = 0,013$), тогда как в группе редких мутаций статистически значимого различия выявлено не было (ОШ 1,72; 95 % ДИ 0,67–4,55; $p = 0,260$). Аналогичная тенденция отмечена при анализе отдельных вариантов мутаций: в подгруппе прочих (не 5382insC) мутаций эффект был статистически значимым (ОШ 2,46; 95 % ДИ 1,09–5,56; $p = 0,030$), в то время как для варианта 5382insC различия не достигали статистической значимости. Добавление платины сопровождалось статистически значимым увеличением частоты рCR у пациенток со стадией II (ОШ 2,63; 95 % ДИ 1,29–5,33; $p = 0,008$), тогда как при стадии III наблюдалась лишь тенденция к улучшению результатов без достижения статистической значимости (ОШ 2,81; 95 % ДИ 0,88–8,99; $p = 0,080$). Преимущество режимов с платиной было статистически



NE — не оценивалось из-за малого числа наблюдений в группе «все остальные таксаны».

Рис. 4. Подгрупповой анализ эффективности НАХТ в зависимости от применения препаратов платины. DD — дозоуплотненный режим схемы АС, неDD — стандартный режим схемы АС, «NE» (not evaluated) — не оценивалось ввиду малого числа событий
Fig. 4. Subgroup analysis for the efficacy of NACT according to platinum agent use. DD, dose-dense AC regimen; non-DD, standard (non-dose-dense) AC regimen; NE, not evaluated due to a small number of events

значимым при использовании режима АС с трехнедельным интервалом (ОШ 2,72; 95 % ДИ 1,16–6,38; $p = 0,022$), тогда как в группе АС в дозоуплотненном (dose-dense, DD) режиме статистически значимых различий выявлено не было (ОШ 1,74; 95% ДИ 0,61–4,95; $p = 0,300$). В подгруппе еженедельного паклитаксела (с/без платины), несмотря на численное преимущество в частоте pCR в подгруппе с платиной (63,5 против 45,9 % соответственно) различия не достигли статистической значимости, остановившись на пограничном значении p (ОШ 2,04; 95 % ДИ 0,99–4,20; $p = 0,051$). Для остальных вариантов таксансодержащих режимов анализ провести не удалось из-за слишком малого числа наблюдений (рис. 4).

Таким образом, наибольшее преимущество в частоте достижения pCR (pCR/RCB0) в группе платиносодержащей НАХТ имели пациенты с частыми мутациями *BRCA1/2* (за исключением мутации 5382insC в гене *BRCA1*, что, с учетом ОШ 1,86, возможно связано с недостаточным числом наблюдений или/и высокой чувствительностью таких опухолей к стандартной бесплатиновой химиотерапии), получившие трехнедельные режимы АС, со II стадией заболевания. В подгруппе одинакового типа таксана — еженедельного паклитаксела — статистически значимого преимущества в частоте pCR от добавления платины не получено, хотя число наблюдений пока также недостаточно для проведения полноценного анализа. Кроме того, при условии проведения первого блока НАХТ в дозоуплотненном режиме эффект добавления препаратов платины нивелировался.

Обсуждение

В нашем исследовании, посвященном сравнению эффективности платиновых и бесплатиновых режимов НАХТ, приняли участие 232 пациентки с *BRCA1/2*-ассоциированным ТНРМЖ. Следует отметить, что настоящее исследование является наиболее крупным в сравнении с доступными на сегодняшний день поданализами международных исследований BrighTNess и GeparSixto, включавшими 47 и 50 пациенток соответственно и ретроспективным несравнительным исследованием израильских коллег ($n = 48$) [12–14].

В нашей популяции пациентов ТНРМЖ превалировала мутация в гене *BRCA1* (93,1 %), самой частой мутацией явилась вставка 5382insC в гене *BRCA1* (73,5 %), которая является наиболее распространенной мутацией в славянской популяции. Мутации в гене *BRCA2* выявлены были выявлены в 6,9 % случаев. Проведение NGS дополнительно выявило 33,2 % всех слу-

чаев герминальных мутаций *BRCA1/2*. Следует отметить, что ПЦР диагностика направлена на поиск наиболее частых мутаций в славянской популяции. Таким образом, при отсутствии мутаций, по данным ПЦР, важным аспектом первичной диагностики является секвенирование генов *BRCA1/2*, особенно в группе молодых пациенток, у больных с отягощенным семейным анамнезом, а также у пациенток неславянского происхождения.

Средний возраст пациенток составил 41,2 года в нашем исследовании, большинство пациенток (64,7 %) имели II стадию заболевания, остальные (35,3 %) — III стадию, что соотносится с характеристиками больных в исследованиях BrighTNess и GeparSixto [13, 14].

В разрез с ранее полученными данными [12–14], в нашем исследовании добавление препаратов платины к антрациклин-таксансодержащей НАХТ ассоциировалось со значимо более высокой частотой pCR — 63,3 против 41,3 % в бесплатиновой когорте. Столь высокий показатель частоты pCR соответствует таковому для современных платиносодержащих режимов предоперационной ХТ (частота pCR в исследовании BrighTNess в группе комбинации паклитаксела и карбоплатина — 50 %, в GeparSixto — 65,4 %, в исследовании T. Sela и соавт. — 64,3 %) и ранее опубликованным собственным данным [5]. Опубликованные ранее результаты подгруппового анализа исследования GeparSixto и данные исследования BrighTNess позволили предположить, что вклад препаратов платины в достижение pCR для пациенток с мутациями *BRCA1/2* минимален. Так, в поданализе GeparSixto в группе пациенток, не получавших карбоплатин, частота pCR составила 65,4 % (17/26), при этом добавление карбоплатина не привело к увеличению частоты pCR, она осталась на прежнем уровне 66,7 % (16/24) [13]. Подгрупповой анализ BrighTNess показал, что 46 пациентов с *BRCA1/2* мутацией не получили статистически значимых различий в pCR от добавления карбоплатина: 50 % (12/24) в группе платины и 40,9 % (9/22) в группе без платины [14]. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном несравнительном анализе T. Sela и соавт. — 64,3 % в группе с платиной и 67,6 % в группе исторического контроля без платины [12]. Метаанализ с включением этих же исследований, который оказался, соответственно, небольшим по объему ($n = 96$), также продемонстрировал отсутствие увеличения частоты pCR в популяции пациенток с мутациями *BRCA1/2* [15]. Однако в нашем анализе, впервые включавшем пациенток российской (славянской и неславянской) популяции, платиновые режимы увеличили шансы на достижение pCR в 2,5 раза в сравнении с беспла-

тиновыми режимами, что представляет интерес для дальнейшего изучения, включая оценку отдаленных результатов. Преимущество добавления платиновых производных отмечено в целом ряде подгрупп, за исключением подгруппы с самой частой мутацией (5382insC в гене *BRCA1*), а также при применении режима первого блока НАХТ по схеме АС один раз в две недели и режима второго блока паклитаксел еженедельно. Это позволяет высказать предположение, что пациенты с мутацией *BRCA1* 5382insC, получающие НАХТ в режиме АС один раз в две недели и далее еженедельный паклитаксел, могут не нуждаться в добавлении препаратов платины. Ограничением нашего исследования на данном этапе является сравнительно небольшой объем контрольной группы ($n = 63$), что диктует необходимость осторожного отношения к данным подгруппового анализа из-за малого числа некоторых подгрупп и событий. В настоящее время в крупных исследованиях по неоадьювантной терапии не представлено данных об эффективности НАХТ в зависимости от типа мутации *BRCA1/2*, таким образом, наш материал в плане возможностей персонализации терапии является новаторским. Предварительные результаты нашего исследования пока не позволяют с уверенностью выделить подгруппу пациентов, не нуждающуюся в добавлении препаратов платины, однако полученные данные создают предпосылки для дальнейшего изучения проблемы и сбора данных для достижения необходимой мощности исследования.

Заключение

НАХТ с включением антрациклинов, таксанов и препаратов платины позволяет достичь значимо более высокой частоты pCR у больных *BRCA1/2*-ассоциированным ТНПМЖ в сравнении с бесплатиновыми режимами; максимально эффект выражен в отдельных клинико-генетических подгруппах, что подчеркивает необходимость дальнейшей персонализации терапии. Совершенствование подходов к неоадьювантной терапии больных с *BRCA1/2*-ассоциированным ТНПМЖ на данный момент остается чрезвычайно актуальной задачей как в научном, так и в практическом отношении.

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. Протокол ЛЭК № 2301 от 15.04.2026. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 2301, dated April 15, 2026). Written informed consent was obtained from all patients prior to their participation.

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 approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11(4): 258-264.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15589019>. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Practical Oncology = Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11(4): 258-264.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15589019> (In Rus)].
- Goodwin P.J., Phillips K.A., West D.W., et al. Breast cancer prognosis in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(1): 19-26.-DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0068.
- Chacón R.D., Costanzo M.V. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010; 12(Suppl 2): S3.-DOI: 10.1186/bcr2574.
- Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., et al. Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2010; 12(Suppl 2): S3.-DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165. [Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., et al. Genetic predictors of malignancy: a literature review. *Creative Surgery and Oncology = Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2021; 11(2): 157-165. 2010; 12(Suppl 2): S3.-DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165 (In Rus)].
- Янгирова Э.В., Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., et al. Эффективность дозоуплотненной платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии у пациентов с *BRCA1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 55-60.-DOI:

- 10.33667/2078-5631-2025-26-55-60. [Yangirova E.V., Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., et al. Efficacy of dose-dense platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with BRCA1/2-associated operable and locally advanced triple-negative breast cancer. *Medical Alphabet = Meditsinskii alfavit*. 2025; (26): 55-60.-DOI: 10.33667/2078-5631-2025-26-55-60 (In Rus)].
6. Соколенко А.П., Митюшкина Н.В., Буслов К.Г., et al. Высокая частота мутации BRCA1 5382insC у российских пациенток с раком молочной железы. *Eur J Cancer*. 2006; 42(10): 1380-1384.-DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.050. [Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G., et al. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2006; 42(10): 1380-1384.-DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.050 (In Rus)].
7. Бодунова Н., Билялов А., Данишевич А., et al. Скрининг патогенных вариантов-основателей BRCA1 и BRCA2 у женщин в Москве. *BMC Women's Health*. 2025; 25: 601.-DOI: 10.1186/s12905-025-04164-6. [Bodunova N., Bilyalov A., Danishevich A., et al. Screening of the founder pathogenic variants BRCA1 and BRCA2 in Russian metropolitan women. *BMC Women's Health*. 2025; 25: 601.-DOI: 10.1186/s12905-025-04164-6 (In Rus)].
8. Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю., et al. Генетическое тестирование пациентов с раком молочной железы и/или яичников в российской популяции: обоснование состава диагностической панели, включающей BRCA1 и BRCA2 founder-мутации. *Медицинская генетика*. 2013; 12(7): 26-31.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20534268>. [Bateneva E.I., Kadochnikova V.V., Trofimov D.Yu., et al. Genetic testing of breast and/or ovarian cancer patients in the Russian population: rationale for the composition of a diagnostic panel including BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Medical Genetics = Meditsinskaya Genetika*. 2013; 12(7): 26-31.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20534268> (In Rus)].
9. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett*. 2010; 298(2): 258-263.-DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.013.
10. Tung N.M., Robson M.E., Ventz S., et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol*. 2020; 38(36): 4274-4282.-DOI: 10.1200/JCO.20.02151.
11. Metzger-Filho O., Collier K., Asad S., et al. Matched cohort study of germline BRCA mutation carriers with triple negative breast cancer in brightness. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7: 142.-DOI: 10.1038/s41523-021-00349-y.
12. Sella T., Gal Yam E.N., Levanon K., et al. Evaluation of tolerability and efficacy of incorporating carboplatin in neoadjuvant anthracycline and taxane based therapy in a BRCA1 enriched triple-negative breast cancer cohort. *Breast*. 2018; 40: 141-146.-DOI: 10.1016/j.breast.2018.04.020.
13. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Salat C., et al. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *J Clin Oncol*. 2013; 31(15 suppl): 1004.-DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.1004.
14. Geyer C.E., Sikov W.M., Huober J., et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022; 33(4): 384-394.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.009.
15. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M., et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1497-1508.-DOI: 10.1093/annonc/mdy127.

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: 0000-0003-4763-7992; eLibrary SPIN-code: 5414-9471.

Элина Венеровна Янгирова / Elina V. Yangirova / ORCID: 0009-0007-2276-6604; eLibrary SPIN-code: 3368-3649.

Ярослав Андреевич Жуликов / Yaroslav A. Zhulikov / ORCID ID: 0000-0002-4108-439X; eLibrary SPIN-code: 4878-0062.

Андрей Константинович Новиков / Andrey K. Novikov / ORCID: 0009-0000-9126-0630.

Владимир Александрович Федько / Vladimir A. Fedko / ORCID ID: 0000-0002-3407-7810; eLibrary SPIN-code: 4131-5480.

Мария Владимировна Дулаева / Maria V. Dulaeva / ORCID ID: 0009-0008-1381-3592.

Татьяна Александровна Титова / Tatiana A. Titova / ORCID ID: 0000-0002-5039-6360; eLibrary SPIN-code: 8991-4080.

Анна Михайловна Строганова / Anna M. Stroganova / ORCID ID: 0000-0002-7297-5240; eLibrary SPIN-code: 5295-3338.

Татьяна Сергеевна Лисица / Tatyana S. Lisitsa / ORCID ID: 0000-0002-6212-7627; eLibrary SPIN-code: 2289-4331; Scopus ID: 57195403782.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: 0000-0001-7728-9533; eLibrary SPIN-code: 2483-6309; Scopus ID: 6603662138.





© Н.А. Зайцев¹, Ю.В. Бикеев¹, В.В. Родионов¹, М.В. Родионова¹,
 В.В. Кометова¹, С.В. Хохлова^{1,2}, Л.А. Ашрафян¹, И.В. Колядина^{1,2}

Навигационная таргетная аксиллярная диссекция (NAVI-TAD) при конверсии статуса лимфатических узлов cN1→ycN0 у больных ранним раком молочной железы: техника оригинальной методики и первые результаты

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Nikita A. Zaytsev¹, Yuri V. Bikeev¹, Valery V. Rodionov¹, Maria V. Rodionova¹,
 Vlada V. Kometova¹, Svetlana V. Khokhlova^{1,2}, Levon A. Ashrafyan¹, Irina V. Kolyadina^{1,2}

Navigated Targeted Axillary Dissection (NAVI-TAD) for Node-Positive to Node-Negative (cN1→ycN0) Conversion in Early-Stage Breast Cancer: Technical Description and Initial Results

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, the Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, the Russian Federation

Введение. Благодаря современным режимам неoadъювантной лекарственной терапии (НЛТ) у значимого числа пациентов с агрессивными подтипами раннего рака молочной железы (РМЖ) удастся добиться полного патоморфологического ответа не только в первичной опухоли, но и в лимфатических узлах, что делает актуальной возможность деэскалации регионарной хирургии.

Цель. Разработать технологию навигационной таргетной аксиллярной диссекции (NAVI-TAD) и оценить ее эффективность у больных ранним РМЖ с конверсией статуса лимфатических узлов cN(+) → ycN(-).

Материалы и методы. В данное проспективное исследование включены 30 больных с ранним РМЖ со стадиями cT1–3N1M0, с наличием верифицированного опухолевого поражения одного-двух аксиллярных лимфатических узлов, с конверсией статуса лимфатических узлов cN1→ ycN0 после НЛТ, которым выполнена радикальная операция с проведением NAVI-TAD. Перед операцией под ультразвуковым контролем проводилась разметка таргетного лимфатического узла (с установленным титановым маркером до начала НЛТ) путем инъекции в паранодальную клетчатку 0,4 мл р-ра индигокармина 4 мг/мл с «трассировкой» раствора по ходу введения для поиска лимфатического узла во время операции. Детекция сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) выполнялась радиоактивным методом (технеций-99m); проведено сопоставление СЛУ и таргетных лимфатических узлов. В удаленных лимфатических узлах проводили поиск маркированного лимфатического узла и резидуальной опухолевой ткани при срочном рентгенологическом и гистологическом исследованиях.

Результаты. В 29 из 30 случаев (96,7 %) технология NAVI-TAD оказалась успешной: число удаленных лимфа-

Introduction. Modern neoadjuvant therapy (NAT) regimens achieve a pathologic complete response in both the primary tumor and axillary lymph nodes in a significant proportion of patients with aggressive early-stage breast cancer (BC). This outcome underscores the relevance of surgical de-escalation strategies in regional nodal management for this patient population.

Aim. To develop and evaluate the initial outcomes of a novel Navigated Targeted Axillary Dissection (NAVI-TAD) technique for patients achieving nodal downstaging (cN+ to ycN0) after NAT.

Materials and Methods. This prospective study included 30 patients with early-stage breast cancer (cT1-3N1M0) and histologically confirmed involvement of 1–2 axillary lymph nodes who achieved node-negative status (ycN0) on clinical/imaging restaging after NAT. All patients underwent radical breast surgery with NAVI-TAD. Prior to surgery, the target lymph node (marked with a titanium clip before initiating NAT) was localized under ultrasound guidance via a perinodal injection of 0.4 ml of a 4 mg/ml indigo carmine solution. Standard technetium-99m-based sentinel lymph node (SLN) mapping was performed concurrently. Surgical specimens underwent immediate intraoperative radiography (to identify the clip) and histopathological examination.

Results. NAVI-TAD was technically successful in 29 of 30 cases (96.7 %). A median of fewer than three lymph

тических узлов в среднем не превышало трех, что позволило уже на этапе срочного гистологического исследования подтвердить наличие полного регресса опухоли у 43,3 % больных, а у пациенток с наличием резидуального опухолевого поражения лимфатических узлов сразу расширить объем регионарной хирургии. Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) успешно проведена у 83,3 % больных; в пяти случаях не удалось идентифицировать СЛУ ввиду отсутствия радиоактивного сигнала от них; при этом у четырех из пяти пациенток применяемая технология позволила обнаружить таргетные лимфатические узлы и оценить наличие резидуального опухолевого поражения. При сопоставлении технологии NAVI-TAD и БСЛУ в 20 % случаев таргетные лимфатические узлы не являлись сигнальными, что имело решающее значение для эскалации лекарственного лечения и назначения постнеоадьювантной терапии.

Заключение. Технология NAVI-TAD является безопасной и высокоинформативной альтернативой рутинной аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с исходным поражением лимфатических узлов (cN+) после неоадьювантной лекарственной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы; неоадьювантная лекарственная терапия; биопсия сигнальных лимфатических узлов; таргетная аксиллярная диссекция; навигационная таргетная аксиллярная диссекция (NAVI-TAD); конверсия статуса лимфатических узлов

Для цитирования: Зайцев Н.А., Бикеев Ю.В., Родионов В.В., Родионова М.В., Кометова В.В., Хохлова С.В., Ашрафян Л.А., Колядина И.В. Навигационная таргетная аксиллярная диссекция (NAVI-TAD) при конверсии статуса лимфатических узлов cN1→ycN0 у больных ранним раком молочной железы: техника оригинальной методики и первые результаты. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 561-568.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2652

✉ Контакты: Зайцев Никита Андреевич, n.zaytsev.MD@yandex.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее актуальной социально значимой онкологической патологией у российских женщин в структуре заболеваемости и смертности [1]. При этом в большинстве случаев заболевание диагностируется на I–III стадии, целью лечения которых является излечение пациентов. Неоадьювантная лекарственная терапия (НЛТ) стала неотъемлемой частью комплексного подхода не только при местнораспространенных стадиях, но и при первично-операбельном раке в случае агрессивных биологических характеристик опухоли [2–4]. Благодаря современным режимам НЛТ у значимого числа пациентов с тройным негативным и HER2+ РМЖ удается добиться полного патоморфологического ответа не только в первичной опухоли, но и в лимфатических узлах (ЛУ), что делает актуальным возможность деэскалации регионарной хирургии в данной ситуации [5, 6]. Стандартная аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) в ситуации конверсии статуса cN(+) → ycN(-) представляется избыточной, а выполнение биопсии сигнальных ЛУ (БСЛУ) не может являться «золотым стандартом» из-за высокого

nodes were removed per procedure. Intraoperative histology confirmed a complete nodal pathologic response (ypN0) in 43.3 % of patients, allowing for immediate intraoperative decision-making regarding the scope of surgery. SLN biopsy was successful in 83.3 % of cases. In 5 patients where SLN mapping failed, the NAVI-TAD technique successfully identified the target node in 4 cases. A critical finding was discordance between the target node and the SLN in 20 % of patients, a result that directly impacted the decision to escalate or modify adjuvant systemic therapy.

Conclusion. The NAVI-TAD technique is a safe and highly informative surgical approach, offering a precise alternative to standard axillary lymph node dissection for initially node-positive (cN+) BC patients after NAT.

Keywords: breast cancer; neoadjuvant therapy; sentinel lymph node biopsy; targeted axillary dissection; navigation targeted axillary dissection (NAVI-TAD); nodal downstaging

For Citation: Nikita A. Zaytsev, Yuri V. Bikeev, Valery V. Rodionov, Maria V. Rodionova, Vlada V. Kometova, Svetlana V. Khokhlova, Levon A. Ashrafyan, Irina V. Kolyadina. Navigated targeted axillary dissection (NAVI-TAD) for node-positive to node-negative (cN1→ycN0) conversion in early-stage breast cancer: Technical description and initial results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 561-568.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2652

числа ложноотрицательных (ЛО) заключений, т. е. наличия метастатического поражения экстрактивных ЛУ при отрицательных данных БСЛУ [7–9]. Так, по данным клинического исследования ACOSOG Z1071, частота ЛО-заключений после НЛТ составила 12,6 % по данным исследования SENTINA — 14,2 % [10, 11].

Данный феномен объясняется изменением лимфооттока у части больных после проведения неоадьювантного лечения, что делает актуальным двойную детекцию ЛУ: метастатически пораженных — до начала лекарственной терапии и «новых» сигнальных ЛУ, которые стали таковыми вследствие облитерации первичных лимфатических путей лимфооттока [7–10]. В связи с этим возникла необходимость в разработке новой методики, которая обеспечивала бы низкий уровень ложноотрицательных результатов и высокую прогностическую способность в оценке остаточной болезни после неоадьювантного лечения. Детекция метастатически пораженных ЛУ после НЛТ у больных ранним РМЖ сегодня становится исключительно важной задачей, поскольку открывает широкие возможности для назначения постнеоадьювантной терапии: при HER2+ РМЖ — трастузумаба эмтанзина, при люминальном HER2-негативном РМЖ —

комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами, при тройном негативном подтипе — химиотерапии капецитабином, при BRCA-ассоциированном РМЖ — PARP-ингибиторов, что позволяет значимо снизить риск рецидива и смерти в данных клинических ситуациях [2–3, 12, 13].

В середине прошлого десятилетия появилась технология таргетной аксиллярной диссекции (ТАД), которая включает в себя удаление не только сигнальных ЛУ, но и маркированных перед НЛТ метастатически измененных ЛУ. Активное внедрение ТАД после НЛТ позволило снизить частоту ЛО оценки статуса ЛУ до 2–4 %, позволив безопасно отказаться от классической аксиллярной лимфодиссекции в пользу менее агрессивной регионарной хирургии [14–16].

В работах отечественных авторов также подтверждается высокий потенциал деэскалации хирургического лечения у пациентов с наличием конверсии статуса ЛУ $cN(+) \rightarrow ucN(-)$ при маркировке пораженных ЛУ перед началом НЛТ [17–19].

К сожалению, в нашей стране методика ТАД пока не получила должного распространения и ограниченно введена в клиническую практику; при этом поиск простого, надежного и безопасного метода оценки статуса ЛУ после НЛТ является весьма актуальным, что и послужило основанием для проведения данного исследования. Его цель — разработать технологию навигационной таргетной аксиллярной диссекции (NAVITAD) и оценить ее эффективность у больных ранним РМЖ с конверсией статуса ЛУ $cN(+) \rightarrow ucN(-)$.

Материалы и методы

Характеристика пациентов. В данное проспективное исследование включены 30 больных (все — женщины) с ранним РМЖ с клиническими стадиями $cT1-3N1M0$, с конверсией статуса ЛУ $cN1 \rightarrow ucN0$ после НЛТ (химиотерапии — при люминальном В HER2-негативном РМЖ; ХТ+ анти-HER2 терапии при HER2+ подтипах; ХТ ± иммунотерапии — при тройном негативном раке), которая проводилась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы [3, 6].

Критериями включения пациенток в исследование были:

- стадии РМЖ $cT1-3N1$ при наличии показаний к проведению НЛТ;
- наличие одного-двух метастатически пораженных ЛУ, верифицированных при трепан-биопсии или тонкоигольной аспирационной биопсии;
- возраст старше 18 лет;

- отсутствие беременности;
- согласие пациентки.

Возраст включенных в исследование больных составил 32–76 лет (средний возраст — 50 лет), преобладали пациенты от 40 до 59 лет (70 %), с клинической стадией $T2N1$ (70 %). Распределение биологических подтипов РМЖ было следующим: люминальный В HER2-негативный подтип имели 63,3 % пациенток, у 20 % верифицирован тройной негативный подтип, у 10 % — нелюминальный HER2-позитивный подтип, в 6,7 % случаев был диагностирован люминальный В HER2+ подтип заболевания, табл. 1.

После верификации метастатического поражения, до начала НЛТ, пораженный лимфатический узел/лимфатические узлы под УЗ-контролем размечены у всех пациенток титановыми маркерами (хирургическими клипсами).

После проведения НЛТ у всех больных статус ЛУ соответствовал $ypN0$, клинические и рентгенологические признаки о наличии остаточного опухолевого поражения лимфатических узлов отсутствовали.

После окончания НЛТ всем больным проведена радикальная операция; объем операции на молочной железе включал мастэктомию с одномоментной реконструкцией (53,3 %), резекцию молочной железы (40 %) и реже всего (6,7 %) — мастэктомию.

Характеристика больных наглядно представлена в табл. 1.

Техника навигационной таргетной аксиллярной диссекции (NAVITAD). Непосредственно перед операцией под ультразвуковым контролем проводилась разметка проекции таргетного ЛУ (верифицированного и маркированного до начала НЛТ) путем инъекции в паранодальную клетчатку 0,4 мл раствора индигокармина (4 мг/мл) с «трассировкой» раствора по ходу введения для прецизионного поиска ЛУ во время операции, рис. 1–2.

Далее выполнялся хирургический этап лечения; детекция сигнальных ЛУ проводилась радиоактивным методом (за 2 ч до операции параареолярно вводился технеций-99m), поиск сигнальных ЛУ выполнялся с помощью гамма-детектора. По ходу разреза в аксиллярной зоне выделялась клетчатка, маркированная индигокармином, и выделялись таргетные ЛУ (рис. 2, А).

С помощью гамма-детектора проводился поиск сигнальных ЛУ и сопоставление их с маркированными индигокармином ЛУ (рис. 2, В).

Сигнальные ЛУ и таргетные, маркированные индигокармином, удалялись и направлялись на срочное гистологическое исследование (рис. 2, С), при котором подтверждалось наличие маркера/хирургической клипсы в удаленных ЛУ (рис. 3).

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследовании

	Фактор	Число больных	%
Возраст	32–76 лет (средний — 50 лет)		
	До 40 лет	4	13,3
	40–49	11	36,7
	50–59	10	33,3
	60 и старше	5	16,7
Стадия заболевания по TNM	T1N1M0	5	16,7
	T2N1M0	21	70
	T3N1M0	4	13,3
Биологический подтип РМЖ	Люминальный В HER2- негативный	19	63,3
	Люминальный В HER2+	2	6,7
	Нелюминальный HER2+	3	10
	Тройной негативный	6	20
Объем операции на МЖ	Мастэктомия с одномоментной реконструкцией	16	53,3
	Резекция молочной железы	12	40
	Мастэктомия	2	6,7

Table 1. Characteristics of the study cohort

	Characteristic	Number of patients (n)	Percentage (%)
Age	32–76 years (mean — 50 years)		
	≤ 40 years	4	13.3
	40–49 years	11	36.7
	50–59 years	10	33.3
	≥ 60 years	5	16.7
Clinical stage (TNM)	T1N1M0	5	16.7
	T2N1M0	21	70
	T3N1M0	4	13.3
Biological subtype	Luminal B (HER2-negative)	19	63.3
	Luminal B (HER2-positive)	2	6.7
	Non-luminal (HER2-positive)	3	10
	Triple-Negative	6	20
Type of breast surgery	Mastectomy with immediate reconstruction	16	53.3
	Breast-conserving surgery	12	40
	Mastectomy only	2	6.7

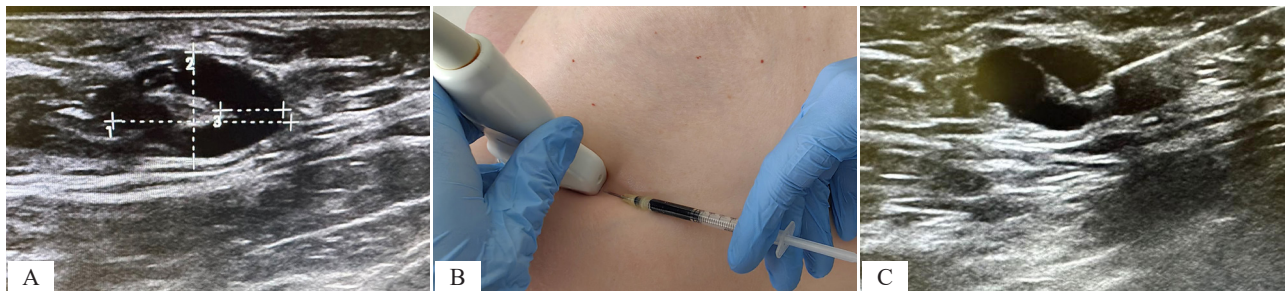


Рис. 1. Лимфатический узел с металлическими метками (клипсами), установленными до начала НЛТ (А); введение индигокармина (В) с «трассировкой» раствора по ходу введения (С)

Fig. 1. Preoperative target lymph node preparation. (A) A lymph node pre-marked with a titanium clip before the initiation of neoadjuvant therapy. (B) Perinodal injection of indigo carmine dye. (C) The injection procedure, demonstrating the “tracing” of the dye solution along the injection path

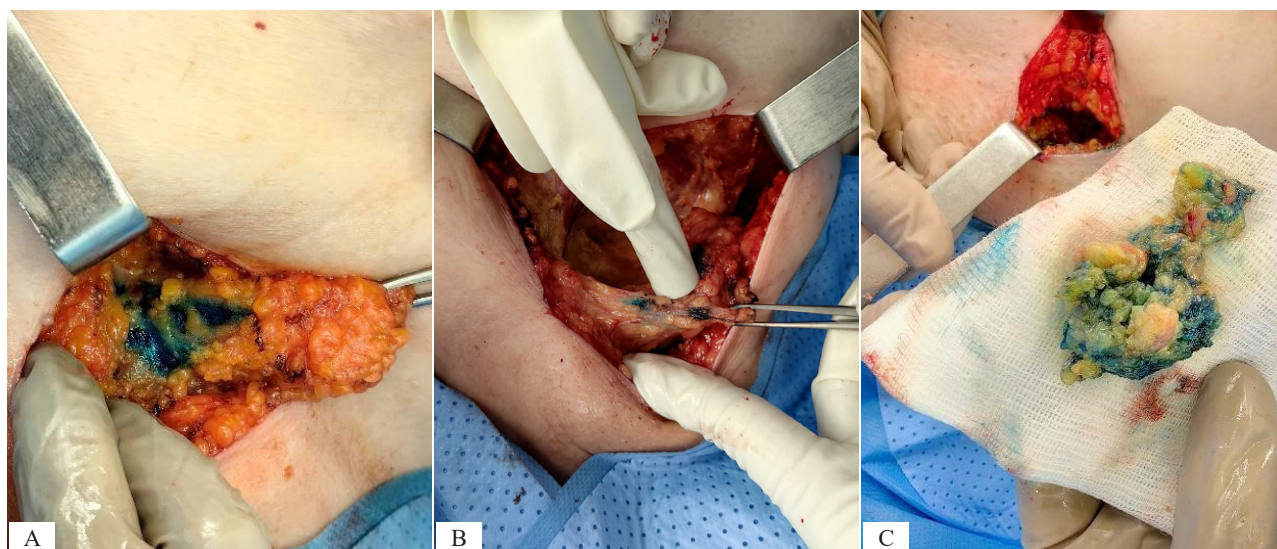


Рис. 2. Основные этапы навигационной таргетной аксиллярной диссекции (NAVI-TAD): выделение клетчатки с ЛУ, маркированной индигокармином (2A), поиск сигнальных ЛУ гамма-детектором (2B), удаление сигнальных и таргетных ЛУ для гистологического исследования (2C)

Fig. 2. The NAVI-TAD (Navigated Targeted Axillary Dissection) surgical workflow. (2A) Dissection of axillary tissue containing the target lymph node, stained blue by the injected dye. (2B) Intraoperative identification of sentinel lymph nodes (SLNs) using a hand-held gamma probe. (2C) The SLNs and the targeted node, removed for pathological assessment



Рис. 3. Гистологическое исследование удаленных ЛУ, подтверждение наличия маркированного ЛУ

Fig. 3. Histological examination of the removed lymph nodes confirming the presence of the marked lymph node

Результаты

Частота обнаружения маркированного лимфоузла составила 96,7 % (29 из 30 пациенток); в одном случае не удалось обнаружить титановый маркер во время предоперационной разметки в связи с его миграцией.

Обязательным этапом нашего исследования был контроль наличия маркера в удаляемом ЛУ при срочном рентгенологическом исследовании удаленного материала (рис. 4) и непосредственно гистологическом исследовании.

Биопсия сигнальных ЛУ успешно проведена у 25 из 30 пациенток (83,3 %), число удаленных

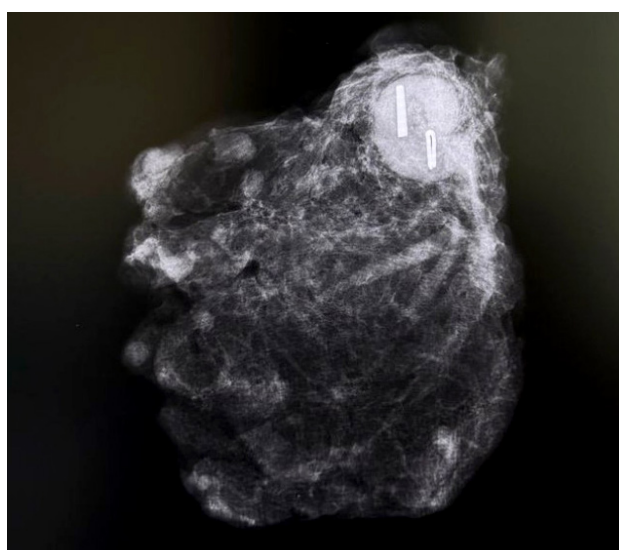


Рис. 4. Контроль наличия маркированного лимфатического узла в удаленном препарате при срочном рентгенологическом исследовании

Fig. 4. Verification of the presence of the marked lymph node in the excised specimen during intraoperative radiographic examination

ЛУ в ходе ее выполнения варьировало от одного до пяти. Во время операции у пяти пациенток не удалось идентифицировать сигнальные ЛУ, при этом только в одном случае не был выявлен маркированный ЛУ на этапе дооперационной разметки, в связи с чем данной больной выполнена аксиллярная лимфодиссекция. У оставшихся четырех пациенток с отсутствием стабильного радиосигнала в аксиллярной области благодаря предоперационной маркировке индигокармином успешно идентифицированы и удалены первично пораженные таргетные ЛУ, которые были отправлены на срочное гистологическое исследование, при котором подтвержден полный

регресс аксиллярного метастаза в трех из четырех случаев (75 %).

Полный патоморфологический ответ в аксиллярной зоне (урN0) при срочном гистологическом исследовании подтвержден у 13 из 30 пациенток (43,3 %), пациенткам с выявленным резидуальным поражением ЛУ выполнена аксиллярная лимфодиссекция, количество удаленных при ее выполнении ЛУ варьировало от восьми до 18, среднее число удаленных ЛУ составило 12. При этом полный ответ после НЛТ в молочной железе (урT0) был подтвержден у 12 из 30 пациенток (40 %).

Таким образом, в 29 из 30 случаев (96,7 %) технология навигационной таргетной аксиллярной диссекции оказалась успешной; число удаленных ЛУ при NAVI-TAD варьировало от двух до пяти и, в среднем, не превышало трех, что позволило уже на этапе срочного гистологического исследования подтвердить наличие полного регресса опухоли у 43,3 % больных, а у пациенток с наличием резидуального опухолевого поражения ЛУ сразу расширить объем операции до АЛД. Немаловажно отметить, что при сопоставлении технологии NAVI-TAD и БСЛУ в пяти случаях из 25 (20 %) маркированные и размеченные индигокармином таргетные ЛУ не являлись сигнальными, что имело решающее значение для дальнейшей эскалации лекарственного лечения и назначения постнеоадьювантной терапии.

Обсуждение

Представленная оригинальная технология навигационной таргетной аксиллярной диссекции (NAVI-TAD) у больных с ранним РМЖ с конверсией статуса ЛУ cN(+) → ycN(-) демонстрирует высокую эффективность и простоту поиска таргетных ЛУ, и, кроме того, является воспроизводимой и доступной для широкого внедрения в клиническую практику. Трек раствора индигокармина при его «трассировке» во время предоперационной разметки помогает оперирующему хирургу обнаружить маркированные клипсами ЛУ во время операции без излишней травматизации аксиллярной области [20–22]. Данная технология может создать конкуренцию современным методикам детекции пораженных ЛУ, включая разметку радиоактивными зернами (MARI), и при том выгодно отличается от нее отсутствием длительной лучевой нагрузки на пациентку и необходимости хранения и утилизации радиоактивных отходов. Частота детекции маркированного узла в нашем исследовании составила 96,7 %, что сопоставимо с мировыми данными и подтверждает надежность предложенной нами технологии.

В 20 % случаев маркированный ЛУ не являлся сигнальным, что убедительно доказывает несостоятельность изолированной БСЛУ после неоадьювантной терапии и обосновывает необходимость удаления именно таргетного ЛУ с целью его исследования.

Заключение

Таким образом, навигационная таргетная аксиллярная диссекция (NAVI-TAD) является безопасной и высокоинформативной альтернативой рутинной аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с исходным поражением ЛУ (cN+) после неоадьювантной лекарственной терапии. Следует отметить, что представленные нами результаты являются предварительными. В настоящее время исследование продолжается: проводится набор пациентов для увеличения репрезентативности выборки, завершается анализ частоты ложноотрицательных заключений, а также оцениваются отдаленные результаты (частота регионарных рецидивов и безрецидивная выживаемость).

На разработанную методику маркировки аксиллярных ЛУ индигокармином под контролем УЗИ получен патент на изобретение RU 2853745 C1, 26.12.2025. Заявка № 2025104005 от 21.02.2025 [20].

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. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» МЗ РФ (выписка из протокола № 11 от 19.12.2024).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (extract from Protocol No. 11 dated December 19, 2024).

Участие авторов

Зайцев Н.А., Колядина И.В., Ашрафян Л.А. — концепция и дизайн исследования;

Зайцев Н.А., Бикеев Ю.В., Колядина И.В., Родионов В.В., Родионова М.В., Хохлова С.В., Кометова В.В. — набор материала и проведение исследования, обработка результатов исследования;

Зайцев Н.А., Колядина И.В. — написание статьи;

Колядина И.В., Ашрафян Л.А. — редактирование статьи.
Authors' contributions
 Zaitsev N.A., Kolyadina I.V., Ashrafyan L.A. — study conception and design;
 Zaitsev N.A., Bikeev Y.V., Kolyadina I.V., Rodionov V.V., Rodionova M.V., Khokhlova S.V., Kometova V.V. — data collection and study conduct, data analysis;
 Zaitsev N.A., Kolyadina I.V. — manuscript writing;
 Kolyadina I.V., Ashrafyan L.A. — manuscript editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Н.Ю. Золотаревой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025: 178.- ISBN: 978-5-85502-311-4. [Malignant neoplasms in Russia in 2024 (morbidity). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, N.Yu. Zolota-eva. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. 2025: 178.- ISBN: 978-5-85502-311-4 (In Rus)].
2. Криворотко П.В., Амиров Н.С., Емельянов А.С., et al. Неоадьювантная системная терапия раннего рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2025; 26(4): 358-379.-DOI: 10.31917/2604358. [Krivorotko P.V., Amirov N.S., Emelyanov A.S., et al. Neoadjuvant systemic therapy of early breast cancer. *Prakt. Onkologiya = Practical Oncology*. 2025; 26(4): 358-379.-DOI: 10.31917/2604358 (In Rus)].
3. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., et al. Рак молочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Злокачественные опухоли*. 2025; 15(3s2): 35-83.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01>. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., et al. Breast cancer. RUSSCO clinical guidelines, part 1.2. *Zlokachestvennye Opukholi = Malignant Tumours*. 2025; 15(3s2): 35-83.-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01 (In Rus)].
4. Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Соврем. онкология*. 2023; 25(1): 35-45.-DOI: <https://doi.org/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. *Sovrem. Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2023; 25(1): 35-45.-DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053 (In Rus)].
5. Амиров Н., Криворотко П.В., Мортада В.В., et al. Объём хирургического вмешательства у пациентов с ранним раком молочной железы и полным клиническим ответом на неоадьювантную терапию. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(3S): 445-446. [Amirov N., Krivorotko P.V., Mortada V.V., et al. Extent of surgical intervention in patients with early breast cancer and complete clinical response to neoadjuvant therapy. *Vopr. Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(3S): 445-446 (In Rus)].
6. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., et al. Золотой стандарт профилактики, лечения и реабилитации больных РМЖ. Клинические рекомендации. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». 2024; 297. [Apanasevich V.I., Artamonova E.V., Ashrafyan L.A., et al. The gold standard for prevention, treatment and rehabilitation of breast cancer patients. Clinical guidelines. Moscow: ABV-press. 2024; 297 (In Rus)].
7. 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.
8. 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.
9. Boileau J.F., Poirier B., Basik M., et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(3): 258-264.-DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
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.-DOI: 10.1097/SLA.0000000000000924.
11. Samiei S., Simons J.M., Engelen S.M.E., et al. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2021; 156(6): e210891.-DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0891.
12. Колядина И.В., Хохлова С.В., Бикеев Ю.В., et al. От клинических исследований к рутинной практике: 7-летние результаты рандомизированного клинического исследования monarchE и опыт применения абемациклиба при гормонозависимом HER2-отрицательном раннем раке молочной железы высокого риска рецидива. *Опухоли жен. репродукт. системы*. 2025; 21(4): 71-84.-DOI: 10.17650/1994-4098-2025-21-4-71-84. [Kolyadina I.V., Khokhlova S.V., Bikeev Yu.V., et al. From clinical trials to routine practice: 7-year results of the monarchE randomized clinical trial and experience with abemaciclib in hormone-dependent HER2-negative early breast cancer at high risk of relapse. *Opukholi Zhen. Reproduct. Sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2025; 21(4): 71-84.-DOI: 10.17650/1994-4098-2025-21-4-71-84 (In Rus)].
13. Колядина И.В. Эскалация адьювантной 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 Zhen. Reproduct. Sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2024; 20(1): 89-103.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103 (In Rus)].
14. Adam O.F. Optimising the targeted axillary dissection in breast cancer: marker type and timing variability. *Gland Surg*. 2024; 13(10): 1878-1882.-DOI: 10.21037/gs-24-279.
15. Donker M., Straver M.E., Wesseling J., et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015; 261(2): 378-382.-DOI: 10.1097/SLA.0000000000000558.
16. Caudle A.S., Yang W.T., Krishnamurthy S., et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016; 34(10): 1072-1078.-DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0094.

17. Петровский А.В., Солощенко А.И., Герасимов А.Н., et al. Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(1): 11-16.-DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-11-16. [Petrovsky A.V., Soloschenko A.I., Gerasimov A.N., et al. Choosing the optimal option for marking metastatic lymph nodes in breast cancer patients. *Zlokachestvennyye Opukholi* = Malignant Tumours. 2023; 13(1): 11-16.-DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-11-16 (In Rus)].
18. Емельянов А.С., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., et al. Хирургическое стадирование рака молочной железы с оценкой состояния аксиллярной области у пациенток категории cN+, перешедших в категорию ycN0 после неoadъювантной терапии. *Вопросы онкологии*. 2022; 68(3): 322-332.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332. [Emelyanov A.S., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Surgical staging of breast cancer with axillary assessment in cN+ patients who converted to ycN0 after neoadjuvant therapy. *Vopr. Onkologii* = Problems in Oncology. 2022; 68(3): 322-332.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332 (In Rus)].
19. Абдуллоева Ш.Ш., Каприн А.Д., Зикиряходжаев А.Д., et al. Результаты таргетной лимфаденэктомии у больных раком молочной железы cT1-3N1M0 после неoadъювантной системной терапии. *Res Pract Med J*. 2025; 12(1): 8-25.-DOI: 10.17709/2410-1893-2025-12-1-1. [Abdulloeva Sh.Sh., Kaprin A.D., Zikiriyakhodzhaev A.D., et al. Results of targeted lymphadenectomy in breast cancer patients cT1-3N1M0 after neoadjuvant systemic therapy. *Res Pract Med J*. 2025; 12(1): 8-25.-DOI: 10.17709/2410-1893-2025-12-1-1 (In Rus)].
20. Патент RU 2853745 C1. Ашрафян Л.А., Бикеев Ю.В., Родионова М.В., et al. Способ предоперационной маркировки сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы с использованием препарата индигокармин. Рос. Фед.: ФГБУ. Дата приоритета 21.02.2025. 2025.-URL: <https://patents.google.com/patent/RU2853745C1>. [Patent RU 2853745 C1. Ashrafyan L.A., Bikeev Yu.V., Rodionova M.V., et al. Method of preoperative marking of sentinel lymph node in breast cancer patients using indigo carmine. Russia: FSBI. Priority date 21.02.2025. 2025.-URL: <https://patents.google.com/patent/RU2853745C1> (In Rus)].
21. Бикеев Ю.В., Родионова М.В., Сенча А.Н., et al. Особенности ультразвукового контрастирования и детекции сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Современная онкология*. 2025; 27(3): 212-219.-DOI: 10.26442/18151434.2025.3.203373. [Bikeev Yu.V., Rodionova M.V., Sencha A.N., et al. Features of contrast-enhanced ultrasound and sentinel lymph node detection in breast cancer. *Sovrem. Onkologiya* = Journal of Modern Oncology. 2025; 27(3): 212-219.-DOI: 10.26442/18151434.2025.3.203373 (In Rus)].
22. Бикеев Ю.В., Родионова М.В., Сенча А.Н., et al. Возможности детекции и маркировки сигнальных лимфоузлов методами ультразвуковой и радионуклидной диагностики у больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2025; 8(4): 96-104.-DOI: 10.37174/2587-7593-2025-8-4-96-104 [Bikeev Yu.V., Rodionova M.V., Sencha A.N., et al. Possibilities of detection and marking of sentinel lymph nodes by ultrasound and radionuclide imaging in breast cancer patients. *Onkol. Zhurn.: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Oncology Journal: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2025; 8(4): 96-104.-DOI: 10.37174/2587-7593-2025-8-4-96-104 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 23.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Никита Андреевич Зайцев / Nikita A. Zaytsev / ORCID ID: 0000-0002-7303-7213.

Юрий Васильевич Бикеев / Yuriy V. Bikeev / ORCID ID: 0009-0000-3757-5025.

Валерий Витальевич Родионов / Valeriy V. Rodionov / ORCID ID: 0000-0003-0096-7126.

Мария Валерьевна Родионова / Maria V. Rodionova / ORCID ID: 0000-0002-0658-1454.

Влада Владимировна Кометова / Vlada V. Kometova / ORCID ID: 0000-0001-9666-6875.

Светлана Викторовна Хохлова / Svetlana V. Khokhlova / ORCID ID: 0000-0002-4121-7228.

Левон Андреевич Ашрафян / Levon A. Ashrafyan / ORCID ID: 0000-0001-6396-4948.

Ирина Владимировна Колядина / Irina V. Kolyadina / ORCID ID: 0000-0002-1124-6802.





© Б.Н. Исич¹, Е.М. Бит-Сава^{1,2}, А.О. Дамения¹, М.А. Моногарова¹,
 А.В. Броссе^{1,2}, М.Г. Курбанова¹, А.М. Хабичева¹, Ц.С. Джукаева¹, В.М. Моисеенко¹

Оценка результатов дезэскалации объема резекции у больных раком молочной железы после неoadъювантной лекарственной терапии

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Bechir N. Isich¹, Elena M. Bit-Sava^{1,2}, Astanda O. Damenia¹, Maria A. Monogarova¹,
 Alexander V. Brosse^{1,2}, Marika G. Kurbanova¹, Asyat M. Khabicheva¹, Tcagan S. Dzhukaeva¹,
 Vladimir M. Moiseenko¹

Evaluation of Outcomes Following Surgical De-Escalation in Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Systemic Therapy

¹State Medical Institution St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. За последние десятилетия успех неoadъювантной системной терапии (НСТ) позволяет выполнить органосохраняющую операцию (ОСО) все большему числу больных раком молочной железы (РМЖ). При этом существуют различные точки зрения относительно минимального безопасного расстояния от края резекции до опухолевого ложа при ОСО у пациенток с РМЖ после НСТ.

Цель. Оценить влияние минимального расстояния от опухоли до края резекции на частоту возникновения местных рецидивов у больных РМЖ после НСТ.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с унифокальным инвазивным РМЖ, cT1-3N0-3M0, которым были выполнены секторальные и онкопластические резекции после НСТ. В соответствии с запланированным анализом все пациенты были разделены на три группы: расстояние от ложа опухоли до края резекции ≤ 2, от 2 до 10, ≥ 10 мм, а также в зависимости от биологического подтипа. В качестве первичной конечной точки оценивалась пятилетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе [IBTR-FS], в качестве вторичной конечной точки — пятилетняя общая выживаемость [OS] и пятилетняя бессобытийная выживаемость [EFS].

Результаты. Из 2608 проанализированных пациентов в окончательный анализ вошли 237, которые соответствовали критериям включения. Медиана наблюдения составила 60 мес.; пятилетняя IBTR-FS в ипсилатеральной молочной железе в группе ≤ 2 мм — 86,3 %, в группе от 2 до 10 мм — 89,7 %, в группе ≥ 10 мм — 94,2 %. В соответствии с биотипом пятилетняя IBTR-FS: LumA составила 97,4 %, LumB — 87,3 %, HER2-позитивные — 84,5 %, трижды негативный РМЖ — 82,5 %.

Выводы. Интерпретация полученных данных ограничена небольшими выборками; тем не менее установлено, что сокращение объема резекции не коррелирует с увеличением частоты возникновения местного рецидива у больных РМЖ после НСТ, однако относительный риск возник-

Introduction. Over recent decades, the success of neoadjuvant systemic therapy (NST) has enabled a growing number of breast cancer (BC) patients to undergo breast-conserving surgery (BCS). However, there are differing opinions regarding the minimum safe distance from the resection margin to the tumor bed for BCS following NST.

Aim. To evaluate the impact of the minimum distance from the tumor bed to the resection margin on the incidence of local recurrence in BC patients after NST.

Materials and Methods. The study included patients with unifocal invasive BC (cT1-3N0-3M0) who underwent sectoral or oncoplastic resections after NST. Based on a preplanned analysis, patients were stratified into three groups according to the distance from the tumor bed to the resection margin: ≤ 2, > 2 to < 10, and ≥ 10 mm, and also by biological subtype. The primary endpoint was 5-year ipsilateral breast tumor recurrence-free survival (IBTR-FS). Secondary endpoints included 5-year overall survival (OS) and 5-year event-free survival (EFS).

Results. Of 2,608 analyzed patients, 237 who met the inclusion criteria constituted the final cohort. The median follow-up was 60 months. The 5-year IBTR-FS was 86.3 % in the ≤ 2 mm group, 89.7 % in the > 2 to < 10 mm group, and 94.2 % in the ≥ 10 mm group. Stratified by biological subtype, 5-year IBTR-FS rates were 97.4 % for Luminal A, 87.3 % for Luminal B, 84.5 % for HER2+, and 82.5 % for triple-negative breast cancer (TNBC).

Conclusion. While interpretation is limited by the small cohort sizes, the findings indicate that reducing the extent of resection does not correlate with an increased incidence of local recurrence in BC patients after NST. However, the relative risk of local recurrence was higher in patients with the

новения местного рецидива был выше у больных с HER2+ подтипом в группе ≤ 2 мм до края резекции.

Ключевые слова: рак молочной железы; органосохраняющая операция; онкопластическая резекция; неoadъювантная системная терапия; расстояние до края резекции

Для цитирования: Исич Б.Н., Бит-Сава Е.М., Дамения А.О., Моногарова М.А., Броссе А.В., Курбанова М.Г., Хабичева А.М., Джукаева Ц.С., Моисеенко В.М. Оценка результатов деэскалации объема резекции у больных раком молочной железы после неoadъювантной лекарственной терапии. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 569-580.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2653

✉ Контакты: Исич Бэчир Ниязович, becir@mail.ru

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за 2022 г. в мире было выявлено 18,7 млн новых случаев онкологических заболеваний, среди которых — 2,2 млн случаев рака молочной железы (РМЖ), что ставит их на второе место в общей структуре случаев злокачественных новообразований. В Российской Федерации по состоянию на 2023 г. было зарегистрировано более 630 тыс. новых случаев онкологических заболеваний, из них более 80 тыс. приходится на РМЖ. Хирургический этап является неотъемлемой частью комплексного лечения РМЖ и остается основой радикального этапа лечения [1–2].

С 80-х гг. XX в. в хирургическом лечении РМЖ наблюдается тенденция в сторону деэскалации объема резекции ткани молочной железы при соблюдении онкологической безопасности как наиболее важного аспекта комплексного лечения РМЖ [3–5].

В последние годы все чаще говорится о том, что органосохраняющие операции (ОСО) статистически значимо улучшают качество жизни больных РМЖ, а с успехом лекарственной терапии в неoadъювантном режиме количество ОСО возрастает и является уже рутинной практикой. Соответственно, для улучшения качества жизни необходима деэскалация хирургического лечения и сохранение наибольшего объема собственных тканей, а значит, уменьшение расстояния от края резекции до опухолевого ложа.

В иностранной литературе существует большое количество исследований, нацеленных на определение минимально допустимого, с точки зрения онкологической безопасности, расстояния от края резекции до опухоли [4–5]. Группа исследователей из США под руководством J. Choi в августе 2018 г. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного анализа по уменьшению расстояния до края резекции. По данным работы, при медиане наблюдения в 60 мес. среди 382 пациентов не было выявлено статистически значимой разницы в общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе с расстоянием ≤ 2 мм в сравнении с > 2 мм; при этом авторы отмечают, что более благоприятными факторами были люминальный РМЖ, полный патоморфологический ответ (pCR), а также отсутствие метастазов в лимфатических узлах [6].

HER2+ subtype in the group with a margin ≤ 2 mm from the resection edge.

Keywords: breast cancer; breast-conserving surgery; oncoplastic resection; neoadjuvant systemic therapy; distance to the resection margin

For Citation: Bechir N. Isich, Elena M. Bit-Sava, Astanda O. Damiya, Maria A. Monogorova, Alexander V. Brosse, Marika G. Kurbanova, Asyat M. Khabicheva, Tcagan S. Dzhukaeva, Vladimir M. Moiseenko. Evaluation of Outcomes Following Surgical De-Escalation in Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Systemic Therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 569-580.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2653

Однако в сентябре 2022 г. в Великобритании был опубликован обширный метаанализ, обобщающий 68 статей с общим количеством более 112 тыс. пациентов. Авторы публикуют неутешительные результаты, свидетельствующие о том, что края резекции < 2 мм были ассоциированы с более частыми локорегиональными рецидивами (1,86 (1,52 to 2,28), $p < 0,001$) и меньшей ОВ (1,32 (1,01 to 1,73), $p = 0,05$). Исследователи пришли к выводу, что опухоли с «близкими краями» (без чернил на опухоли, но опухоль в < 2 мм от края резекции) были связаны с увеличением частоты отдаленных метастазов по сравнению с более широкими краями, независимо от использования послеоперационной лучевой терапии или адъювантной химиотерапии; также более широкие края были связаны с уменьшением риска местного рецидива. Ширина края до 2 мм связана с увеличением отдаленных и местных рецидивов, а также смертности после ОСО на молочной железе [7]. В 2017 г. консенсус St. Gallen утвердил понятие «отсутствие краски на опухоли» как приемлемый край резекции для инвазивных унифокальных опухолей, тем самым уменьшив расстояние от края резекции до опухолевых клеток. В 2019 г. комиссия экспертов пришла к такому же консенсусу в отношении мультифокальных опухолей, таким же было решение SSO/ASTRO/ASCO Consensus. На протяжении шести лет большинство клинических рекомендаций придерживаются решения консенсуса; при этом стоит отметить, что решение о минимальном крае резекции SSO/ASTRO/ASCO Consensus не было единогласным [13–15].

В 2024 г., после продолжительных дискуссий, Национальный институт здравоохранения (NICE) в Великобритании внес изменения в клинические рекомендации, указывающие, что расстояние до края опухоли как минимум 1 мм является более предпочтительным, чем «отсут-



Рис. 1. CONSORT-диаграмма

Fig. 1. CONSORT diagram

ствие краски на опухоли». В 2025 г. группа авторов из 11 стран Евросоюза и Азии пришла к выводу, что в клинических рекомендациях стоит рассмотреть вопрос о пересмотре и определении минимально допустимого края ≥ 1 мм [16, 17]. Вопрос о минимально допустимом крае резекции остается дискуссионным. В этой работе мы представим собственный ретроспективный анализ оценки влияния минимального расстояния до края резекции на локорегионарный рецидив при ОСО у больных РМЖ после неoadъювантной системной терапии (НСТ).

Материалы и методы

За период с 01 января 2018 по 01 января 2021 гг. проанализированы данные 2608 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство в отделении опухолей молочной железы на базе СПб ГБУЗ КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова. CONSORT-диаграмма представлена на рис. 1.

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включались пациенты с унифокальным инвазивным РМЖ (сT1–3N0–3M0), которым были выполнены ОСО после НСТ.

В анализ включались пациентки с любым подтипом инвазивного неспецифицированного РМЖ [NST, NOS, БДУ]. Люминальными А (LumA) считались опухоли, при иммуногистохимическом исследовании которых определялись рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), индекс пролиферативной активности (ki67) был ≤ 20 %. Люминальными Б (LumB) считались опухоли, при иммуногистохимическом исследо-

вании которых определялись рецепторы эстрогена (ER), и индекс пролиферативной активности (ki67) был > 20 %. HER2-позитивными — опухоли, соответствовавшие при иммуногистохимическом исследовании категории 3+. В случае выявления категории 2+ выполнялась флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence in situ hybridization — FISH), и определение HER2-позитивности осуществлялось в соответствии с критериями Колледжа американских патологов. Трижды негативным (ТНРМЖ) считались опухоли, при иммуногистохимическом исследовании которых определялось менее 10 % клеток, позитивных к эстрогеновым и/или прогестероновым рецепторам, а также при категории HER2 от 0 до 2+ (без амплификации гена *HER2*). В анализ не включались пациентки с выявленным мультицентрическим ростом, распространенным внутрипротоковым компонентом (DCIS, LCIS) по данным трепан-биопсии, а также наличием внутрипротокового компонента по результатам гистологического исследования операционного материала. Также не включались носители наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*.

Для включения в анализ в неoadъювантном режиме пациенты должны были получить одну из схем НСТ. Пациенты с LumA- и LumB-типом РМЖ включались в исследование, если им была проведена НСТ по схемам AC/DC (доксорубин/доцетаксел + циклофосфамид AC (доксорубин (60 мг/м² в/в в 1-й день) + циклофосфамид (600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед. 4 цикла), AC-T [доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на монокимиотерапию препаратом таксанового ряда AC

(доксорубин (60 мг/м² в/в в 1-й день) + циклофосфамид (600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла) или эндокринотерапия препаратами из группы антиэстрогенов (АЭ) (тамоксифен) или ингибиторов ароматазы (ИА) (анастрозол или летрозол). Пациенты с ТНРМЖ-типом включались в исследование, если им была проведена НСТ по схемам AC/DC (доксорубин/доцетаксел + циклофосфамид AC (доксорубин (60 мг/м² в/в в 1-й день) + циклофосфамид (600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла), AC-T ((доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на монокимиотерапию препаратом таксанового ряда (доцетаксел, паклитаксел): (доксорубин (60 мг/м² в/в в 1-й день) + циклофосфамид (600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел (75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла). Пациенты с HER2+ РМЖ включались в анализ, если была проведена НСТ по схемам AC-DH (доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на химиотаргетную терапию препаратами доцетаксел + трастузумаб AC (доксорубин (60 мг/м² в/в в 1-й день) + циклофосфамид (600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 курса → доцетаксел (75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб (6 мг/кг (нагрузочная доза — 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла), AC-DHP (доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на химиотаргетную терапию препаратами доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб: (доксорубин (60 мг/м² в/в в 1-й день) + циклофосфамид (600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед., 4 цикла → доцетаксел (75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.) или паклитаксел (80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений) + трастузумаб (6 мг/кг (нагрузочная доза — 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.) + пертузумаб (420 мг (нагрузочная доза — 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла), DCHP (доцетаксел (75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.) + карбоплатин (AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.) + трастузумаб (6 мг/кг (нагрузочная доза — 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.) + пертузумаб (420 мг (нагрузочная доза — 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов).

Пациентки были разделены на три группы, исходя из минимального расстояния от края резекции до опухоли или фиброзного ложа: ≤ 2, 2–10, ≥ 10 мм. Минимальным расстоянием считалось расстояние от края резекции до инвазивных опухолевых клеток или до фиброзного ложа при полном патоморфологическом ответе.

В качестве первичной конечной точки оценивалась пятилетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе [IBTR-FS] — время от операции до морфологически под-

твержденного рецидива в ипсилатеральной молочной железе. В качестве вторичных конечных точек оценивались: пятилетняя общая выживаемость (OS) — время от операции до смерти от любых причин, том числе не связанных с опухолевым процессом; пятилетняя бессобытийная выживаемость (EFS) — время от операции до любого из событий: рецидива, прогрессирования заболевания, смерти от любых причин.

Статистический анализ. В анализ включались пациенты, прооперированные в условиях отделения опухолей молочной железы СПб ГБУЗ КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова после проведенной НСТ.

Для сравнения непрерывных переменных между различными группами пациентов использовали t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона или критерий Краскела — Уоллиса. Исходы до события: рецидив в ипсилатеральной молочной железе, бессобытийную выживаемость, смерть оценивали с использованием метода Каплана — Майера. Отношение рисков оценивалось с использованием регрессии Кокса. Анализируемая популяция включала всех пациентов, соответствующих критериям включения в ретроспективную когорту. Апостериорный анализ представлял собой анализ статуса HER2-рецепторов, статуса лимфатических узлов. Статистически значимую разницу устанавливали при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в программах SPSS statistics версии 26.0 и STATISTICA v10.

Результаты

Из 2608 проанализированных пациентов в окончательный анализ вошли 237, которые соответствовали критериям включения. Клинико-морфологические характеристики приведены в табл. 1.

В исследуемых группах распределение пациентов было следующим: в группе ≤ 2 мм — 73 (30,8 %) пациента, в группе от 2 до 10 мм — 78 (32,9 %) пациентов, в группе ≥ 10 мм — 86 (36,3 %) пациентов. Средний возраст всех пациентов составил 61,1 года (34–78 лет). Позитивный статус ЛУ наблюдался у 180 (75,9 %) пациентов, при этом cN3-статус определялся у 12 (5,1 %), среди которых семь (3,0 %) — в группе до 2 мм и пять (2,1 %) — в группе ≥ 10 мм.

Люминальный А-подтип определялся у 76 (32,1 %) пациентов, у 63 (26,6 %) пациентов — люминальный Б, у 58 (24,5 %) — HER2-положительный, среди которых у 31 (13,1 %) — HR+, и 27 (11,4 %) — HR-, ТНРМЖ был выявлен у 40 (16,9 %) человек. Все пациенты с гормонопозитивными типами РМЖ в адъювантном режиме получали эндокринотерапию

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов

		≤ 2 мм	2–10 мм	≥ 10 мм
Операция (% от общего)		73 (30,8 %)	78 (32,9 %)	86 (36,3 %)
Возраст (среднее количество лет)		62,5	61,5	60,2
Grade	G1	2 (2,7 %)	4 (5,1 %)	2 (2,3 %)
	G2	53 (72,6 %)	55 (70,5 %)	68 (79,1 %)
	G3	18 (24,7 %)	19 (24,4 %)	16 (18,6 %)
Биологический подтип	LumA	21 (28,8 %)	26 (33,3 %)	29 (33,7 %)
	LumB	19 (26,0 %)	22 (28,2 %)	22 (25,6 %)
	HR+/HER2+	9 (12,3 %)	12 (15,4 %)	10 (11,6 %)
	HR-/HER2+	11 (15,1 %)	5 (6,4 %)	11 (12,8 %)
	ТНPMЖ	13 (17,8 %)	13 (16,7 %)	14 (16,3 %)
Статус гормональных рецепторов	HR+	49 (67,1 %)	60 (76,9 %)	61 (70,9 %)
	HR-	24 (32,9 %)	18 (23,1 %)	25 (29,1 %)
Статус рецепторов HER2	HER2+	20 (27,4 %)	17 (21,8 %)	21 (24,4 %)
	HER2-	53 (72,6 %)	61 (78,2 %)	65 (75,6 %)
Стадия	IA	6 (8,2 %)	3 (3,9 %)	10 (11,6 %)
	IB	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	IIA	15 (20,5 %)	22 (28,2 %)	14 (16,3 %)
	IIB	35 (48,0 %)	41 (52,6 %)	40 (46,5 %)
	IIIA	10 (13,7 %)	12 (15,3 %)	20 (23,3 %)
	IIIB	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	IIIC	7 (9,6 %)	0 (0,0 %)	2 (2,3 %)
cT	T1a	4 (5,5 %)	2 (2,5 %)	4 (4,7 %)
	T1b	3 (4,1 %)	1 (1,3 %)	3 (3,5 %)
	T1c	12 (16,4 %)	17 (21,8 %)	14 (16,2 %)
	T2	49 (67,1 %)	51 (65,4 %)	57 (66,3 %)
	T3	5 (6,9 %)	7 (9,0 %)	8 (9,3 %)
cN	N0	17 (23,3 %)	17 (21,8 %)	23 (26,7 %)
	N1	40 (54,8 %)	51 (65,4 %)	40 (46,6 %)
	N2	9 (12,3 %)	10 (12,8 %)	18 (20,9 %)
	N3	7 (9,6 %)	0 (0,0 %)	5 (5,8 %)
Схема НСТ	АЭ	6 (8,2 %)	6 (7,7 %)	10 (11,6 %)
	ИА	13 (17,8 %)	22 (28,2 %)	18 (20,9 %)
	AC/DC	9 (12,3 %)	13 (16,7 %)	13 (15,2 %)
	AC-T	27 (37,0 %)	21 (26,9 %)	25 (29,1 %)
	AC-DH	13 (17,8 %)	11 (14,1 %)	18 (20,9 %)
	AC-DHP	5 (6,9 %)	5 (6,4 %)	2 (2,3 %)
Степень регресса	I	16 (21,9 %)	13 (16,7 %)	17 (19,8 %)
	II	18 (24,7 %)	33 (42,3 %)	29 (33,7 %)
	III	14 (19,2 %)	9 (11,5 %)	13 (15,1 %)
	IV	10 (13,7 %)	3 (3,9 %)	10 (11,6 %)
	V-pCR	15 (20,5 %)	20 (25,6 %)	17 (19,8 %)
Объем операции на подмышечной области	БСЛУ	8 (11,0 %)	7 (9,0 %)	12 (14,0 %)
	АЛД	65 (89,0 %)	71 (91,0 %)	74 (86,0 %)
Адьювантная таргетная терапия	Да	19 (26,0 %)	17 (21,8 %)	21 (24,4 %)
	Нет	54 (74,0 %)	61 (78,2 %)	65 (75,6 %)
Адьювантная гормонотерапия	Да	60 (82,2 %)	60 (76,9 %)	61 (75,6 %)
	Нет	13 (17,8 %)	18 (23,1 %)	25 (24,4 %)
Адьювантная лучевая терапия	Да	73 (100,0 %)	78 (100,0 %)	86 (100,0 %)
	Нет	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Table 1. Baseline clinical and morphological characteristics of patients

		≤ 2 mm	> 2 to < 10 mm	≥ 10 mm
Surgery, n (% of total cohort)		73 (30.8 %)	78 (32.9 %)	86 (36.3 %)
Age, years (mean)		62.5	61.5	60.2
Histologic grade	G1	2 (2.7 %)	4 (5.1 %)	2 (2.3 %)
	G2	53 (72.6 %)	55 (70.5 %)	68 (79.1 %)
	G3	18 (24.7 %)	19 (24.4 %)	16 (18.6 %)
Molecular subtype	LumA	21 (28.8 %)	26 (33.3 %)	29 (33.7 %)
	LumB	19 (26.0 %)	22 (28.2 %)	22 (25.6 %)
	HR+/HER2+	9 (12.3 %)	12 (15.4 %)	10 (11.6 %)
	HR-/HER2+	11 (15.1 %)	5 (6.4 %)	11 (12.8 %)
	TNBC	13 (17.8 %)	13 (16.7 %)	14 (16.3 %)
Hormone receptor status	HR+	49 (67.1 %)	60 (76.9 %)	61 (70.9 %)
	HR-	24 (32.9 %)	18 (23.1 %)	25 (29.1 %)
HER2 status	HER2+	20 (27.4 %)	17 (21.8 %)	21 (24.4 %)
	HER2-	53 (72.6 %)	61 (78.2 %)	65 (75.6 %)
Clinical stage	IA	6 (8.2 %)	3 (3.9 %)	10 (11.6 %)
	IB	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
	IIA	15 (20.5 %)	22 (28.2 %)	14 (16.3 %)
	IIB	35 (48.0 %)	41 (52.6 %)	40 (46.5 %)
	IIIA	10 (13.7 %)	12 (15.3 %)	20 (23.3 %)
	IIIB	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
	IIIC	7 (9.6 %)	0 (0.0 %)	2 (2.3 %)
Clinical T category (cT)	T1a	4 (5.5 %)	2 (2.5 %)	4 (4.7 %)
	T1b	3 (4.1 %)	1 (1.3 %)	3 (3.5 %)
	T1c	12 (16.4 %)	17 (21.8 %)	14 (16.2 %)
	T2	49 (67.1 %)	51 (65.4 %)	57 (66.3 %)
	T3	5 (6.9 %)	7 (9.0 %)	8 (9.3 %)
Clinical N category (cN)	N0	17 (23.3 %)	17 (21.8 %)	23 (26.7 %)
	N1	40 (54.8 %)	51 (65.4 %)	40 (46.6 %)
	N2	9 (12.3 %)	10 (12.8 %)	18 (20.9 %)
	N3	7 (9.6 %)	0 (0.0 %)	5 (5.8 %)
Neoadjuvant Therapy (NST) regimen	AE	6 (8.2 %)	6 (7.7 %)	10 (11.6 %)
	AI	13 (17.8 %)	22 (28.2 %)	18 (20.9 %)
	AC/DC	9 (12.3 %)	13 (16.7 %)	13 (15.2 %)
	AC-T	27 (37.0 %)	21 (26.9 %)	25 (29.1 %)
	AC-DH	13 (17.8 %)	11 (14.1 %)	18 (20.9 %)
	AC-DHP	5 (6.9 %)	5 (6.4 %)	2 (2.3 %)
Miller-Payne pathological response	I	16 (21.9 %)	13 (16.7 %)	17 (19.8 %)
	II	18 (24.7 %)	33 (42.3 %)	29 (33.7 %)
	III	14 (19.2 %)	9 (11.5 %)	13 (15.1 %)
	IV	10 (13.7 %)	3 (3.9 %)	10 (11.6 %)
	V (pCR)	15 (20.5 %)	20 (25.6 %)	17 (19.8 %)
Axillary surgery volume	SLNB	8 (11.0 %)	7 (9.0 %)	12 (14.0 %)
	ALND	65 (89.0 %)	71 (91.0 %)	74 (86.0 %)
Adjuvant targeted therapy	Yes	19 (26.0 %)	17 (21.8 %)	21 (24.4 %)
	No	54 (74.0 %)	61 (78.2 %)	65 (75.6 %)
Adjuvant endocrine therapy	Yes	60 (82.2 %)	60 (76.9 %)	61 (75.6 %)
	No	13 (17.8 %)	18 (23.1 %)	25 (24.4 %)
Adjuvant radiotherapy	Yes	73 (100.0 %)	78 (100.0 %)	86 (100.0 %)
	No	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)

препаратами из группы ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол) либо антиэстрогеном (тамоксифен). Все пациенты с HER2+ РМЖ в адъювантном режиме получали таргетную терапию препаратом трастузумаб +/- пертузумаб. Адъювантная лучевая терапия была проведена всем пациентам в соответствии с действующими рекомендациями. Медиана наблюдения составила 60 мес.

По результатам гистологического исследования операционного материала, определялась степень патоморфологического ответа на НСТ по классификации Miller — Payne. I степень определялась у 46 (19,4 %) пациентов, II степень — 80 (33,8 %) пациентов, III степень — 36 (15,2 %), IV — у 23 (9,7 %) человек, V(pCR) — 38 (21,9 %) пациентов.

Рецидив в ипсилатеральной молочной железе был зарегистрирован в 19/237 (8,0 %) случаях. Распределение по группам: ≤ 2 мм — 10/73 (13,7 %), у 1/73 (1,4 %) пациентов определялся люминальный А-подтип, у 2/73 (2,7 %) пациентов определялся люминальный Б-тип, у 4/73 (5,4 %) пациентов — HER2+ подтип, у 3/73 (4,1 %) пациентов — ТНРМЖ, при этом у 2/73 (2,7 %) пациенток определялся pCR, у 2/73 (2,7 %) была IV степень регресса, у 5/73 (6,8 %) — II–III степень регресса (частичный регресс); в группе от 2 до 10 мм — 8/78 (10,3 %), у 2/78 (2,6 %) пациентов определялся HER2+ подтип, у 3/78 (3,9 %) — lumB и 3/78 (2,6 %) — ТНРМЖ, у 2/78 (2,6 %) — pCR, у 2/78 (2,6 %) — I степень

регресса (HER2+ подтип), у 4/78 (5,2 %) — II степень регресса; в группе ≥ 10 мм — 5/86 (5,8 %), у 3/86 (3,5 %) — HER2+ подтип, 1/86 (1,2 %) — lumA, 1/86 (1,2 %) — ТНРМЖ; ни у одного из данных пациентов не определялся pCR: у всех 3/86 (6,9 %) — II степень регресса.

Пятилетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе составила 86,3 % в группе ≤ 2 мм, 89,7 % — в группе 2–10 мм, 94,2 % — в группе ≥ 10 мм ($p = 0,216$) (рис. 2, а). Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 67,1 % в группе ≤ 2 мм, 79,5 % — в группе 2–10 мм, 75,6 % — в группе ≥ 10 мм ($p = 0,178$) (рис. 2, б). Пятилетняя общая выживаемость (OS) составила 84,9 % в группе ≤ 2 мм, 94,9 % — в группе 2–10 мм, 87,2 % — в группе ≥ 10 мм ($p = 0,120$) (рис. 2, в).

Отношение рисков (HR) рецидива не отличалось в зависимости от расстояния до краев резекции (табл. 2). При измерении HR с поправкой на HER2-статус также не было выявлено статистически значимых отличий; при этом стоит отметить, что риск возникновения местного рецидива в пятилетнем периоде при HER2+ статусе был несколько выше: 1,621 (95 % ДИ, 0,435–6,038), $p = 0,621$ в группе до 2 мм.

При оценке отношения рисков (HR) события не выявлено статистически значимых результатов в зависимости от краев резекции. Однако в группе ≤ 2 мм (95 % ДИ, 0,942–2,632, $p = 0,083$) риск возникновения события был в 1,574 раза выше в сравнении с остальными подгруппами.

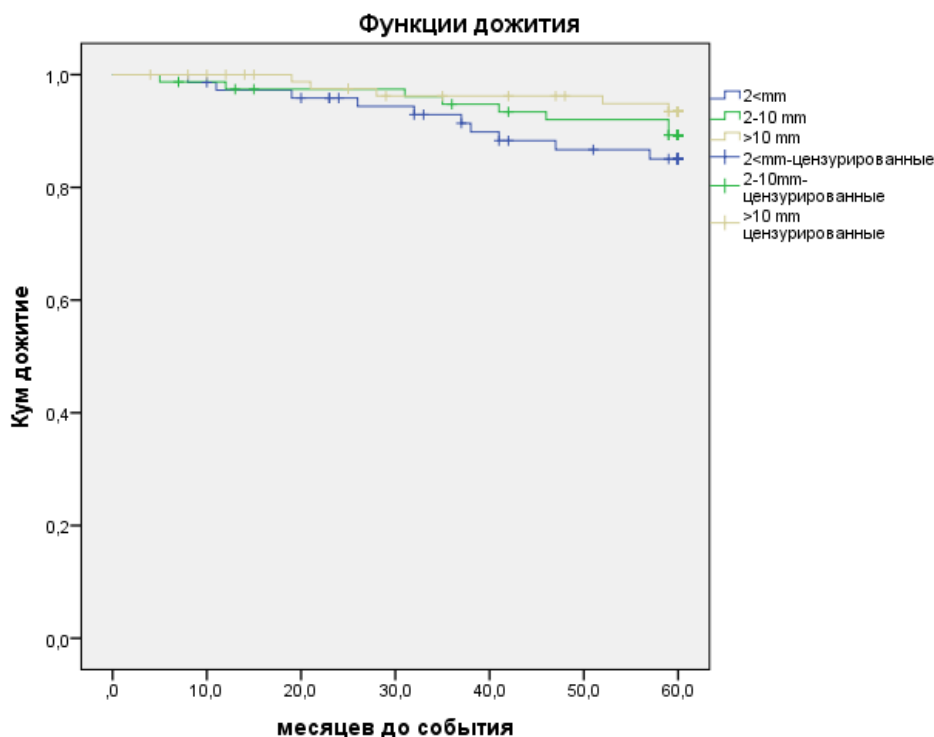


Рис. 2а. Выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе (IBTR-FS) в зависимости от расстояния до края резекции
Fig. 2a. Ipsilateral breast tumor recurrence-free survival (IBTR-FS) stratified by the distance to resection margin

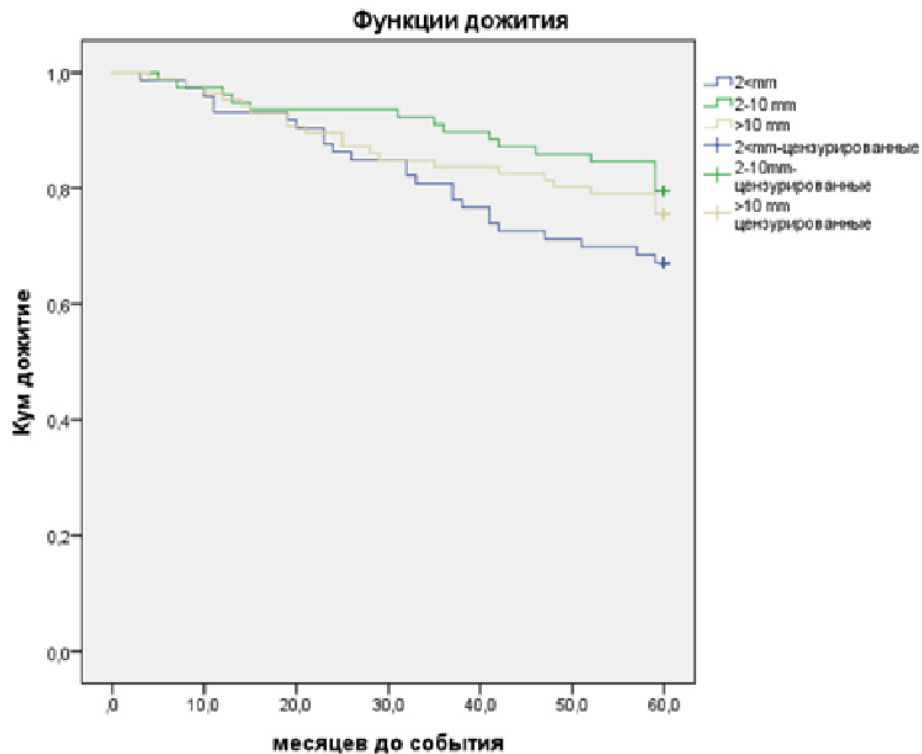


Рис. 26. Бессобытийная выживаемость (EFS) в зависимости от расстояния до края резекции
Fig. 26. Event free survival (EFS) stratified by the distance to resection margin

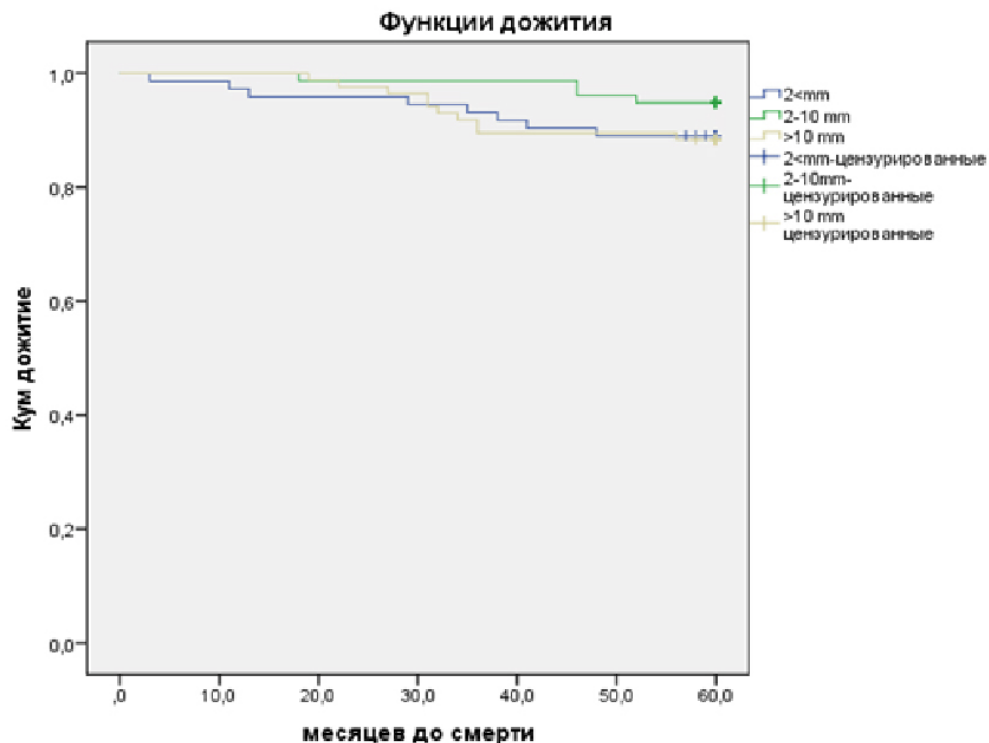


Рис. 2в. Общая выживаемость (OS) в зависимости от расстояния до края резекции
Fig. 2в. Overall survival (OS) stratified by the distance to resection margin

При оценке отношения рисков (HR) смерти не выявлено статически значимых результатов в зависимости от краев резекции. При этом интересно, что при поправке на cN статус при

клинически «позитивных» ЛУ установлен более высокий риск смертности в группе от 10 мм — 1,530 (95 % ДИ, 0,604–3,878), $p = 0,370$. Медиана общей выживаемости не была достигнута.

Таблица 2. Отношение рисков (HR) рецидива в зависимости от расстояния до края резекции

	HR [95 % ДИ], p	HR-поправка на HER2+ [95 % ДИ], p	HR-поправка на cN+ [95 % ДИ], p
≤ 2 мм	1,881 [0,825–4,291], p = 0,133	1,621 [0,435–6,038], p = 0,471	1,145 [0,43–3,051], p = 0,787
2–10 мм	1,022 [0,433–2,410], p = 0,961	0,656 [0,136–3,159], p = 0,599	1,205 [0,467–3,109], p = 0,700
≥ 10 мм	0,480 [0,178–1,292], p = 0,146	0,865 [0,216–3,460], p = 0,838	0,713 [0,254–2,000], p = 0,520

Table 2. Hazard ratio (HR) of recurrence by distance to surgical resection margin

	HR [95 % CI], p-value	HR Adjusted for HER2 Status [95 % CI], p-value	HR Adjusted for cN Status [95 % CI], p-value
≤ 2 mm	1.881 [0.825–4.291], p = 0.133	1.621 [0.435–6.038], p = 0.471	1.145 [0.430–3.051], p = 0.787
> 2 to < 10 mm	1.022 [0.433–2.410], p = 0.961	0.656 [0.136–3.159], p = 0.599	1.205 [0.467–3.109], p = 0.700
≥ 10 mm	0.480 [0.178–1.292], p = 0.146	0.865 [0.216–3.460], p = 0.838	0.713 [0.254–2.000], p = 0.520

Таблица 3. Отношение рисков (HR) события в зависимости от расстояния до края резекции

	HR [95 % ДИ], p	HR поправка на HER2+ [95 % ДИ], p	HR поправка на cN+ [95 % ДИ], p
≤ 2 мм	1,574 [0,942–2,632], p = 0,083	1,108 [0,403–3,051], p = 0,842	1,189 [0,650–2,173], p = 0,575
2–10 мм	0,675 [0,382–1,195], p = 0,178	0,819 [0,264–2,541], p = 0,730	0,786 [0,421–1,469], p = 0,451
≥ 10 мм	0,920 [0,543–1,560], p = 0,757	1,069 [0,388–2,941], p = 0,898	1,067 [0,589–1,935], p = 0,830

Table 3. Hazard ratio (HR) for the primary composite event by distance to surgical resection margin

	HR [95 % CI], p-value	HR Adjusted for HER2 Status [95 % CI], p-value	HR Adjusted for cN Status [95 % CI], p-value
≤ 2 mm	1.574 [0.942–2.632], p = 0.083	1.108 [0.403–3.051], p = 0.842	1.189 [0.650–2.173], p = 0.575
> 2 to < 10 mm	0.675 [0.382–1.195], p = 0.178	0.819 [0.264–2.541], p = 0.730	0.786 [0.421–1.469], p = 0.451
≥ 10 mm	0.920 [0.543–1.560], p = 0.757	1.069 [0.388–2.941], p = 0.898	1.067 [0.589–1.935], p = 0.830

Таблица 4. Отношение рисков (HR) смерти в зависимости от расстояния до края резекции

	HR [95 % ДИ], p	HR поправка на HER2+ [95 % ДИ], p	HR поправка на cN+ [95 % ДИ], p
≤ 2 мм	1,693 [0,777–3,685], p = 0,185	1,949 [0,122–31,172], p = 0,637	1,105 [0,415–2,945], p = 0,841
2–10 мм	0,352 [0,121–1,022], p = 0,055	0,029 [0–10397,8], p = 0,586	0,542 [0,178–1,647], p = 0,542
≥ 10 мм	1,319 [0,606–2,872], p = 0,485	1,738 [0,109–27,787], p = 0,696	1,530 [0,604–3,878], p = 0,370

Table 4. Hazard ratio (HR) of mortality by distance to surgical resection margin

	HR [95 % CI], p-value	HR Adjusted for HER2 Status [95 % CI], p-value	HR Adjusted for cN Status [95 % CI], p-value
≤ 2 mm	1.693 [0.777–3.685], p = 0.185	1.949 [0.122–31.172], p = 0.637	1.105 [0.415–2.945], p = 0.841
> 2 to < 10 mm	0.352 [0.121–1.022], p = 0.055	0.029 [0–10397.8], p = 0.586	0.542 [0.178–1.647], p = 0.542
≥ 10 mm	1.319 [0.606–2.872], p = 0.485	1.738 [0.109–27.787], p = 0.696	1.530 [0.604–3.878], p = 0.370

Обсуждение

Благодаря современным схемам лекарственной терапии частота pCR у больных РМЖ составляет до 60 %, особенно при агрессивных подтипах РМЖ (ТНРМЖ и HER2-позитивный). Уменьшение размера опухоли позволяет сократить объем резекции и улучшить результаты хирургического лечения [8–9].

Идея с уменьшением расстояния до края резекции не нова: не первый год ведутся исследования об онкологической безопасности уменьшения отступа от опухоли. В 2018 г. опубликовано

ретроспективное исследование, анализирующее результаты лечения более 10 тыс. пациентов, в котором авторы приходят к выводу что «близкие» края резекции (менее 2 мм) не ассоциированы с увеличенной частотой возникновения рецидива: 1,25 (95 % ДИ, 0,79–1,97), p = 0,350 [10]. В Южной Корее в 2022 г. были опубликованы результаты ретроспективного анализа: группа онкологов под руководством J. Но проанализировала данные 2803 пациентов и также пришла к выводу, что «близкие края» резекции не ассоциированы с увеличенной частотой возникновения локального рецидива: 2,25 (95 % ДИ, 0,64–6,58), p = 0,227 [11].

Вероятность возникновения рецидива в пятилетнем периоде в международной литературе при «близких», то есть ≤ 2 мм, краях резекции составляет от 4,4 до 15,5 % [12, 18–23]. При этом в нашем исследовании при таких же краях резекции рецидив возникал в 13,7 % случаев. Что касается частоты местного рецидива в зависимости от биологического подтипа, наиболее часто он был обнаружен при HR-/HER2+ и TNP-MЖ-подтипах при краях резекции ≤ 2 мм.

Результаты пятилетней безрецидивной выживаемости, а также общей выживаемости в нашей работе соответствуют таковым в международной практике; пятилетняя общая выживаемость (OS) составила 84,9 % в группе ≤ 2 мм, 94,9 % — в группе 2–10 мм, 87,2 % — в группе ≥ 10 мм ($p = 0,120$); при этом относительно невысокие показатели OS в группе ≥ 10 мм могут быть обусловлены изначально более высокой стадией заболевания (8 из 11 умерших в этой группе пациентов были стадированы IIIA-C стадией) [10, 20–21].

Ограничением проведенного анализа является его ретроспективный характер, небольшой период наблюдения и недостаточная мощность исследования.

Заключение

Уменьшение расстояния до краев резекции и дезэскалация хирургического лечения является онкологически безопасным выбором для определенных групп пациентов; при этом для пациентов с HER2+ подтипом вероятность возникновения местного рецидива выше при краях резекции ≤ 2 мм.

Учитывая анализ результатов ОВ и БСВ, наблюдается тенденция к увеличению риска развития прогрессирования заболевания в группе ≤ 2 мм до края резекции безотносительно биологического подтипа или поражения регионарных лимфатических узлов. Результаты определения отношения рисков летального исхода указывают на высокую агрессивность HER2+ подтипа, в особенности при «близких краях» резекции менее 2 мм.

Необходимо дальнейшее наблюдение и проведение крупных ретроспективных анализов для более точных результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа проведена без спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова» (протокол № 24/107 от 06.05.2019). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov” (Protocol No. 24/107, dated May 6, 2019). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Исич Б.Н., Бит-Сава Е.М., Дамения А.О. — концепция и дизайн исследования;

Бит-Сава Е.М., Дамения А.О., Моногарова М.А., Курбанова М.Г., Хабичева А.М., Джукаева Ц.С. — практический этап работы, хирургическое лечение, диагностические исследования;

Исич Б.Н. — статистический анализ;

Исич Б.Н., Бит-Сава Е.М. — написание текста статьи;

Бит-Сава Е.М., Моисеенко В.М. — 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.

Author's contributions

Isich B.N., Bit-Sava E.M., Damentia A.O.: Study conception and design.

Bit-Sava E.M., Damentia A.O., Monogorova M.A., Kurbanova M.G., Khabicheva A.M., Dzhukaeva T.S.: Practical work, surgical treatment and diagnostic studies.

Isich B.N.: Statistical analysis.

Isich B.N., Bit-Sava E.M.: Manuscript drafting.

Bit-Sava E.M., Moiseenko V.M.: Editing of the manuscript.

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 investigation and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024.-URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 262.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Moscow: 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; 2024. 262.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (In Rus)].
3. 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.
 4. Моногарова М.А., Бит-Сава Е.М., Курбанова М.Г., et al. Оценка качества жизни больных раком молочной железы после хирургического лечения. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2020; 76(3): 93-98.-URL: https://profclinmed.szgmu.ru/upload/profclin/PIK_3-2020.pdf. [Monogarova M.A., Bit-Sava E.M., Kurbanova M.G., et al. Assessment of the quality of life of patients with breast cancer after surgical treatment. *Preventive and clinical medicine.* 2020; 76(3): 93-98.-URL: https://profclinmed.szgmu.ru/upload/profclin/PIK_3-2020.pdf (In Rus)].
 5. Бит-Сава Е.М., Броссе А.В., Моногарова М.А., et al. Онкопластическая хирургия больных раком молочной железы после неoadъювантной химиотерапии. *Практическая онкология.* 2024; 25(2): 174-181.-URL: <https://www.doi.org/10.31917/2502174>. [Bit-Sava E.M., Brosse A.V., Monogarova M.A., et al. Oncoplastic surgery of patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Practical Oncology.* 2024; 25(2): 174-181.-URL: <https://www.doi.org/10.31917/2502174> (In Rus)].
 6. Choi J., Laws A., Hu J., et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(12): 3541-3547.-DOI: 10.1245/s10434-018-6702-4.
 7. Bundred J.R., Michael S., Stuart B., et al. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; 378: e070346.-DOI: 10.1136/bmj-2022-070346.
 8. Van Mackelenbergh M.T., Loibl S., Untch M., et al. Pathologic complete response and individual patient prognosis after neoadjuvant chemotherapy plus anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16): 2998-3008.-DOI: 10.1200/JCO.22.02241.
 9. Kuerer H.M., Smith B.D., Krishnamurthy S., et al. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(12): 1517-1524.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00613-1.
 10. Tyler S., Truong P.T., Lesperance M., et al. Close margins less than 2 mm are not associated with higher risks of 10-year local recurrence and breast cancer mortality compared with negative margins in women treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 101(3): 661-670.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.005.
 11. Cheun J.H., Lee Y.J., Lee J.H., et al. Surgical margin status and survival outcomes of breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and whole-breast irradiation after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2022; 194(3): 683-692.-DOI: 10.1007/s10549-021-06500-4.
 12. Atzori G., Gipponi M., Cornacchia C., et al. "No Ink on Tumor" in Breast-Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy. *J Pers Med.* 2022; 12(7): 1031.-DOI: 10.3390/jpm12071031.
 13. Curigiano G., Burstein H.J., Winer E.P., et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 1700-1712.-DOI: 10.1093/annonc/mdx308.
 14. Burstein H.J., Curigiano G., Loibl S., et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1541-1557.-DOI: 10.1093/annonc/mdz235.
 15. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E., et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88(3): 553-564.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.012.
 16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG101]. 2018.-URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605> (08.08.2025).
 17. Rakha E.A., Quinn C., Masannat Y.A., et al. Revisiting surgical margins for invasive breast cancer patients treated with breast conservation therapy — Evidence for adopting a 1 mm negative width. *Eur J Surg Oncol.* 2024; 50(10): 108573.-DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108573.
 18. Maishman T., Cutress R.I., Hernandez A., et al. Local recurrence and breast oncological surgery in young women with breast cancer: The POSH observational cohort study. *Ann Surg.* 2017; 266(1): 165-172.-DOI: 10.1097/sla.0000000000001930.
 19. Bosma S.C., van der Leij F., van Werkhoven E., et al. Very low local recurrence rates after breast-conserving therapy: analysis of 8485 patients treated over a 28-year period. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 156(2): 391-400.-DOI: 10.1007/s10549-016-3732-0.
 20. Holleczer B., Stegmaier C., Radosa J.C., et al. Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis — results from a registry-based study from Germany. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 520.-DOI: 10.1186/s12885-019-5710-5.
 21. Hennigs A., Fuchs V., Sinn H.P., et al. Do patients after reexcision due to involved or close margins have the same risk of local recurrence as those after one-step breast-conserving surgery? *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(6): 1831-1837.-DOI: 10.1245/s10434-015-5067-1.
 22. Tang S.S.K., Rapisarda F., Nerurkar A., et al. Complete excision with narrow margins provides equivalent local control to wider excision in breast conservation for invasive cancer. *BJS Open.* 2018; 3(2): 161-168.-DOI: 10.1002/bjs5.50121.
 23. Carter S.A., Lyons G.R., Kuerer H.M., et al. Operative and Oncologic Outcomes in 9861 Patients with Operable Breast Cancer: Single-Institution Analysis of Breast Conservation with Oncoplastic Reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(10): 3190-3198.-DOI: 10.1245/s10434-016-5407-9.

Поступила в редакцию / Received / 10.04.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 30.04.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Бэчир Ниязович Исич / Bechir N. Isich / ORCID ID: 0000-0002-4436-9905; SPIN: 6789-6447.

Елена Михайловна Бит-Сава / Elena M. Bit-Sava / ORCID ID: 0000-0001-7582-618X; SPIN: 5829-5573.

Астанда Олеговна Дамения / Astanda O. Damenia / ORCID ID: 0000-0001-9985-509X; SPIN: 2564-6234.

Мария Александровна Моногарова / Maria A. Monogarova / ORCID ID: 0000-0003-0324-6578; SPIN: 1452-2907.

Александр Валерьевич Броссе / Alexander V. Brosse / ORCID ID: 0000-0002-4295-8538; SPIN: 8345-2701.

Марика Гочаевна Курбанова / Marika G. Kurbanova / ORCID ID: 0000-0002-9859-6724; SPIN: 9606-3630.

Асият Магомедовна Хабичева / Asyat M. Khabicheva / ORCID ID: 0000-0001-6651-6024; SPIN: 6006-5395.

Цаган Саналовна Джукаева / Tsagan S. Dzhukaeva / ORCID ID: 0000-0003-4730-4100; SPIN: 4597-5584.

Владимир Михайлович Моисеенко / Vladimir M. Moiseenko / ORCID ID: 0000-0001-9431-5617; SPIN: 8184-2980.





© И.А. Акулова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, П.В. Криворотко,
 П.И. Крживицкий, С.С. Литинский, А.С. Емельянов, А.О. Горина, Н.С. Попова,
 А.А. Хорошавина, С.В. Канаяев

Возможности деэскалации лучевого лечения больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом на неoadъювантную системную терапию. Промежуточный анализ

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

© Irina A. Akulova, Sergey N. Novikov, Zhanna V. Bryantseva, Petr V. Krivorotko,
 Pavel I. Krzhivitskii, Sergey S. Litinskiy, Alexander S. Emelyanov, Arina O. Gorina,
 Nadezhda S. Popova, Alina A. Khoroshavina, Sergey V. Kanaev

Feasibility of De-escalated Radiotherapy in Breast Cancer Patients with a Complete Pathological Response to Neoadjuvant Systemic Therapy. Interim Analysis

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

Введение. Проведенные исследования показали возможность безопасного уменьшения объема хирургического вмешательства у больных ранним раком молочной железы (РМЖ), однако еще одним возможным направлением в деэскалации локорегионарного лечения таких пациентов является безопасный отказ от облучения надключичных и подмышечных лимфатических узлов III уровня.

Цель. Оценить эффективность и безопасность отказа от облучения надключичных и аксиллярных лимфатических узлов III уровня у больных ранним раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом на неoadъювантную системную терапию (НАСТ).

Материалы и методы. В промежуточный анализ включено 42 пациентки с ранним РМЖ. У всех больных после завершения НАСТ был зарегистрирован полный патоморфологический ответ. Курс дистанционной лучевой терапии была начат через 6–12 недель после хирургического этапа лечения и проводился одновременно с таргетной или гормональной терапией. У 29 пациенток лучевое лечение проводилось в режиме 16 фракций по 2,66 Гр, а у оставшихся 13 больных — 5 фракций по 5,2 Гр. В клинический объем облучения входила оставшаяся ткань молочной железы и подмышечные лимфатические узлы I и II уровней, включая меж- и субпекторальные. Анализ трехлетней безрецидивной выживаемости выполнялся с помощью метода Kaplan — Meier.

Результаты. Медиана наблюдения в промежуточном анализе составила 36 мес. (21; 58). Трехлетние показатели локорегионарного контроля и выживаемость без рецидива в ипсилатеральной над-подключичной области составила 100 %, трехлетняя безрецидивная выживаемость — 97,6 %. Диссеминация опухолевого процесса выявлена в течение второго года наблюдения у одной пациентки с люминальным В-подтипом РМЖ.

Выводы. Выполненный промежуточный анализ указывает на то, что у больных ранним РМЖ при достижении

Introduction. Studies have shown the possibility of safely reducing the extent of surgical intervention for patients with early-stage breast cancer. Another potential approach for de-escalating locoregional therapy in this population is the safe omission of radiotherapy to the supraclavicular and level III axillary lymph nodes.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of omitting radiotherapy to the supraclavicular and level III axillary lymph nodes in patients with early breast cancer who achieve a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant systemic therapy (NAST).

Materials and Methods. The interim analysis included 42 patients with early breast cancer. All patients had a pCR following NAST. A course of external beam radiation therapy commenced 6–12 weeks post-surgery, administered concurrently with targeted or hormonal therapy. Radiation was delivered in 16 fractions of 2.66 Gy (n=29) or 5 fractions of 5.2 Gy (n=13). The clinical target volume comprised the remaining breast tissue and level I/II axillary lymph nodes (including interpectoral and subpectoral nodes). Locoregional recurrence-free survival at 3 years was analyzed using the Kaplan-Meier method.

Results. The median follow-up in the interim analysis was 36 months (range 21–58). The 3-year locoregional control and recurrence-free survival in the ipsilateral supraclavicular area were 100%. The 3-year relapse-free survival (RFS) was 97.6%. One patient with a luminal B subtype experienced dissemination during the second year of follow-up.

Conclusion. This interim analysis suggests that in patients with early breast cancer who achieve pCR after NAST, omis-

полного патоморфологического ответа после завершения НАСТ отказ от облучения надключичных и подмышечных лимфатических узлов III уровня не приводит к снижению показателей трехлетней безрецидивной выживаемости и не увеличивает риск возникновения рецидива РМЖ в над-подключичной области.

Ключевые слова: рак молочной железы; лучевая терапия; полный патоморфологический ответ.

Для цитирования: Акулова И.А., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Криворотко П.В., Крживицкий П.И., Литинский С.С., Емельянов А.С., Горина А.О., Попова Н.С., Хорошавина А.А., Канаев С.В. Возможности деэскалации лучевого лечения больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом на неoadъювантную системную терапию. Промежуточный анализ. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 581-587.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2654>

✉ Контакты: Акулова Ирина Александровна, Akulova_irina91@mail.ru

Введение

Деэскалация локорегионарного лечения у больных ранним раком молочной железы (РМЖ) является важным и динамично развивающимся направлением современной онкологии. Проведенные нами исследования подтвердили, что у больных РМЖ без клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) существует возможность отказа от оперативного вмешательства в объеме классической лимфодиссекции в пользу биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) [1], а также, изучили возможность отказа от БСЛУ в пользу лучевой терапии оставшейся ткани молочной железы, с обязательным включением в облучаемые поля сигнальных ЛУ [2]. Последующие исследования больных ранним РМЖ с клинически пораженными сигнальными ЛУ также показали эффективность и безопасность отказа от лимфодиссекции в пользу облучения зон регионарного лимфооттока [3].

Кроме того, промежуточный анализ проводимого в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проспективного рандомизированного исследования у больных ранним РМЖ с люминальным А гистологическим подтипом опухоли, подтвердил возможность безопасного отказа от облучения надключичных и подмышечных ЛУ III уровня [4]. Еще одним возможным направлением в деэскалации локорегионарной лучевой терапии РМЖ является уменьшение объема или отказ от облучения у пациенток HER2+ и трижды негативным РМЖ с поражением подмышечных ЛУ, продемонстрировавшим полный патоморфологический ответ после завершения программы неoadъювантной системной терапии (НАСТ).

В 2022 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было инициировано проспективное наблюдательное исследование II фазы (одобрение локального этического комитета № 1/352 от 20.12.2021), в котором предполагается изучить

возможность безопасного отказа от облучения надключичных и подмышечных ЛУ III уровня у больных РМЖ с клинической стадией T1-2N1M0 и полным патоморфологическим ответом после завершения неoadъювантного системного лечения. Для решения вопроса о возможности безопасного продолжения исследования нами проведен промежуточный анализ результатов трехлетнего наблюдения у больных, включенных в данный протокол.

Keywords: breast cancer; radiotherapy; complete pathological response

For Citation: Akulova I.A., Novikov S.N., Bryantseva Zh.V., Krivorotko P.V., Kryzhivitsky P.I., Litinsky S.S., Emelianov A.S., Gorina A.O., Popova N.S., Khoroshavina A.A., Kanaev S.V. Feasibility of de-escalated radiotherapy in breast cancer patients with a complete pathological response to neoadjuvant systemic therapy. Interim analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 581-587.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2654>

Материалы и методы

В промежуточный анализ включено 42 больных РМЖ IIA–IIB стадиями, в возрасте от 31 до 70 лет (средний возраст 51 год), получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с января 2021 по декабрь 2023 г. Всем пациенткам по показаниям в зависимости от биологического подтипа опухоли в неoadъювантном режиме проведена полихимиотерапия (ПХТ) с применением антрациклинов и таксанов, в случае экспрессии HER2 рецептора (+++ по результатам иммуногистохимического исследования или ++ и положительной реакцией гибридизации *in situ* по методу FISH) ПХТ дополнялась терапией таргетными препаратами.

Таблица. Распределение пациентов в зависимости от биологического подтипа опухоли

Биологический подтип опухоли	Количество пациентов (%), n = 42
Люминальный А	0
Люминальный В HER2	11 (26,2 %)
Люминальный В HER2+	9 (21,4 %)
HER2+	10(23,8 %)
Трижды негативный	12(23,8 %)

Table. Distribution of patients by tumor biological subtype

Biological subtype of the tumor	Number of patients (%), n=42
Luminal A	0
Luminal B	11 (26.2 %)
Luminal B HER2+	9 (21.4 %)
HER2+	10 (23.8 %)
Triple-negative	12 (23.8 %)

После проведения хирургического этапа лечения в объеме органосохраняющей операции на молочной железе с биопсией сигнальных ЛУ во всех случаях был зарегистрирован полный патоморфологический ответ на системное лечение урT0N0. В адъювантном режиме пациенткам с люминальным подтипом назначалась гормонотерапия с использованием тамоксифена или препаратов из группы ингибиторов ароматазы, а с HER2-положительным подтипом продолжена таргетная терапия.

Курс дистанционной лучевой терапии начинался через 6–12 нед после хирургического этапа лечения и проводился одновременно с таргетной или гормональной терапией. Этап предлучевой топометрической подготовки выполнен на компьютерном томографе «Siemens» с использованием фиксирующих устройств Quest или MammoBord. При левосторонней локализации процесса КТ-топометрия с последующим лучевым лечением проводилась с использованием методики «Deep Inspiration Breath Hold» при задержке дыхания в фазу глубокого вдоха.

Оконтуривание объемов облучения, а также органов риска, выполнены в планирующей системе «Eclipse». В клинический объем облучения включалась оставшаяся ткань молочной железы с анатомическими границами в соответствии с атласом ESTRO [5].

Особенностью нашей работы является исключение над-подключичного поля при проведении лучевой терапии у исследованной группы больных и, исходя из этого, при оконтуривании зон регионарного лимфооттока в клинический объем облучения входили только подмышечные ЛУ I и II уровней, включая меж- и субпекторальные. Анатомические границы: краниальная граница — медиально на 5 мм выше подмышечной вены, латерально — 1 см ниже головки плечевой кости (рис. 1); каудальная граница — до уровня 4–5 ребра с учетом визуально определяемых изменений в зоне биопсии сторожевого ЛУ; медиальная граница — медиальный край малой грудной мышцы; латеральная граница: краниально — линия между большой грудной и дельтовидной мышцами, а каудально — линия между большой грудной и широчайшей мышцей



Рис. 1. Краниальная граница при оконтуривании аксиллярных лимфатических узлов: медиально — на 5 мм выше подмышечной вены, латерально — 1 см ниже головки плечевой кости

Fig. 1. Cranial field border for the delineation of level I/II axillary lymph nodes. The medial border is defined 5 mm above the axillary vein, and the lateral border extends 1 cm below the humeral head

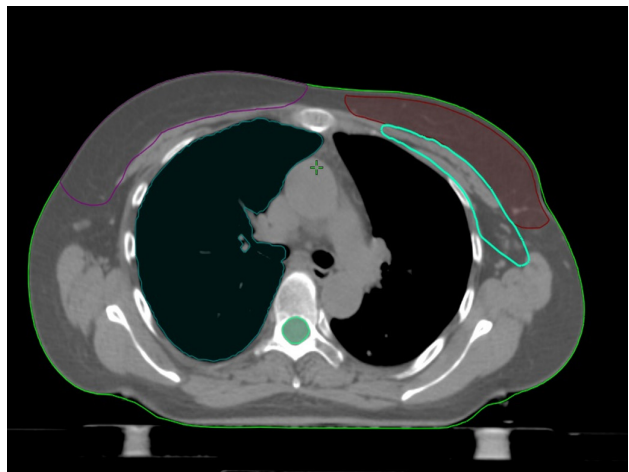


Рис. 2. Заднелатеральная граница при оконтуривании аксиллярных лимфатических узлов: краниально — линии между большой грудной и дельтовидной мышцами, а каудально — линия между большой грудной и широчайшей мышцей спины

Fig. 2. Posterior-lateral field border for axillary lymph node delineation. The cranial border follows the intermuscular groove between the pectoralis major and deltoid muscles. The caudal border follows the intermuscular groove between the pectoralis major and latissimus dorsi muscles

спины (рис. 2). При расчетах дозиметрических планов, как правило, использовались простые встречные поля, так называемые «высокие тангенциальные поля», с краниальной границей ниже головки плечевой кости. Однако при невозможности адекватного покрытия мишени и сохранения допустимых нагрузок на органы риска, применялась моделированная по интенсивности лучевая терапия.

У 69 % пациенток лучевое лечение проводилось в режиме гипофракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2,66 Гр, 16 фракций, а у оставшихся 31 % больных — в режиме ультрагипофракционирования с РОД 5,2 Гр, 5 фракций. Оценка полученных дозиметрических планов выполнялась на основе данных гистограмм доза-объем (DVH — Dose Volume Histogram). При определении толерантных доз использовались рекомендации исследования FAST-Forward для анализа дозиметрических планов в режиме ультрагипофракционирования и рекомендации QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) и ESTRO для анализа планов в режиме умеренного гипофракционирования.

Лучевое лечение осуществлялось на линейных ускорителях TrueBeam или Clinac (Varian), оснащенных многолепестковым коллиматором, с использованием тормозной энергии фотонов 6, 10 и 15 МэВ. Верификация положения пациента проводилась перед каждым сеансом облучения.

Для анализа безрецидивной выживаемости использовались данные динамического наблюдения и инструментальных исследований, а также результаты телефонного опроса включенных в исследование больных, проживающих в других регионах РФ.

Результаты

В контрольном осмотре приняли участие 27 человек (64 %). Оставшиеся 15 человек (36 %), которые проживают в других регионах РФ и не смогли явиться на очный осмотр, были опрошены сотрудниками ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России по телефону.

Из 42 пациенток рак левой молочной железы наблюдался у 43 % женщин, правой — у 57 %. Анализ локального контроля проведен у 100 % женщин, вошедших в исследование, медиана наблюдения составила 36 мес. (21; 58). Трехлетние показатели локорегионарного контроля и выживаемость без рецидива в ипсилатеральной над-подключичной области в обеих группах составила 100 %, трехлетняя безрецидивная выживаемость — 97,6 %. Прогрессирование опухолевого процесса с метастатическим поражением ЛУ средостения, надключичной области и корня легкого, а также канцероматоз плевры наблюдался в течение второго года наблюдения у пациентки с люминальным В подтипом РМЖ.

Обсуждение

Вопрос о деэскалации локорегионарного лечения у больных РМЖ является предметом

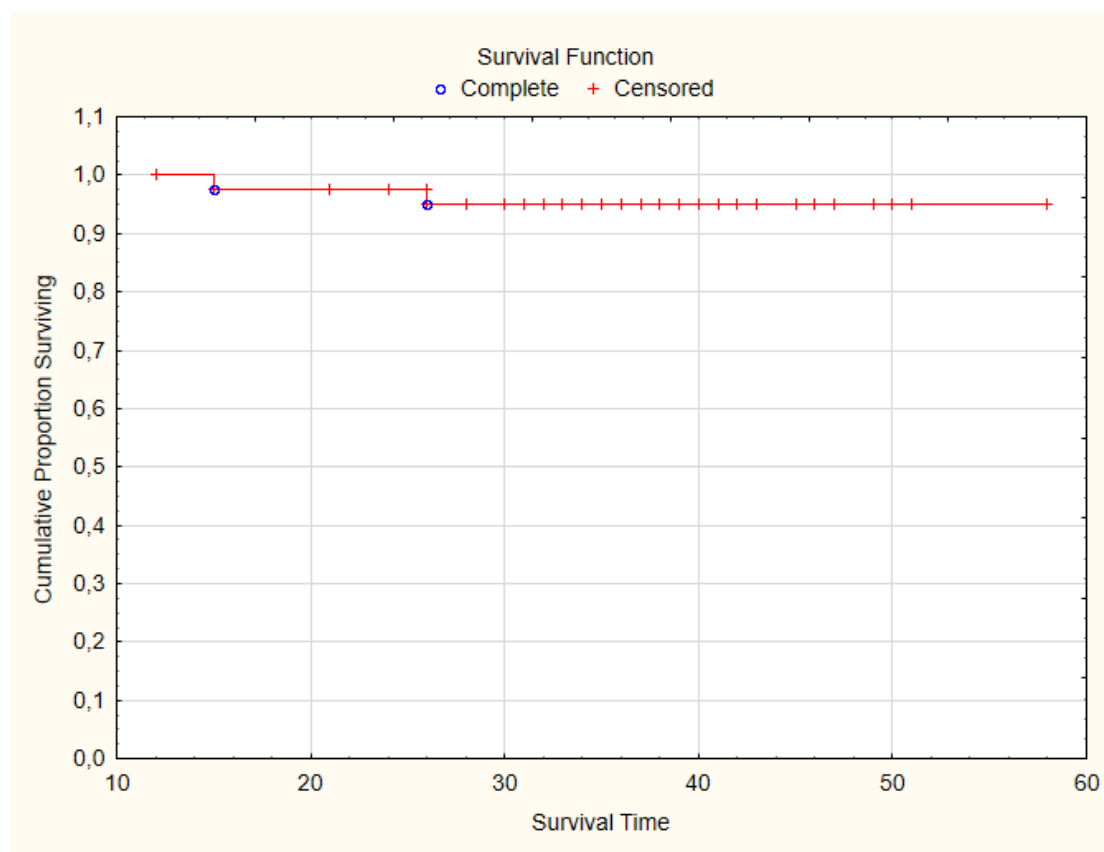


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость у больных, включенных в промежуточный анализ
Fig. 3. Kaplan-Meier curve for locoregional recurrence-free survival in the study cohort

активных исследований и дискуссий, однако взгляды на эту проблему представлены полярными точками зрения. Результаты одного из наиболее крупных и тщательных метаанализов рандомизированных клинических исследований, выполненного международной группой по изучению РМЖ (EBCTG), указывает на достоверное увеличение показателей выживаемости при облучении молочной железы и зон лимфооттока даже у пациенток с минимальным (1–3 ЛУ) объемом поражения регионарных ЛУ [6]. Данные проспективного рандомизированного датского исследования указывают на достоверное увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных РМЖ с метастазами в подмышечные ЛУ при проведении лучевой терапии на все зоны лимфооттока, включая парастернальные ЛУ [7].

С другой стороны, в последние годы появились сообщения о том, что у пациенток с трижды негативным и HER2+ гистологическим подтипом РМЖ с полным патоморфологическим ответом опухоли на проводимую системную терапию возможна элиминация хирургического лечения на фоне проведения стандартной лучевой терапии [8, 9]. Кроме того, современные крупные рандомизированные многоцентровые исследования убедительно свидетельствуют о возможности отказа от регионарной лучевой терапии у пациенток с ограниченным (N1) метастатическим поражением ЛУ после радикальных хирургических вмешательств или у больных, достигших статуса «полный патоморфологический ответ» после завершения НАСТ [10].

Инициированное нами проспективное исследование представляет собой своеобразный компромисс между деэскалацией хирургического и лучевого лечения и является попыткой уменьшения объема облучаемых тканей у больных с единичными (N1) метастазами в подмышечных ЛУ, достигших полного ответа после НАСТ. Выполненный промежуточный анализ показал, что отказ от облучения надключичных и подмышечных ЛУ III уровня не привел к возникновению изолированных регионарных рецидивов и не скомпрометировал показатели безрецидивной выживаемости. Единственный установленный случай рецидива-генерализации, вероятно, связан с биологической агрессивностью опухолевого процесса и ошибочной оценкой «полного ответа» опухоли на проведенное системное лечение.

Представленные результаты соответствуют данным других авторов. В частности, большой ретроспективный анализ двух исследований национальной группы по изучению адъювантной терапии РМЖ (NSABP) при определении предикторов возникновения локорегионарных рецидивов у 3 088 больных, получивших НАСТ и

органосохраняющее лечение, установил минимальный риск возникновения регионарных рецидивов у пациенток с единичными метастазами в ЛУ и полным патоморфологическим ответом на проведенную НАСТ [11]. В более позднем проспективном рандомизированном исследовании SENOMAC (NSABP B-51/RTOG 1304) было показано, что у 1 556 пациенток с единичными метастазами в подмышечных ЛУ (N1) при достижении полного ответа после завершения НАСТ отказ от проведения послеоперационной лучевой терапии не приводит к снижению показателей общей и безрецидивной выживаемости и не ассоциируется с ухудшением локо-регионарного контроля [12].

В настоящее время завершаются еще три больших проспективных сравнительных исследования: AO 11202 — в Соединенных Штатах Америки, ADARNAT — в Австралии и Новой Зеландии и TAXIS — в Европе, результаты которых, в конечном итоге, позволят дать ответ на вопрос о безопасности деэскалации локорегионарного лечения у больных с ограниченным поражением подмышечных ЛУ.

Заключение

Выполненный промежуточный анализ указывает на то, что у больных РМЖ при поражении 1–3 подмышечных ЛУ при достижении полного патоморфологического ответа после завершения неoadъювантной системной терапии отказ от облучения надключичных и подмышечных ЛУ III уровня в первые три года наблюдения не приводит к снижению показателей безрецидивной выживаемости и не увеличивает риск возникновения рецидива РМЖ в над-подключичной области. Таким образом, проведение представленного проспективного исследования может быть продолжено.

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.

Financing

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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 1/352 от 20.12.2021. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 1/352, dated December 20, 2021). 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;

Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи;

Брянцева Ж.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных; Криворотко П.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;

Крживицкий П.И. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование статьи;

Литинский С.С. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа.

Емельянов А.С., Горина А.О. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных;

Попова Н.С., Хорошавина А.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных;

Канаев С. В. — 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

Akulova I.A.: study conception and design, literature review, data acquisition, data analysis, statistical processing, and manuscript drafting.

Novikov S.N.: study conception and design, data analysis, manuscript drafting, and article editing.

Bryantseva Zh.V.: data collection, data analysis, and statistical processing.

Krivorotko P.V.: study conception and design, data acquisition, data analysis, and article editing.

Krzhivitskii P.I.: study conception and design, data acquisition, and article editing.

Litinskiy S.S.: study conception and design, and data acquisition.

Emelyanov A.S., Gorina A.O.: data analysis and statistical processing.

Popova N.S., Khoroshavina A.A.: data acquisition, data analysis, and statistical processing.

Kanaev S.V.: scientific editing of the manuscript.

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. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Новиков С.Н., et al. Оценка безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов с cN0 при раке молочной железы. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 516-525.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525>. [Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Novikov S.N., et al. Safety evaluation of sentinel lymph node biopsy in patients with clinically node-negative breast cancer. Experience of N.N. Petrov NMRC of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 516-525.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525> (In Rus)].
2. Криворотко П.В., Амиров Н.С., Артемьева А.С., et al. Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной системной терапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 330-339.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339>. [Krivorotko P.V., Amirov N.S., Artemyeva A.S., et al. Treatment outcomes evaluation in breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant systemic therapy depending on different types of local treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 330-339.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339> (In Rus)].
3. Табагуа Т.Т., Криворотко П.В., Амиров Н.С., et al. 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): OF-2315.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2315>. [Tabagua T.T., Krivorotko P.V., Amirov N.S., et al. 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: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2315> (In Rus)].
4. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., et al. Промежуточные результаты исследования деэскалации адъювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы с поражением от одного до трех подмышечных лимфатических узлов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 109-116.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-109-116>. [Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Novikov S.N., et al. Interim results of the de-escalation of adjuvant radiotherapy in patients with early breast cancer involving one to three axillary lymph nodes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 109-116.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-109-116> (In Rus)].
5. Offersen B.V., Boersma L.J., Kirkove C., et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015; 114(1): 3-10.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.030>.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14324 women in 16 trials. *Lancet*. 2023; 402(10416): 1991-2003.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01082-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01082-6).
7. Thorsen L.B.J., Overgaard J., Matthiessen L.W., et al. Internal mammary node irradiation in patients with node-positive early breast cancer: Fifteen-year results from the danish breast cancer group internal mammary node study. *J Clin Oncol*. 2022; 40(36): 4198-4206.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00044>.

8. Kuerer H.M., Valero V., Smith B.D., et al. Selective Elimination of Breast Surgery for Invasive Breast Cancer: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2025; 11(5): 529-534.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.0207>.
9. Krivorotko P., Amirov N., Mortada V., et al. De-escalation of breast cancer surgery using vacuum-assisted biopsy (VAB): Interim results. *J Clin Oncol.* 2024; 42: e12590-e12590.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e12590.
10. Kunkler I.H., Russell N.S., Anderson N., et al. Ten-year survival after postmastectomy chest-wall irradiation in breast cancer. *N Engl J Med.* 2025; 393(18): 1771-1783.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412225>.
11. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012; 30(32): 3960-3966.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.8369>.
12. Mamounas E.P., Bando H., White J.R., et al. Omitting regional nodal irradiation after response to neoadjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2025; 392(21): 2113-2124.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2414859>.

Поступила в редакцию / Received / 10.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

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>.
 Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.
 Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.
 Павел Иванович Крживицкий / Pavel I. Krzhivitskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.
 Сергей Сергеевич Литинский / Sergey S. Litinskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0837-2076>.
 Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.
 Арина Олеговна Горина / Arina O. Gorina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9921-9642>.
 Надежда Сергеевна Попова / Nadezhda S. Popova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3130-3624>.
 Алина Алексеевна Хорошавина / Alina A. Khoroshavina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7920>.
 Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.





© П.И. Крживицкий, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, В.В. Данилов,
 П.В. Криворотко, Ж.В. Брынцева, Н.С. Попова, А.А. Хорошавина, А.С. Артемьева

Повышение точности биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии распространенного рака молочной железы*

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

© Pavel I. Krzhivitskiy, Sergey N. Novikov, Sergey V. Kanaev,
 Vsevolod V. Danilov, Petr V. Krivorotko, Zhanna V. Bryantseva, Nadezhda S. Popova,
 Alina A. Khoroshavina, Anna S. Artemyeva

Improving the Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer**

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

Цель. Оценить возможности применения технологии ОФЭКТ-КТ для повышения информативности биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) у больных раком молочной железы (РМЖ) после неoadъювантной системной терапии (НПХТ).

Материалы и методы. Обследовано 24 больных РМЖ cT1-T3N1, достигших стадии ycT0-1, ycN0 после НПХТ. Для определения локализации метастатических ЛУ в подмышечной области всем больным выполнено ОФЭКТ-КТ с туморотропным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ) («Технетрил»). Исследование проводили по стандартной методике через 20 мин после в/в введения 500 МБк ^{99m}Tc -МИБИ. После завершения НПХТ у больных с полным клиническим ответом в лимфатических узлах (ЛУ) (ycN0) выполнялось повторное ОФЭКТ-КТ исследование с коллоидным РФП, меченным ^{99m}Tc («Сентискан»). ОФЭКТ-КТ СЛУ выполняли по стандартной методике после введения 0,1–0,2 мл 100–150 МБк ^{99m}Tc -«Сентискана» в ложе опухоли и субареоларно. На ОФЭКТ-КТ определяли топографию и количество СЛУ. По данным ОФЭКТ-КТ исследований, проводили анализ совпадения/несовпадения локализации СЛУ после НПХТ (ОФЭКТ-КТ ^{99m}Tc -коллоид) и метастатического ЛУ перед НПХТ (ОФЭКТ-КТ ^{99m}Tc МИБИ). Статус аксиллярного лимфоколлектора верифицировали морфологически по данным таргетной аксиллярной диссекции с оценкой патоморфологического ответа в удаленных ЛУ — категории ypN0/ypN+.

Результаты. При ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -МИБИ у всех обследованных больных определялось от одного до трех метастатических ЛУ. После завершения НПХТ у всех пациентов диагностирован полный клинический регресс метастазов в ЛУ — ycN0. При ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -«Сентисканом» после завершения НПХТ у всех больных (100 %) визуализированы СЛУ. При сравнительном анализе топографии метастатических (ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc МИБИ) и СЛУ (ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -«Сентисканом») в 29 % (7/24) случаев выявлено расхождение топографии СЛУ после НПХТ и метастатических ЛУ, визуализированных перед

Aim. To evaluate the potential of SPECT-CT imaging for improving the diagnostic yield of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer (BC) patients following neoadjuvant systemic therapy (NAST).

Materials and Methods. The study included 24 patients with cT1–T3N1 BC who achieved a clinical complete response (ycT0-1, ycN0) after NAST. Prior to NAST, all patients underwent SPECT-CT with the tumor-seeking radiopharmaceutical (RP) ^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI, “Technetrit”) to localize metastatic axillary lymph nodes (LNs). The study was performed according to the standard protocol 20 minutes after intravenous administration of 500 MBq of ^{99m}Tc -MIBI. After NAST, patients with a complete clinical response in the lymph nodes (ycN0) underwent repeat SPECT-CT with ^{99m}Tc -labeled colloids (“Sentiscan”) for SLN mapping. SPECT-CT of SLNs was performed according to the standard protocol following the injection of 0.1–0.2 mL (100–150 MBq) of ^{99m}Tc -Sentiscan into the tumor bed and subareolarly. The topography and number of SLNs were determined on SPECT-CT. Based on the SPECT-CT data, we analyzed the concordance/discordance between the localization of SLNs after NAST (SPECT-CT with ^{99m}Tc -colloid) and the metastatic LNs before NAST (SPECT-CT with ^{99m}Tc -MIBI). Axillary lymph node status was verified histologically via targeted axillary dissection, with assessment of pathologic treatment response (ypN0/ypN+).

Results. SPECT-CT with ^{99m}Tc -MIBI identified 1–3 metastatic LNs in all patients. After NAST, all patients achieved clinical complete nodal response (ycN0). SLNs were visualized on post-NAST SPECT-CT with ^{99m}Tc -colloids in 100 % patients. Comparative topographic analysis revealed discordance between the location of post-NAST SLNs and pre-NAST metastatic LNs in 29 % (7/24) of cases. Concordance was observed in the remaining 71 % (17/24) of cases, suggesting that SLN removal and morphological analysis in this subgroup would more accurately reflect true axillary LN status after NAST.

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article includes an online supplement with additional materials.

НПХТ. В оставшихся 71 % (17/24) случаев обнаружено совпадение топографии СЛУ и метастатических ЛУ. В последних случаях можно предположить, что удаление и морфологический анализ СЛУ будет более точно отражать статус подмышечных ЛУ после НПХТ.

Выводы. Применение ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc МИБИ («Технетрил») до НПХТ и коллоидными РФП («Сентискан») после НПХТ позволяет установить группу больных РМЖ, выполнение в которой биопсии СЛУ с целью рестадирования подмышечного лимфоколлектора будет наиболее информативно.

Ключевые слова: биопсия сигнальных лимфатических узлов; неoadъювантная химиотерапия; рак молочной железы; ОФЭКТ-КТ

Для цитирования: Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Данилов В.В., Криворотко П.В., Брянцева Ж.В., Попова Н.С., Хорошавина А.А., Артемьева А.С. Повышение точности биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии распространенного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 588-595.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2673

✉ Контакты: Крживицкий Павел Иванович, krzh@mail.ru

Введение

Важность оценки статуса подмышечного лимфоколлектора после неoadъювантной системной терапии (НПХТ) у больных с первичным метастатическим поражением лимфатических узлов раком молочной железы (РМЖ) (сT1-T3N+) продиктована необходимостью решения важной задачи клинической онкомамологии — выбору тактики лечения РМЖ в адъювантном периоде [1, 2]. Точная оценка ответа первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов (ЛУ) после НПХТ остается не только одним из важнейших факторов прогноза у больных с местнораспространенным РМЖ, но и оказывает существенное влияние на планирование последующего лекарственного и лучевого лечения [3, 4]. Известно, что выполнение стандартной аксиллярной лимфодиссекции является золотым стандартом хирургического стадирования подмышечной области у больных РМЖ после НПХТ. Вместе с тем современные схемы НПХТ позволяют достичь полного патоморфологического регресса метастазов в подмышечных ЛУ почти у половины больных (40–50 %) с местнораспространенным РМЖ. При этом у больных с HER2+ и трижды негативным (TN) молекулярно-биологическими подтипами эти показатели еще выше и достигают 65–75 %. В этих случаях применение стандартной аксиллярной лимфодиссекции явно избыточно и может быть заменено на менее инвазивные вмешательства — таргетную биопсию ЛУ и/или таргетную аксиллярную лимфодиссекцию. Эти информативные методы в силу различных причин не всегда доступны, а применение для рестадирования аксиллярных ЛУ стандартной процедуры биопсии сигнальных ЛУ (БСЛУ) у этих больных сопряжено с

Conclusion. The use of SPECT-CT with ^{99m}Tc -MIBI before NAST and with ^{99m}Tc -colloids after NAST enables identification of a subgroup of BC patients in whom SLNB for axillary restaging would be most informative.

Keywords: sentinel lymph node biopsy (SLNB); neoadjuvant chemotherapy; breast cancer; SPECT-CT

For Citation: Pavel I. Krzhivitskiy, Sergey N. Novikov, Sergey V. Kanaev, Vsevolod V. Danilov, Petr V. Krivorotko, Zhanna V. Bryantseva, Nadezhda S. Popova, Alina A. Khoroshavina, Anna S. Artemyeva. Improving the accuracy of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 588-595.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2673

рисками получения неправильной информации о степени регресса [5, 6]. Таким образом, поиск новых способов менее инвазивной оценки статуса лимфоколлектора в этой категории больных имеет существенное клиническое значение. Преимущества использования гибридной технологии ОФЭКТ-КТ для визуализации как метастатических, так и СЛУ у больных локализованным РМЖ хорошо известны и подробно освещены в зарубежной и отечественной литературе [7, 8]. Также представляется актуальным и вопрос изучения возможностей ОФЭКТ-КТ при проведении БСЛУ у больных РМЖ после НПХТ.

Материалы и методы

В работе проведен ретроспективный анализ данных 24 больных местнораспространенным РМЖ сT1-T3N1, диагностированным в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2023 по 2025 гг. и достигших стадии ycT0-1, ycN0 после 4–6 мес. НПХТ. Все пациенты прошли обследование и находились на лечении в стационаре центра. Средний возраст составил $47,8 \pm 7,9$ года (от 32 до 70 лет). Диагноз РМЖ был верифицирован на основании иммуногистохимического исследования биопсийного материала. Распределение больных РМЖ по молекулярно-биологическим характеристикам опухоли было следующим: HER2+ (n = 4) и TN (n = 8), Люминальный В HER2+ (n = 3) и Люминальный В HER2- (n = 9). Краткая характеристика больных представлена в табл. 1 (см. приложение онлайн).

Метастатическое поражение ЛУ было диагностировано с помощью клинико-инструментальных методов исследования и подтверждено гистологически после трепан-биопсии под УЗИ-контролем. Для определения количества

и локализации метастатических ЛУ в подмышечной области у всех пациентов перед проведением НПХТ было выполнено ОФЭКТ-КТ исследование с туморотропным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила (МИБИ) («Технетрил»). ОФЭКТ-КТ выполняли по описанной ранее методике через 20 мин после внутривенного введения 500 МБк ^{99m}Tc -МИБИ, приготовленного согласно инструкции производителя [9].

Радиофармпрепарат вводили в локтевую вену контралатеральной локализации опухоли стороны.

ОФЭКТ-КТ выполняли на гибридном томографе фирмы Siemens «Symbia Intevo Bold» с использованием низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения (LEHR). Верхняя граница поля сканирования располагалась на уровне верхней трети шеи, нижняя — на 1–2 см ниже купола диафрагмы. На первом этапе выполняли ОФЭКТ, при которой использовали следующие параметры: матрица — 128×128 , шаг сканирования — 3 градуса, время экспозиции кадра — 15 сек, угол ротации для каждого детектора — 180 градусов. После завершения ОФЭКТ проводили спиральную КТ: напряжение трубки — 100–110 Кв, сила тока — 100 mAs, время оборота трубки — 0,5 сек, время сканирования — 10–15 сек, толщина среза — 3 мм с реконструкцией 1 мм, шаг стола — 1,5 мм.

Обработку полученных данных осуществляли на рабочей станции «Syngo» фирмы Siemens: для сцинтиграфических данных применяли итеративный метод реконструкции («iterations» — 8, «subsets» — 16), с обязательной коррекцией ослабления. КТ изображения подмышечных ЛУ получали с использованием фильтров В 30–60 и анализировали в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ сканирования с РФП ^{99m}Tc -МИБИ составляло 20–25 мин. Полученные данные оценивали рентгенолог и радиолог с многолетним опытом работы.

К признакам метастатического поражения ЛУ на ОФЭКТ-КТ относили: гиперфиксацию РФП, увеличение размеров (> 10 мм по короткой оси), солидную структуру или локальное утолщение кортикального слоя (> 4 мм). В исследование включали больных РМЖ стадии N1. Все пациенты с более распространенным поражением регионарного лимфоколлектора — стадии N2 и N3 из нашего исследования были исключены.

Неoadъювантное лечение при HER2+ и люминального В HER2+ РМЖ было выполнено по схеме ТСНР, при TN РМЖ — по схеме, включающей паклитаксел + карбоплатин, при люминальном В HER2- — по схеме АС.

Через 4–6 мес. после НПХТ у всех больных с полным клиническим ответом в ЛУ по данным УЗИ (усN0) выполнялось второе ОФЭКТ-

КТ исследование с лимфотропным коллоидным РФП (торговое название «Сентискан»). Больные с неполным ответом в ЛУ по данным УЗИ — стадия усN+ были исключены из исследования. ОФЭКТ-КТ визуализацию СЛУ выполняли через 60 мин после введения коллоидного РФП « ^{99m}Tc -Сентискан» с размерами частиц около 50 нм в проекцию ложа опухоли. Препарат готовили согласно инструкции производителя, вводимый объем составлял 0,1–0,2 мл с активностью от 100 до 150 МБк [10].

При отсутствии визуализации СЛУ на ОФЭКТ-КТ сканах через 60 мин после первой инъекции осуществляли еще одно введение РФП субареолярно с повторным ОФЭКТ-КТ сканированием. Для усиления и ускорения тока лимфы рекомендовали пациентам выполнять массаж молочной железы в течение 10–15 мин после инъекций. Радионуклидную визуализацию СЛУ проводили на аппарате ОФЭКТ-КТ фирмы Siemens «Symbia Intevo Bold» с использованием низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения (LEHR). Технические параметры и положение больной при сканировании — лежа на спине руки за головой, было аналогичным первому ОФЭКТ-КТ сканированию с РФП ^{99m}Tc -МИБИ.

На ОФЭКТ-КТ сканах с коллоидным РФП « ^{99m}Tc -Сентискан» определяли частоту визуализации и количество выявленных СЛУ. При этом все подмышечные и парастернальные ЛУ с накоплением коллоидного РФП считали сигнальными, а над-подключичные — ЛУ второго порядка.

На основе полученных ОФЭКТ-КТ данных проводили анализ совпадения или несовпадения локализации выявленных сигнального ЛУ после НПХТ (ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -коллоидным РФП) и метастатического ЛУ перед НПХТ (ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -МИБИ).

Статус аксиллярного лимфоколлектора верифицировали морфологически по данным таргетной аксиллярной диссекции с оценкой лечебного патоморфологического ответа в удаленных ЛУ — категории ypN0/ypN+.

Результаты

В нашем исследовании при ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -МИБИ у всех больных исследованной группы определено от 1 до 3 метастатических ЛУ — стадия N1. Размеры выявленных метастатических ЛУ варьировали от 6 до 20 мм, в среднем составили $14 \pm 3,6$ мм. Через 4–6 мес. после проведения НПХТ, по данным УЗИ-исследования подмышечной области и КТ, у всех больных имел место полный регресс метастазов в ЛУ — усN0.

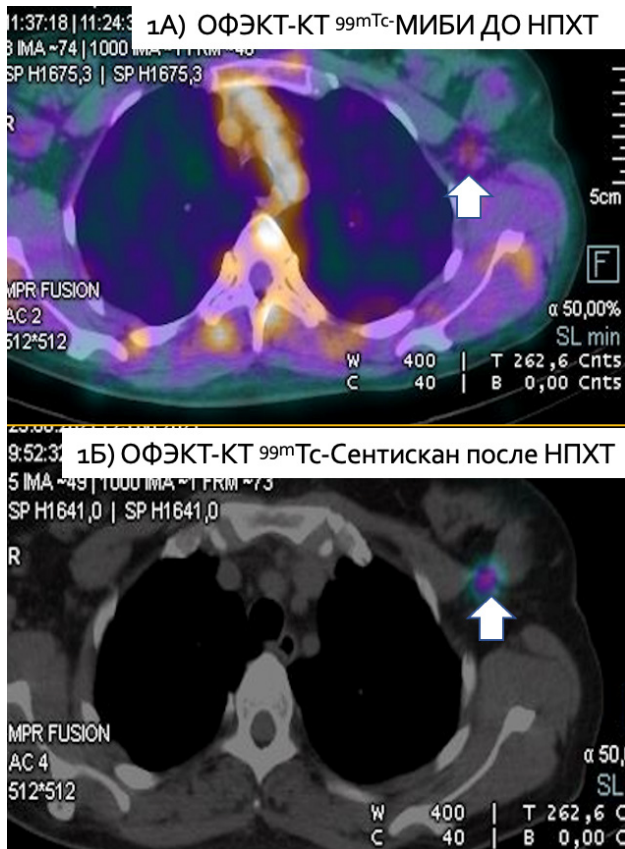


Рис. 1. А, Б, В. Расхождение локализации сигнального (после НПХТ) и метастатического (перед НПХТ) лимфатических узлов. А — фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы больной местнораспространенным РМЖ cT2N1 с РФП ^{99m}Tc -МИБИ перед НПХТ. Два солидных метастатических ЛУ — центральная подгруппа подмышечной группы (стрелка). Б — фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы той же больной с РФП ^{99m}Tc -Сентискан РФП через 6 мес. после начала НПХТ. Полный регресс метастазов в ЛУ. Хорошо виден СЛУ — пекторальная подгруппа подмышечной группы (стрелка). В — фрагмент микропрепарата СЛУ. Окраска гематоксилин-эозин — $\times 40$. Резидуальные опухолевые клетки РМЖ после НПХТ (стрелка). Стадия ypN+

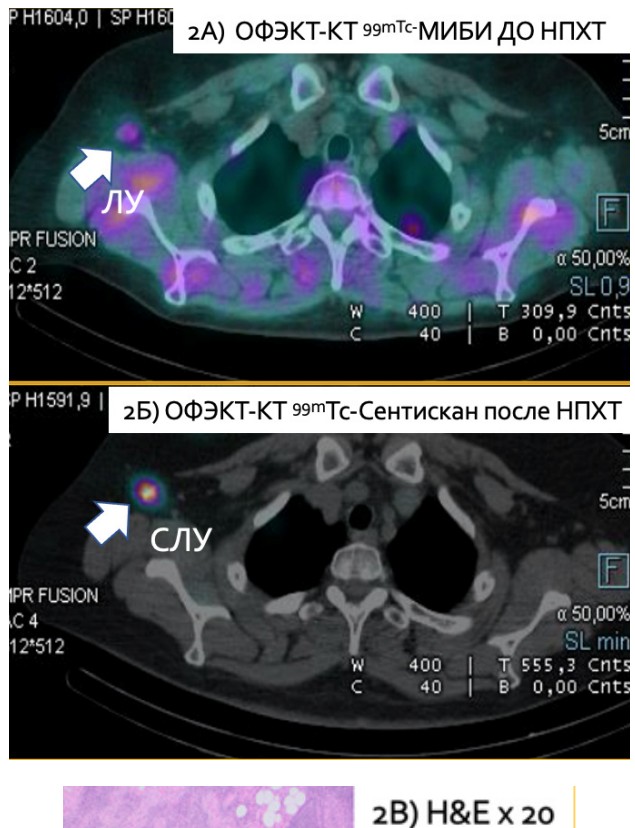


Рис. 2. А, Б, В. Совпадение локализации сигнального (после НПХТ) и метастатического (перед НПХТ) лимфатических узлов. А — фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы больной местнораспространенным РМЖ cT2N1 с РФП ^{99m}Tc -МИБИ перед НПХТ. Хорошо виден солидный метастатический ЛУ — латеральная подгруппа подмышечной группы (стрелка). Б — фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы той же больной с РФП ^{99m}Tc -Сентискан РФП через 6 мес. после начала НПХТ. Полный регресс метастазов в ЛУ. Хорошо виден СЛУ — латеральная подгруппа подмышечной группы (стрелка). В — фрагмент микропрепарата СЛУ. Окраска гематоксилин-эозин — $\times 20$. Данных о наличии резидуальной опухоли в ЛУ после НПХТ не получено. Стадия ypN0

Fig. 2. A, B, V. Concordant localization of the sentinel (after NAST) and the metastatic (before NAST) lymph nodes. (A) — SPECT-CT image of a patient with locally advanced BC cT2N1 with RP ^{99m}Tc -MIBI before NAST. A solid metastatic lymph node (LN) of the lateral subgroup of the axillary group (arrow) is clearly visualized. (B) — SPECT-CT scan of the same patient with RP ^{99m}Tc -Sentiscan six months after initiating NAST, showing complete regression LN metastases. The sentinel lymph node (SLN) is clearly visualized in the same lateral subgroup of the axillary group (arrow). (B) — Histological section of the SLN (hematoxylin-eosin stain, $\times 20$ magnification), revealing no evidence of residual tumor cells after NAST, corresponding to ypN0 stage

При ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -коллоидным РФП сигнальные ЛУ были визуализированы на томограммах у всех больных — частота детекции СЛУ составила 100 %. Однако у восьми из 24 больных потребовалось повторное субареолярное введение РФП. Среднее число выявленных СЛУ на ОФЭКТ-КТ было $1,75 \pm 0,85$ (мин. — 1, макс. — 5). У большинства (18/24; 75 %) больных визуализировано от одного до двух СЛУ. При этом у всех больных они локализовались в подмышечной области, и лишь у одной больной выявлены в подмышечной и парастернальной зонах. В 14 случаях был выявлен один СЛУ, в четырех случаях — два, в шести случаях — три и более СЛУ.

При анализе полученных ОФЭКТ-КТ у 7 из 24 (29 %) больных выявлено расхождение или несовпадение топографии СЛУ после НПХТ и метастатических ЛУ, визуализированных перед НПХТ (рис. 1, А–В).

В 17 из 24 случаев (71 %) СЛУ и метастатические ЛУ совпадали по локализации (рис. 2, А–В). В этих случаях логично предположить, что удаление и морфологический анализ СЛУ будет наиболее точно отражать статус подмышечных ЛУ после НПХТ, по сравнению с теми больными, у которых выявлено несовпадение локализаций (рис. 2, А–В). При увеличении количества детектируемых СЛУ на ОФЭКТ-КТ томограммах частота совпадений их локализации с метастатическими ЛУ закономерно повышалась. Так, среди больных с одним СЛУ совпадений по локализации было восемь из 14, при двух СЛУ — 3/4, при трех и более СЛУ — шесть из шести. При несовпадении топографии СЛУ и метастатического ЛУ у больных, в подавляющем большинстве случаев (6/7), определялся один СЛУ и лишь в одном случае — два СЛУ.

Гистологический анализ удаленных аксиллярных ЛУ после проведения таргетной аксиллярной диссекции (ТАД) с использованием микрозерен 125 йода для метки пораженного ЛУ перед НПХТ (процедура MARI) показал, что полный патоморфологический регресс опухоли (ypN0) был достигнут у 83 % пациентов (20/24). У остальных четырех из 24 больных (16,7 %), несмотря на клиническую картину полного ответа (ycN0), в ЛУ сохранились жизнеспособные опухолевые клетки — установлена стадия ypN+. При этом у двух больных ypN+ имело место как несовпадение (два случая), так и совпадение (два случая) локализаций СЛУ после НПХТ и метастатических ЛУ перед НПХТ (табл. 2, см. приложение онлайн). При сопоставлении молекулярно-биологических подтипов опухоли и статуса подмышечных узлов после НПХТ оказалось, что стадия ypN+ выявлена почти у половины (4/9) больных с люминальным В HER2- подтипом РМЖ.

Обсуждение

Статус подмышечных ЛУ после НПХТ существенно влияет на тактику лечения и по-прежнему остается важным фактором прогноза у больных с местнораспространенным РМЖ [4, 11]. Золотым стандартом оценки лимфоколлектора после НПХТ остается гистологическое исследование ЛУ, удаленных при стандартной подмышечной лимфаденэктомии. Вместе с тем применение для рестадирования аксиллярной диссекции I и II уровня, сопряженной с высокой частотой развития лимфедемы (13 %), не всегда оправданно. Например, у больных стадии cN1 с полным патоморфологическим ответом после проведенного лекарственного лечения стандартная лимфаденэктомия может быть безопасно заменена на менее инвазивные вмешательства [12, 13, 14]. Например, исследование М.А. Piltin, T.L. Hoskin и соавт. (2020) в клинике Mayo показало, что частота рецидивов в подмышечной зоне после НПХТ при двухлетнем наблюдении среди 602 больных РМЖ стадии cT1-T3 cN1-N3 при БСЛУ составила 0,9 %, АД — 3,6 % [15]. Следует отметить, что большинство включенных в исследование больных имело стадию cN1 (89,9 % случаев). Кроме этого, лучевая терапия в адьювантном режиме проведена почти у 78,4 % пациентов. К факторам, предрасполагающим к выполнению БСЛУ, авторы отнесли стадию РМЖ cT1-2N1, наличие HER2+ рецепторов, а также полный или частичный регресс опухоли по данным инструментальных исследований.

Известно, что у больных локализованным РМЖ менее инвазивной альтернативой подмышечной лимфаденэктомии является процедура БСЛУ, которая доказала свою эффективность. Однако применение этой технологии для рестадирования лимфоколлектора у больных после НПХТ не всегда безопасно из-за низкой частоты детекции СЛУ (≤ 85 %) и высокой частоты ложноотрицательных результатов (> 10 %) [16]. Несколько крупных зарубежных многоцентровых исследований (ACOSOG Z1071, SENTINA) показали, что частота детекции при использовании радиоколлоидов находится, в среднем, на уровне 80 % и может быть увеличена при дополнительном применении красителя (Blue Dye) до 92,7 % и выше. При этом частота ложноотрицательных (ЛО) заключений находится в обратной зависимости от количества удаленных хирургом СЛУ [17, 18]. Так, по данным ACOSOG Z1071, SENTINA, при удалении одного СЛУ частота ЛО результатов БСЛУ составила 31,5 и 24,3 %, двух СЛУ — 21,1 и 18,5 %, трех и более — 9,1 и 7,3 % соответственно. Отечественное исследование, проведенное А.С. Емельяновым и соавт. в 2022 г., подтвердило, что при удалении одного

или двух СЛУ, маркированных радиоколлоидом, частота ЛО заключений безопасна и составляет 20 %, в то время как при удалении трех СЛУ этот показатель находится в пределах допустимых значений — 4,7 %. В целом частота детекции СЛУ после НПХТ составила 91 %, однако из 212 больных стадии cT1-3N1 выявить три и более СЛУ после проведенного лечения удалось лишь у 49 % больных. Таким образом, использование только радиоколлоидов для маркировки СЛУ после НПХТ в половине всех случаев оказывается недостаточно из-за высокого (20 %) показателя ЛО результатов. Так, известно, что основным элементом безопасного проведения БСЛУ является обеспечение высокого процента визуализации СЛУ (более 85 %) и низкий процент ЛО результатов (менее 5 %) [19]. Для достижения этих показателей у больных РМЖ после НПХТ предложены модификации методики БСЛУ с использованием различных по размеру радиоколлоидных препаратов либо комбинированного использования радиоколлоидов и красителей (Blue Dye/ICG). Кроме этого, предложены технологии таргетной/маркерной биопсии ЛУ или таргетной аксиллярной диссекции [20, 21]. Все существующие технологии оценки регионарного лимфоколлектора представлены в табл. 3 (см. приложение онлайн).

Таргетная аксиллярная диссекция представляет собой сочетание таргетной биопсии маркированного перед НПХТ ЛУ и стандартной БСЛУ. В качестве маркеров наибольшее распространение получило применение микрозерен ¹²⁵йода, которые имплантируются в пораженные ЛУ под контролем УЗИ. Благодаря длинному периоду полураспада изотопа ¹²⁵йода (59 дней), маркированные зерном ЛУ могут быть найдены хирургом в операционной с помощью адаптированного для низкой энергии 30 КэВ гамма-щупа («RadPointer», «Радикал») через 4–6 мес. после установки. Безопасность применения описанных выше менее инвазивных методов рестадирования ЛУ у больных после НПХТ была доказана в ряде международных исследований. Так, в крупном многоцентровом ретроспективном когортном исследовании (n = 1 144), была продемонстрирована безопасность выполнения БСЛУ и ТАД у больных РМЖ стадии T1-T4N1, достигших полного ответа на проведенное лечение — урN0. Частота локальных рецидивов у больных при трехлетнем наблюдении составила 0,8 % при БСЛУ и 0,5 % при ТАД, при пятилетнем наблюдении эти показатели не превысили 1 %. Вместе с тем при выполнении БСЛУ в основном была использована двойная маркировка СЛУ (радиоколлоиды и краситель). При проведении БСЛУ удалялось четыре маркированных ЛУ, а при выполнении ТАД — три ЛУ, что гаранти-

ровало получение низких (4–6 %) показателей ЛО результатов [22].

Несомненно, применение метода таргетной биопсии с установкой микрозерен ¹²⁵йода (процедура MARI) в пораженные ЛУ позволяет более уверенно и корректно рестадировать опухоль после НПХТ. Однако применение микрозерен ¹²⁵йода в медицинских учреждениях, несмотря на низкие и безопасные активности (0,4–0,6 МКи), иногда сопряжено с трудностями лицензирования и организации работы отделения изотопных методов исследования. Эффективность и безопасность применения более широко распространенного в нашей стране метода БСЛУ у больных местнораспространенным РМЖ после НПХТ существенно зависит от количества выявленных и удаленных хирургом (для последующего гистологического исследования) маркированных ЛУ. Логично предположить, что это связано с низкой точностью маркировки ЛУ. Так, чем ниже точность, тем большее количество ЛУ нужно удалить и исследовать для нивелирования ошибочного заключения. В нашей группе больных визуализация СЛУ с использованием мелких коллоидных РФП («Сентискан») была достигнута во всех случаях. В то же время у 30 % (8/24) больных после введения РФП в область ложа опухоли СЛУ на ОФЭКТ-КТ томограммах выявлены не были, что потребовало проведения повторной инъекции радиоколлоидов в субареоллярную зону. Количество выявленных СЛУ у больных также не было оптимальным, однако технология ОФЭКТ-КТ позволила нам выявить группу пациентов с одинаковой локализацией СЛУ после НПХТ и метастатического ЛУ перед НПХТ. В этих наблюдениях — 71 % случаев, удаленный СЛУ более точно отражает статус ЛУ после проведенного лекарственного лечения. В остальной трети наблюдений (29 %) СЛУ у больных не совпадали с локализацией метастатических ЛУ перед НПХТ, поэтому вопрос о точности и эффективности рестадирования здесь далеко не очевиден и требует дальнейших исследований. Так, при отсутствии возможности выполнить ТАД и расхождении на ОФЭКТ-КТ топографии СЛУ после НПХТ и метастатического ЛУ перед НПХТ, наиболее безопасной методикой для рестадирования у больных может являться ограниченная аксиллярная лимфодиссекция.

Несомненным преимуществом использования ОФЭКТ-КТ является возможность точной анатомической локализации выявленных метастатических и СЛУ. Полученная информация о топографии является важным этапом при планировании хирургического вмешательства на подмышечных ЛУ у больных после НПХТ при условии отсутствия доступных технологии маркировки ЛУ в

неoadъювантном периоде. В будущем эта информация также может иметь значение для планирования послеоперационной лучевой терапии.

Заключение

На основе полученных данных можно говорить о том, что использование технологии ОФЭКТ-КТ позволяет выделить группу больных местнораспространенным РМЖ, в которой выполнение биопсии СЛУ после НПХТ для рестадирования подмышечного лимфоколлектора будет наиболее информативно. Для оценки показателей информативности предложенного подхода нами запланировано проведение второго этапа исследования на большем количестве пациентов с морфологическим анализом удаленных сигнальных и несигнальных лимфатических узлов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА в редакции 2013. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). Written informed consent for the publication of clinical data was obtained from all participants.

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: study conception and design, data acquisition and analysis, manuscript drafting and critical revision, and final approval of the submitted version for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Емельянов А.С., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., et al. Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных раком молочной железы категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неoadъювантной терапии. *Вопросы онкологии*. 2022; 68(3): 322-332.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332. [Emelyanov A.S., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(3): 322-332.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332 (In Rus)].
- 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. *Ann Oncol*. 2023; 34(11): 970-986.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017.
- Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(11): 1557-1564.-DOI: 10.1001/jama-oncol.2023.3759.
- Burstein H.J., Curigliano G., Gnant M., et al. Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. *Ann Oncol*. 2025; 36(12): 1433-1446.-DOI: 10.1016/j.annonc.2025.09.007.
- Hunt K.K., Yi M., Mittendorf E.A., et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009; 250(4): 558-566.-DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b8fd5e.
- Paganelli G. Development of sentinel node biopsy, ROLL and IART in early breast cancer at the European Institute of Oncology, Milan (IEO). *Ecancermedicalscience*. 2017; 8(11): 744.-DOI: 10.3332/ecancer.2017.744.
- Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., et al. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(2): 261-266.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-261-266. [Krzhivitsky P.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., et al. SPECT-CT diagnosis of metastatic lymph nodes in breast cancer patients. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology*. 2017; 63(2): 261-266.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-261-266 (In Rus)].
- Novikov S., Krzhivitskii P., Kanaev S., et al. SPECT-CT localization of axillary sentinel lymph nodes for radiotherapy of early breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2019; 24(6): 688-694.-DOI: 10.1016/j.rpor.2019.10.003.
- Krzhivitskii P.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., et al. The use of single-photon emission computed tomography-computed tomography in detecting multiple metastatic lymph nodes in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2019; 40(2): 169-174.-DOI: 10.1097/MNM.0000000000000954.
- Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., et al. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 2: 45-47.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-razrabotki-innovatsionnyh-radiofarmpreparatov-v-tomskom-nii-onkologii>. [Chernov V.I., Titskaya A.A., Sinilkin I.G., et al. Experience in developing innovative radiopharmaceuticals at the Tomsk Research Institute of Oncology. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2015; 2: 45-47.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-razrabotki-innovatsionnyh-radiofarmpreparatov-v-tomskom-nii-onkologii> (In Rus)].
- Bear H.D., Anderson S., Brown A., et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003; 21(22): 4165-4174.-DOI: 10.1200/JCO.2003.12.005.
- Kühn T., Classe J.M., Gentilini O.D., et al. Current Status and Future Perspectives of Axillary Management in the Neo-

- adjuvant Setting. *Breast Care*. 2018; 13(5): 337-341.-DOI: 10.1159/000492437.
13. Banys-Paluchowski M., Gasparri M.L., de Boniface J., et al. Surgical management of the axilla in clinically node-positive breast cancer patients converting to clinical node negativity through neoadjuvant chemotherapy: Current status, knowledge gaps, and rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers* (Basel). 2021; 13(7): 1565.-DOI: 10.3390/cancers13071565.
 14. 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.
 15. Piltin M.A., Hoskin T.L., Day C.N., et al. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(12): 4795-4801.-DOI: 10.1245/s10434-020-08900-0.
 16. Classe J.M., Bordes V., Campion L., et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: Results of ganglion sentinelle et chimiothérapie néoadjuvante, a french prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5): 726-732.-DOI: 10.1200/JCO.2008.18.3228.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P., et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173(2): 343-352.-DOI: 10.1007/s10549-018-5004-7.
 20. Swarnkar P.K., Tayeh S., Michell M.J., et al. 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*. 2021; 13(7): 1539.-DOI: 10.3390/cancers13071539
 21. Nijveldt J.J., Rajan K.K., Boersma K., et al. Implementation of the targeted axillary dissection procedure in clinically node-positive breast cancer: a retrospective analysis. *Ann Surg Oncol*. 2024; 31(7): 4477-4486.-DOI: 10.1245/s10434-024-15182-3.
 22. Montagna G., Mrdutt M.M., Sun S.X., et al. Omission of axillary dissection following nodal downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncology*. 2024; 10(6): 793-798.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.0578.

Поступила в редакцию / Received / 16.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 03.06.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Крживицкий Павел Иванович / Pavel I. Krzhivitskiy / ORCID ID: 0000-0002-6864-6348
 Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: 0000-0002-7185-1967
 Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: 0000-0002-1753-7926.
 Всеволод Вячеславович Данилов / Vsevolod V. Danilov / ORCID ID: 0000-0002-9902-9414.
 Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivovrotko / ORCID ID: 0000-0002-4898-9159.
 Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: 0000-0002-9189-6417.
 Надежда Сергеевна Попова / Nadezhda S. Popova / ORCID ID: 0000-0002-3130-3624.
 Алина Алексеевна Хорошавина / Alina A. Khoroshavina / ORCID ID: 0000-0001-9732-7920.
 Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: 0000-0002-2948-397X.





© Д.А. Денчик¹, Е.А. Ким^{1,2}, Д.В. Хайленко^{1,3}, К.В. Багдасарян⁴,
 Е.И. Чуракова¹, А.В. Петровский^{1,2}

Собственные результаты выполнения кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантатом и переносом сосково-ареолярного комплекса на дермальной ножке

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Danila A. Denchik¹, Elena A. Kim^{1,2}, Denis V. Khailenko^{1,3}, Kristina V. Bagdasaryan⁴,
 Ekaterina I. Churakova¹, Alexander V. Petrovsky^{1,2}

Own Outcomes of Skin-Sparing Mastectomy with Immediate Implant-Based Reconstruction and Nipple-Areolar Complex Transfer on a Dermal Pedicle

¹National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, the Russian Federation

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

⁴Russian University of Medicine, Moscow, the Russian Federation

Введение. Кожередуccionная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса (САК) демонстрирует хороший эстетический результат. Однако при выполнении кожесохранной мастэктомии у пациентов с большой птозированной молочной железой возникают повышенные риски осложнений, таких как некроз соска, кожного лоскута.

Цель. Анализ осложнений выполнения кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантатом и переносом САК на дермальной ножке.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ осложнений был проведен среди больных раком молочной железы, перенесших кожесохранную мастэктомию с одномоментной реконструкцией имплантатом и переносом САК на дермальной ножке.

Результаты. 49 пациенткам было выполнено 70 реконструкций. Однофакторный анализ выявил связь между индексом массы тела ≥ 35 кг/м², использованием верхней дермальной ножки и риском тотального некроза САК ($p = 0,05$, $p = 0,001$ соответственно).

Выводы. Использование верхнемедиальной дермальной ножки позволяет снизить частоту некрозов САК до 11 % в сравнении с 48 % при использовании верхней дермальной ножки. Из-за высокого риска тотального некроза САК данная операция не рекомендуется пациентам с индексом массы тела ≥ 35 кг/м².

Ключевые слова: кожесохранная мастэктомия; рак молочной железы; сосково-ареолярный комплекс; одномоментная реконструкция; имплантат

Для цитирования: Денчик Д.А., Ким Е.А., Хайленко Д.В., Багдасарян К.В., Чуракова Е.И., Петровский А.В.

Introduction. Skin-sparing mastectomy with preservation of the nipple-areolar complex (NAC) yields favorable aesthetic outcomes. However, in patients with large, ptotic breasts, skin-sparing mastectomy is associated with an elevated risk of complications, including NAC and skin flap necrosis.

Aim. To analyze the complication rates associated with skin-sparing mastectomy followed by immediate implant-based reconstruction and NAC transfer on a dermal pedicle.

Materials and Methods. A retrospective analysis of complications was performed in breast cancer (BC) patients who underwent skin-sparing mastectomy with immediate implant reconstruction and NAC transfer on a dermal pedicle.

Results. 70 reconstructions were performed in 49 patients. Univariate analysis identified a body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m² and the use of a superior dermal pedicle as significant risk factors for total NAC necrosis ($p = 0.05$ and $p = 0.001$, respectively).

Conclusion. Utilization of a superomedial dermal pedicle reduces the incidence of NAC necrosis to 11 %, compared to 48 % with a superior dermal pedicle. Due to the high risk of total NAC necrosis, this procedure is not recommended for patients with a BMI ≥ 35 kg/m².

Keywords: skin-sparing mastectomy; breast cancer; nipple-areolar complex; immediate reconstruction; implant

For Citation: Danila A. Denchik, Elena A. Kim, Denis V. Khailenko, Kristina V. Bagdasaryan, Ekaterina I. Churakova

Собственные результаты выполнения кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантатом и переносом сосково-ареолярного комплекса на дермальную ножку. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 596-603.- DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2642

kova, Alexander V. Petrovsky. Own outcomes of skin-sparing mastectomy with immediate implant-based reconstruction and nipple-areolar complex transfer on a dermal pedicle. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 596-603.- DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2642

✉ Контакты: Багдасарян Кристина Вартановна, bkristinaaa@mail.ru

Введение

Кожесохранная мастэктомия была внедрена в клиническую практику в 90-х гг. прошлого столетия и в настоящее время считается онкологически безопасным хирургическим методом лечения больных раком молочной железы (РМЖ). Подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса (САК), субмаммарной складки и одномоментной реконструкцией имплантатом обеспечивает лучшие эстетические результаты и лучшее качество жизни пациентов по сравнению с подкожной мастэктомией без сохранения САК [1]. Оптимальные кандидаты на мастэктомию с сохранением САК — это пациенты с небольшой нептозированной молочной железой. У больных с большой птозированной молочной железой (птоз 2–3-й степени по Реньо) данная методика сопряжена с большим количеством осложнений: некрозом САК, кожи, что может приводить к худшим эстетическим результатам [2, 3]. Кожередукционная мастэктомия была введена Боствиком в 1990 г. [4]; методика включает в себя использование разреза в форме перевернутой буквы «Т», крой кожи по Wise для редукции кожного чехла и создание дермо-мышечного кармана для установки имплантата [5, 6]. Однако существуют ограничения переноса сосково-ареолярного комплекса в основном из-за ишемических осложнений. Цель нашей статьи — представить анализ осложнений после выполнения кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантатом и переносом САК на дермальную ножку.

Материалы и методы

В группу отбирались больные с большой и/или птозированной молочной железой, если им требовалась мастэктомия с сохранением соска и редукцией кожи с терапевтической или риск-редуцирующей целью (пациенты-носители мутаций *BRCA1/2*, *PALB2*).

Все пациенты соответствовали следующим критериям включения: расстояние от яремной вырезки грудины до соска составляло 22 см или больше, птоз 2–3-й степени по классификации Реньо [7]. По данным предоперационной цифровой маммографии, толщина подкожно-жировой клетчатки составляла от 5 мм (по классификации Ранкати это все типы). Критерии исключе-

ния: поражение кожи и/или сосково-ареолярного комплекса по данным маммографии и/или УЗИ молочных желез, а также наличие признаков первичного отечно-инфильтративного РМЖ или рак Педжета. Всем пациенткам была проведена предоперационная визуализация с использованием маммографии и УЗИ. В случаях, когда выполнялась неоадьювантная терапия, анализ изображений проводился как до, так и после лечения.

Предоперационная разметка включала в себя определение нового положения САК по среднеключичной линии на расстоянии от 18 до 21 см от яремной вырезки грудины, дополнительно размечалась зона редукции кожи, крой кожи по шаблону Wise. Диаметр ареолы уменьшали до диаметра 38–42 мм. Разрез кожи проводился скальпелем, удаление молочной железы продолжалось с использованием электрокоагулятора и/или ножницами. Область редукции кожи деэпидермизировали для создания дермального лоскута с целью укрытия нижнего полюса имплантата. Мастэктомию проводили под непосредственным визуальным контролем, следуя анатомической плоскости на уровне переднего листка поверхностной фасции молочной железы (граница между паренхимой молочной железы и подкожной жировой клетчаткой), избегая повреждения подкожного сосудистого сплетения. Далее молочная железа была отсепарована от большой грудной мышцы с помощью электрокоагулятора. Биопсия сторожевого лимфатического узла и/или аксиллярная лимфодиссекция проводились при необходимости через те же разрезы. Большая грудная мышца пересекалась в дистальном и медиальном направлении в области субмаммарной складки. В сформированный мышечно-дермальный карман устанавливался имплантат. В каждом случае имплантаты подвергались интраоперационной ирригации с использованием раствора повидон-йода, путем прокалывания упаковки имплантата стерильной иглой.

Затем САК был перемещен в ранее отмеченное положение с использованием одной из двух дермальных ножек: верхней или верхнемедиальной. Всем пациенткам было предписано носить компрессионное белье в течение первых 4–6 недель после операции. Был назначен 1–5-дневный курс послеоперационной антибиотикопрофилактики, дренажи удалялись, как только количество

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Количество (%)
Количество пациентов	49
Средний возраст $\pm$ стандартное отклонение, лет	41,5 $\pm$ 6,97
Средний индекс массы тела (ИМТ) $\pm$ стандартное отклонение кг/м ²	25,01 $\pm$ 5,65
Положительный результат <i>BRCA1/2</i> , <i>PALB2</i>	31 (63)
Расстояние от яремной вырезки грудины до соска, см Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, см	22–33 27,1 $\pm$ 2,7
Перенос САК, см Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, см Диапазон переноса САК, см	7,2 $\pm$ 2,3 2–11
Перенос САК (верхняя дермальная ножка), см Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, см Диапазон переноса САК, см	7,8 $\pm$ 2,1 3–11
Перенос САК (верхнемедиальная дермальная ножка), см Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, см Диапазон переноса САК, см	6,8 $\pm$ 2,4 2–10
Объем операции Одна сторона Две стороны	28 (57) 21 (42)
Средний объем имплантата $\pm$ стандартное отклонение, см ³ Диапазон размера имплантата, см ³	395 $\pm$ 77 235–585
Дермальная ножка Верхняя Верхнемедиальная	27 (38) 43 (62)
Неoadъювантная химиотерапия	27 (55)
Толщина подкожно-жировой клетчатки (классификации Ранкати АО) 1 тип 2 тип 3 тип	28 (58) 15 (30) 6 (12)

Table 1. Patient characteristics

Parameter	Number (%)
Number of patients	49
Mean age $\pm$ standard deviation (SD), years	41.5 $\pm$ 6.97
Mean body mass index (BMI) $\pm$ standard deviation, kg/m ²	25.01 $\pm$ 5.65
<i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutation carrier	31 (63)
Distance from sternal notch to nipple, cm Mean $\pm$ SD, cm	22–33 27.1 $\pm$ 2.7
Transfer of NAC, cm Mean $\pm$ SD, cm Range of NAC transfer, cm	7.2 $\pm$ 2.3 2–11
Transfer of NAC (superior dermal pedicle), cm Mean $\pm$ SD, cm Range of NAC transfer, cm	7.8 $\pm$ 2.1 3–11
Transfer of NAC (superomedial dermal pedicle), cm Mean $\pm$ SD, cm Range of NAC transfer, cm	6.8 $\pm$ 2.4 2–10
Laterality of surgery Unilateral Bilateral	28 (57) 21 (42)
Mean implant volume $\pm$ SD, cm ³ Implant size range, cm ³	395 $\pm$ 77 235–585
Dermal pedicle type Superior Superomedial	27 (38) 43 (62)
Neoadjuvant chemotherapy	27 (55)
Subcutaneous fat thickness (Rankati AO classification) Type 1 Type 2 Type 3	28 (58) 15 (30) 6 (12)

дренированной жидкости за 24-часовой период опускалось ниже 50 см³.

Фиксировались все послеоперационные осложнения, включая диастаз краев раны, ишемические кожные осложнения, инфекционные осложнения за период наблюдения 30 дней. Наиболее интересующим осложнением был некроз САК, который классифицировался как поверхностный (лечение было консервативное) и тотальный (требующий хирургического вмешательства).

Статистический анализ. Взаимосвязь между клиническими переменными (индекс массы тела — ИМТ, расстояние от яремной вырезки грудины до соска, расстояние переноса сосково-ареолярного комплекса, химиотерапия, толщина подкожно-жировой клетчатки, объем установленного имплантата, дермальная ножка) и неблагоприятными исходами (потеря имплантата, некроз соска, кожи и общие осложнения) оценивалась с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В период с 2020 по 2024 гг. было выполнено 70 реконструкций с переносом САК на дермальной ножке у 49 пациентов с большой птозированной грудью. Характеристика пациентов включала в себя: возраст, ИМТ, расстояния от яремной вырезки грудины до соска, размер использованного имплантата, мутации *BRCA1/2*, *PALB2*, возникновение осложнений, неоадьювантную химиотерапию (табл. 1).

Все реконструкции были выполнены в один этап с использованием постоянных силиконовых имплантатов (средний объем — 395 ± 77 см³, диапазон от 235 до 585 см³).

Среди 70 проведенных реконструкций было зарегистрировано 32 случая осложнений, что составляет 45 % от общего количества операций. Анализ осложнений среди 49 пациентов показал, что у 18 (36 %) из них возникли те или иные проблемы. При этом у пяти пациентов (27 % от числа больных с осложнениями) осложнения проявились с обеих сторон.

Выявлено 28 осложнений (тотальный некроз САК, краевой некроз САК, некроз кожного лоскута), связанных с кожным чехлом, включая САК. У четырех пациентов наблюдался краевой некроз САК, который был пролечен консервативно. Осложнения оценивались за период 30 дней после операции.

Характерным для некроза кожного лоскута стало его возникновение в критической зоне схождения трех лоскутов. Данное осложнение почти всегда было сопряжено с тотальным некрозом сосково-ареолярного комплекса (САК)

Таблица 2. Осложнения

Осложнение	Количество (%)
Тотальный некроз САК	18 (25)
Краевой некроз САК	4 (6)
Некроз кожного лоскута	6 (8)
Инфекция области хирургического вмешательства	4 (6)
Итого	32 (45)

Table 2. Complications

Complication	Number (%)
Total NAC necrosis	18 (25)
Partial NAC necrosis	4 (6)
Skin flap necrosis	6 (8)
Surgical site infection	4 (6)
Total	32 (45)

за исключением одного случая, когда некроз лоскута проявился самостоятельно. Также было зафиксировано четыре случая инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства (ИОХВ), которые без исключений сопровождалась тотальным некрозом САК. В общей сложности, пять случаев тотального некроза САК были отмечены в сочетании с некрозом кожного лоскута. При этом в трех из этих пяти случаев данная комбинация дополнительно осложнялась ИОХВ.

Всего было 16 (22 %) потерь имплантата из 70 реконструкций, все потери сочетались с тотальным некрозом САК. Из 18 (100 %) тотальных некрозов соска в 16 (88 %) случаях имплантат был удален. Двухсторонний тотальный некроз САК был зарегистрирован у трех (14 %) пациентов из 21, кому выполняли двухстороннюю операцию.

Однофакторный анализ выявил связь между индексом массы тела ≥ 35 кг/м², использованием верхней дермальной ножки и риском тотального некроза САК ($p = 0,05$, $p = 0,001$ соответственно). Связи между другими переменными (расстояние от яремной вырезки грудины до соска, объем имплантата, проведение неоадьювантной химиотерапии и толщиной подкожно-жировой клетчатки) и тотальным некрозом соска не обнаружено, однако отмечается увеличение риска некроза САК при использовании имплантатов объемом больше 350 см³ (при объеме имплантата больше 350 см³ в 61 % был тотальный некроз САК), расстояние от яремной вырезки грудины до соска ≥ 27 см (в 30 % был тотальный некроз САК), толщина подкожно-жировой клетчатки до 2 см (в 28 % был тотальный некроз САК), проведение неоадьювантной химиотерапии (в 18 % был тотальный некроз САК).

Таблица 3. Факторы, влияющие на тотальный некроз САК

Клиническая переменная	p	Некроз САК, %
Расстояние от яремной вырезки грудины до соска ≥ 27 см	0,41	30
Толщина подкожно-жировой клетчатки Ранкати 1–2 типа	0,43	28
Объем установленного имплантата Объем имплантата ≥ 350 см ³	0,22	61
Объем установленного имплантата Объем имплантата < 350 см ³	0,22	36
Индекс массы тела 18,5–29,9 кг/м ² 30–34,9 кг/м ² ≥ 35 кг/м ²	0,36 0,56 0,05	24 0 75
Верхняя дермальная ножка	0,001	48
Неoadъювантная химиотерапия	0,06	18

Table 3. Risk factors associated with total NAC necrosis

Clinical Variable	p-value	Incidence of Total NAC Necrosis (%)
Distance from sternal notch to nipple ≥ 27 cm	0.41	30
Subcutaneous fat thickness (Rankati type 1–2)	0.43	28
Implant volume ≥ 350 cm ³	0.22	61
Implant volume < 350 cm ³	0.22	36
Body mass index 18.5–29.9 kg/m ² 30–34.9 kg/m ² ≥ 35 kg/m ²	0.36 0.56 0.05	24 0 75
Superior dermal pedicle	0.001	48
Neoadjuvant chemotherapy	0.06	18

Обсуждение

Одномоментная реконструкция имплантатом большой птозированной молочной железы представляет собой сложную задачу. Сочетание мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса и редукции кожи в рамках одной операции приводит к повреждению сосудистой сети кожи, а также предполагаемым более высоким рискам некроза соска в результате использования длинных кожных лоскутов. Кожередукционная мастэктомия первоначально была описана М. Nava и соавт. только с верхней дермальной ножкой. По их данным, репозиция соска могла быть безопасно предпринята, когда расстояние от яремной вырезки грудины до соска не превышало 23–25 см, оставляя САК на расположенном выше деэпителизованном дермальном лоскуте [10]. В нашем исследовании расстояние от яремной вырезки грудины до соска составляло от 22 до 33 см (среднее расстояние — $27,1 \pm 2,7$). Согласно исследованиям, представленным в литературе [11, 12], при переносе САК более чем на 7 см лучше выбрать двухэтапную процедуру (экспандер, имплантат) из-за высокого риска некроза соска.

S. Yazar с соавт., сравнивая осложнения после подкожной мастэктомии с сохранением соска и

подкожной мастэктомии с редукцией кожного чехла и сохранением САК с целью определения безопасности редукции, отмечает процент некроза кожного лоскута 17 % [13], что несколько больше наших данных в 8 %. По результатам наших исследований, некроз САК зависел от варианта дермальной ножки. При использовании верхнемедиальной дермальной ножки тотальный некроз САК возникал реже: в 11 % по сравнению с 48 % при использовании верхней дермальной ножки ($p = 0,001$).

В различных публикациях, описывающих кожередукционную мастэктомию, сообщается о высоком показателе осложнений: некроз САК, некроз кожного лоскута (до 27 %), особенно в области Т-образного соединения [14, 15, 18]. По нашим данным, тотальный некроз САК возник в 25 %, а некроз кожного лоскута — в 8 %.

Некоторые авторы предлагают проводить операцию в два этапа для снижения частоты послеоперационных осложнений. Сначала выполнять мастэктомию с редукцией кожи, а затем реконструкцию, при этом среднее время между операциями составляет 14 дней. При риск-редуцирующих операциях у пациентов с птозом молочных желез на первом этапе можно выполнять редукционную маммопластику, а затем, после заживления, подкожную мастэктомию с реконструкцией имплантатом [16].

Другие авторы предлагают двухэтапную реконструкцию: на первом этапе — установка экспандера и редукция кожи, затем, через три месяца, установка имплантата [17]. Наше мнение заключается в том, что попытки разделить операцию на части кажутся более легкими, но в итоге могут приводить к еще большим осложнениям, таким как ИОХВ, неправильное положение САК. Одномоментная реконструкция дает больше преимуществ, позволяя избежать повторных операций и быстрее достичь цели.

Для уменьшения риска ишемических осложнений ряд авторов [9, 19] рекомендуют выполнение кожередукционной мастэктомии с толщиной подкожно-жировой клетчатки более 2 см, по данным цифровой маммографии. D. Pagliara и соавт. отмечают, что не всегда существует прямая корреляция между предоперационной оценкой толщины подкожно-жировой клетчатки с помощью цифровой маммографии и фактической толщиной лоскутов после мастэктомии [8, 9]. В нашем исследовании пациентов с толщиной подкожно-жировой клетчатки более 2 см было 12 %, большинство — это 1 (51 %) и 2 тип (37 %) по Ранкати. Мы не считаем, что с толщиной подкожно-жировой клетчатки менее 2 см, по данным цифровой маммографии, надо отказываться в одномоментной реконструкции имплантатом, т. к. этот параметр не всегда соответствует истинной толщине лоскутов; а также мы не получили статистически достоверной разницы между толщиной подкожно-жировой клетчатки и риском тотального некроза САК. Наиболее значимыми факторами прогноза тотального некроза САК в нашем исследовании является его перенос на верхней дермальной ножке и индекс массы тела ≥ 35 кг/м².

Таким образом, перфузия кожи является критически важным принципом успеха операции по реконструкции молочной железы. Клиническая оценка долгое время была наиболее широко используемым методом оценки перфузии кожного лоскута во время операции, но она субъективна и зависит от опыта хирурга [22–25]. Ангиография с использованием ICG (Indocyanine green fluorescence angiography) недавно стала применяться для интраоперационной оценки кожного лоскута при реконструкции груди с целью минимизации субъективности анализа перфузии. Флуоресцентная визуализация в реальном времени с использованием инфракрасной камеры после внутривенного введения ICG позволяет получить и просмотреть ангиограмму интраоперационно. Ангиограммы предоставляют динамическую карту дермального кровообращения для анализа перфузии тканей оператором, а также возможность количественного измерения пер-

фузии с помощью встроенного программного обеспечения. Это потенциально делает метод менее субъективным по сравнению с традиционной клинической оценкой [26].

Данное исследование имеет свои ограничения: оно носило ретроспективный характер, все операции проводились в одной клинике. Мы не использовали ICG для оценки перфузии кожного лоскута, САК. Тем не менее, статистическая значимость полученных различий ($p < 0,005$) и детальный анализ специфических осложнений в группе кожередукционной мастэктомии позволяют сделать обоснованные клинические выводы.

Заключение

Кожередукционная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантатом и переносом сосково-ареолярного комплекса на дермальной ножке может применяться для одномоментной реконструкции больших птозированных молочных желез, однако характеризуется достаточно большим числом осложнений: тотальным некрозом САК, некрозом кожного лоскута. Использование верхнемедиальной дермальной ножки позволяет снизить частоту некрозов САК до 11 % в сравнении с 48 % при использовании верхней дермальной ножки ($p = 0,001$). Из-за высокого риска тотального некроза САК данная операция не рекомендуется пациентам с индексом массы тела ≥ 35 кг/м² ($p = 0,05$).

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. Исследование является ретроспективным, в связи с этим информированное согласие на участие не предоставлялось.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). As this study was retrospective in nature, informed consent was not required.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Денчик Д.А. — статистический анализ, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных (30 %);

Ким Е.А., Хайленко Д.В., Чуракова Е.И. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования (по 10 %);

Багдасарян К.В. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии (15 %);

Петровский А.В. — идея публикации, разработка дизайна исследования, научное редактирование (25 %).

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.

Denchik D.A.: Statistical analysis, data processing, manuscript writing, data analysis and interpretation (30 %).

Kim E.A., Khailenko D.V., Churakova E.I.: Patient management and surgical treatment, data collection (by 10 %).

Bagdasaryan K.V.: Literature review, technical editing, bibliography preparation (15 %).

Petrovsky A.V.: Study concept, study design development, scientific editing (25 %).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mota B.S., Riera R., Ricci M.D., et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11: CD008932.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5868722/>.
- Catanuto G., Rocco N., Nava M.B. Surgical decision making in conservative mastectomies. *Gland Surg.* 2016; 5: 69-74.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4716861/>.
- Chirappapha P., Petit J.Y., Rietjens M., et al. Nipple sparing mastectomy: does breast morphological factor related to necrotic complications? *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2014; 2: e99.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4174220/>.
- Bostwick J. Total mastectomy with breast, skin and volume reduction using an inverted "T" incision. In: *Plastic and Reconstructive Surgery*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1990: 1048-1054.-URL: <https://www.scienceopen.com/book?vid=c2c1f17c-dd88-47cf-97fb-7c8911699f51>.
- Della Rovere G.Q., Nava M., Bonomi R., et al. Skin-reducing mastectomy with breast reconstruction and sub-pectoral implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61: 1303-1308.-URL: [https://www.jprsurrg.com/article/S1748-6815\(07\)00365-8/abstract](https://www.jprsurrg.com/article/S1748-6815(07)00365-8/abstract).
- Nava M.B., Cortinovis U., Ottolenghi J., et al. Skin-reducing mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118: 603-610; discussion 611-613.-URL: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2006/09010/skin_reducing_mastectomy.5.aspx.
- Regnault P. Breast ptosis. Definition and treatment. *Clin Plast Surg.* 1976; 3: 193-203.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1261176/>.
- Rancati A.O., Angrigiani C.H., Hammond D.C., et al. Direct to implant reconstruction in nipple sparing mastectomy: patient selection by preoperative digital mammogram. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017; 5: e1369.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5505842/>.
- Pagliara D., Schiavone L., Garganese G., et al. Predicting mastectomy skin flap necrosis: a systematic review of preoperative and intraoperative assessment techniques. *Clin Breast Cancer.* 2023; 23: 249-254.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36725477/>.
- Nava M.B., Ottolenghi J., Pennati A., et al. Skin/nipple sparing mastectomies and implant-based breast reconstruction in patients with large and ptotic breast: oncological and reconstructive results. *Breast.* 2012; 21: 267-271.-URL: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(11\)00007-5/fulltext](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(11)00007-5/fulltext).
- Mundy L.R., Homa K., Klassen A.F., et al. Breast cancer and reconstruction: normative data for interpreting the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 139: 1046e-1055e.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5713639/>.
- Carlson G.W., Chu C.K., Moyer H.R., et al. Predictors of nipple ischemia after nipple sparing mastectomy. *Breast J.* 2014; 20: 69-73.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tbj.12208>.
- Yazar S., Bengur F.B., Altinkaya A., et al. Nipple-sparing mastectomy and immediate implant-based reconstruction with or without skin reduction in patients with large ptotic breasts: a case-matched analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2021; 45(3): 956-967.-DOI: doi.org/10.1007/s00266-020-02000-w.
- Hudson P.A., Skoll P.J. Complete one stage, immediate breast reconstructions with prosthetic material in patients with large or ptotic breasts. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110: 487.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12142665/>.
- Hammond D.C., Capraro P.A., Arnold J.F., et al. Use of a skin-sparing reduction pattern to create a combination skin-muscle flap pocket in immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110: 206.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12087255/>.
- Duet M., Pestana I.A. Outcomes of nipple-sparing mastectomy in the ptotic and non-ptotic breast with staged-immediate reconstruction timing and pre-pectoral, direct-to-implant technique. *Cureus.* 2023; 15(7): e42363.-DOI: doi.org/10.7759/cureus.42363.
- Tondu T., Thiessen F., Hubens G., et al. Delayed two-stage nipple sparing mastectomy and simultaneous expander-to-implant reconstruction of the large and ptotic breast. *Gland Surg.* 2022; 11(3): 524-534.-DOI: doi.org/10.21037/gs-21-734.
- Rapisarda I.F., Cook L.J., Gilani S.N.S., Bonomi R. Nipple-sparing skin-reducing mastectomy for women with large and ptotic breasts: a 6-year, single-centre experience with the bipedicle dermal flap approach. *Indian J Surg.* 2021; 83: 446-453.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12262-021-02725-1>.
- Cogliandro A., Salzillo R., De Bernardis R., et al. Prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction: evaluation of patient's quality of life and satisfaction with BREAST-Q. *Aesthetic Plast Surg.* 2023; 47: 1291-1299.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36944866/>.
- Kroll S.S., Khoo A., Singletary S.E., et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104: 421.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654685/>.
- Slavin S.A., Schnitt S.J., Goldwyn R.M., et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102: 49.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655407/>.
- Rivadeneira D.E., Simmons R.M., Osborne M.P., et al. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a critical analysis of local recurrence. *Cancer J.* 2000; 6: 331.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11079173/>.
- Simmons R.M., Fish S.K., Osborne M.P., et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies com-

- pared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6: 676.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10560854/>.
24. Medina-Franco H., Vasconez L.O., Urist M.M., et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg.* 2002; 235: 814.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1422510/>.
 25. Kobraei E.M., Nimtz J., Wong L., et al. Risk factors for adverse outcome following skin-sparing mastectomy and immediate prosthetic reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129: 234e-241e.-DOI: doi.org/10.1097/PRS.0b013e-31823aec7f.
 26. Driessen C., Arnardottir T.H., Lorenzo A.R., Mani M.R. How should indocyanine green dye angiography be assessed to best predict mastectomy skin flap necrosis? A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020; 73: 1031-1042.-DOI: doi.org/10.1016/j.bjps.2020.02.025.
- Поступила в редакцию / Received / 01.04.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 05.05.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Данила Александрович Денчик / Danila A. Denchik / ORCID ID: 0000-0003-2572-2547; eLibrary SPIN: 4480-8298; Author ID: 57216861309.

Елена Анатольевна Ким / Elena A. Kim / ORCID ID: 0000-0003-4893-8770; eLibrary SPIN: 5072-2908; Author ID: 1110668.

Денис Викторович Хайленко / Denis V. Khailenko / ORCID ID: 0009-0005-5399-0380.

Кристина Вартановна Багдасарян / Kristina V. Bagdasaryan / ORCID ID: 0009-0005-4475-3367.

Екатерина Игоревна Чуракова / Ekaterina I. Churakova / ORCID ID: 0009-0009-1455-6185;

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: 0000-0002-7514-280X; eLibrary SPIN: 5441-2747; Author ID: 899438.





© А.Х. Исмагилов, И.Ф. Камалетдинов

Степень достижения симметрии реконструированной груди со здоровой в зависимости от способа формирования инфрамаммарной складки и ее влияние на качество жизни женщин

Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

© Artur K. Ismagilov, Ilnur F. Kamaletdinov

Symmetry Outcomes of Breast Reconstruction Relative to the Contralateral Side Based on Inframammary Fold Reconstruction Technique and Impact on Patient Quality of Life

Kazan State Medical Academy, Kazan, the Russia Federation

Введение. Результаты реконструкции молочной железы во многом зависят от достигнутого эстетического результата, так как сам факт восстановления объема груди не всегда обеспечивает удовлетворенность пациенток. Существенную роль в этом играет степень симметрии между реконструированной и контралатеральной молочной железой. Поэтому проблема достижения симметрии является одной из центральных задач реконструктивной хирургии молочной железы.

Цель. Объективно оценить результаты достижения симметрии реконструированной молочной железы со здоровой в зависимости от применяемого формирования инфрамаммарной складки, с оценкой качества жизни женщин.

Материалы и методы. В исследование включены 193 пациентки, которым выполнена двухэтапная реконструкция молочной железы с формированием инфрамаммарной складки на этапе замены тканевого экспандера на постоянный имплант. В зависимости от применяемого метода формирования складки, пациенты были разделены на три группы.

Результаты. Степень достижения симметрии во всех группах исследования была идентичной при необходимости формирования груди с отсутствием птоза, то есть при наличии тупого торако-маммарного угла. Наибольшую степень симметрии в случае необходимости реконструкции молочной железы с наличием птоза, то есть при наличии острого торако-маммарного угла, показал метод реконструкции складки, осуществляемый за счет применения заднего листка капсулы эндопротеза.

Выводы. Реконструкция молочной железы должна рассматриваться не только как восстановление утраченного объема тканей, но прежде всего как восстановление анатомически и эстетически полноценной формы груди. Особое внимание при этом должно уделяться правильному формированию инфрамаммарной складки и соответствующего торако-маммарного угла, поскольку именно эти элементы во многом определяют конечный эстетический результат реконструкции и степень улучшения качества жизни пациенток после хирургического лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: реконструкция молочной железы; двухэтапная реконструкция груди; реконструкция инфрамаммарной складки; симметрия реконструированной груди; торако-маммарный угол

Introduction. The success of breast reconstruction is highly dependent on the aesthetic outcome. Merely restoring breast volume does not guarantee patient satisfaction. The degree of symmetry achieved between the reconstructed and the contralateral (healthy) breast is a significant contributing factor. Therefore, achieving optimal symmetry remains a central goal in reconstructive breast surgery.

Aim. To objectively evaluate the symmetry outcomes of the reconstructed breast relative to the healthy breast based on the technique used for inframammary fold (IMF) reconstruction, and to assess the impact on patients' quality of life (QoL).

Materials and Methods. The study included 193 patients who underwent two-stage breast reconstruction. The IMF was reconstructed at the second stage, during the exchange of a tissue expander for a permanent implant. Patients were categorized into three groups based on the specific surgical technique used for IMF formation.

Results. The degree of postoperative symmetry was comparable across all study groups in patients requiring reconstruction without ptosis, i.e., with an obtuse thoraco-mammary angle. In cases requiring reconstruction of a ptotic breast (with an acute thoraco-mammary angle), the highest degree of symmetry was achieved using a technique that involved utilizing the posterior capsule of the implant for fold reconstruction.

Conclusion. Breast reconstruction should be considered not only as a restoration of lost tissue volume, but primarily as the recreation of an anatomically correct and aesthetically pleasing breast shape. Particular attention should be paid to the correct formation of the inframammary fold and the corresponding thoraco-mammary angle, as these anatomical features critically determine the final aesthetic outcome and the extent of improvement in patients' quality of life following breast cancer surgery.

Keywords: breast reconstruction; two-stage breast reconstruction; inframammary fold reconstruction; symmetry of the reconstructed breast; thoraco-mammary angle

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф. Степень достижения симметрии реконструированной груди со здоровой в зависимости от способа формирования инфрамаммарной складки и ее влияние на качество жизни женщин. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 604-615.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2665

For Citation: Artur K. Ismagilov, Ilnur F. Kamaletdinov. Symmetry outcomes of breast reconstruction relative to the contralateral side based on inframammary fold reconstruction technique and impact on patient quality of life. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 604-615.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2665

✉ Контакты: Камалетдинов Ильнур Фаритович, ilnur-faritovich@mail.ru

Введение

Проблема восстановления молочной железы после радикального хирургического лечения рака на протяжении многих десятилетий остается одной из ключевых в современной онкологической и реконструктивной хирургии. С увеличением продолжительности жизни пациенток и ростом показателей выживаемости все большее значение приобретают вопросы не только онкологической радикальности лечения, но и качества жизни (КЖ) после завершения терапии [1, 2].

Многочисленные исследования показывают, что удаление молочной железы оказывает выраженное отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние женщины [3], так как молочная железа является важным элементом формирования образа тела и сексуальной идентичности [4]. По данным различных авторов, удаление молочной железы в процессе мастэктомии становится причиной развития различных дисморфофобий и других психологических расстройств, влекущих за собой нарушение социализации женщины и ухудшение ее качества жизни [5].

На этом фоне реконструкция молочной железы рассматривается как важнейший этап реабилитации пациенток [6, 7]. Восстановление формы груди способствует возвращению женщине ощущения целостности собственного тела, улучшает восприятие внешнего вида и повышает уверенность в себе. Согласно данным современных исследований, выполнение реконструкции молочной железы сопровождается значительным улучшением психосоциального и сексуального благополучия пациенток. После реконструкции груди у 80–90 % пациенток наблюдается значительное улучшение психологического статуса и повышение КЖ [8].

Однако результаты реконструкции молочной железы во многом зависят от достигнутого эстетического результата. Сам факт восстановления объема груди не всегда обеспечивает удовлетворенность пациенток. Существенную роль играет степень симметрии между реконструированной и контралатеральной молочной железой [9]. Ведь даже при успешном восстановлении объема груди несоответствие формы, положения или контуров молочных желез может приводить к

неудовлетворительным эстетическим результатам и снижению удовлетворенности пациенток.

Согласно концепции Р. Blondeel, форма груди определяется сложным взаимодействием нескольких анатомических компонентов: основания молочной железы, конуса груди и кожного конверта с сосково-ареолярным комплексом [10]. Одним из ключевых элементов основания молочной железы является инфрамаммарная складка (ИМС). Она представляет собой анатомическую структуру, которая формируется в месте фиксации кожи и подкожной клетчатки к фасции грудной стенки и образует естественную границу между грудной клеткой и нижним полюсом молочной железы. При ее отсутствии или неправильном расположении возникает нарушение пропорций груди, что приводит к выраженной асимметрии и неудовлетворительному эстетическому результату реконструкции [11].

ИМС, являясь границей между тканями грудной клетки и нижним полюсом молочной железы, образует между ними угол, называемый торако-маммарным (Т-М угол), вершиной которого как раз и является складка. Значение этого угла отражает степень птоза тканей груди и определяет характер ее нижнего контура. При отсутствии птоза молочной железы нижний полюс располагается относительно высоко, что сопровождается формированием тупого Т-М угла. При развитии птоза происходит постепенное опущение тканей груди, вследствие чего угол становится более острым.

Восстановление соответствующего Т-М угла является важным условием достижения симметрии между реконструированной и здоровой молочной железой [12]. При этом возможные методы формирования ИМС обладают различной эффективностью в создании требуемой формы нижнего полюса груди.

Существующие методы реконструкции ИМС подразумевают создание четкой линии фиксации кожи к подлежащим тканям грудной стенки, формирующей естественную границу между грудной клеткой и молочной железой. Для этого применяются различные методы фиксации тканей, включающие наложение фиксирующих швов на мягкие ткани грудной стенки или использование капсулы эндопротеза.

С целью объективно оценить результаты формирования ИМС и, соответственно, степени до-

стижения симметрии реконструированной груди со здоровой, нами проведено сравнение существующих методов восстановления складки, использующих различные тканевые структуры для наложения фиксирующих швов.

Материалы и методы

В исследование включены 193 пациентки, которым выполнена двухэтапная реконструкция молочной железы с формированием ИМС на этапе замены тканевого экспандера на постоянный имплант. Все операции выполнены в отделении маммологии Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ. Возраст пациенток варьировал от 18 до 60 лет, средний возраст — $40,8 \pm 7,9$ года.

В исследование были включены пациенты с отсутствием ИМС после радикальной мастэктомии, находящиеся на этапе двухэтапной реконструкции молочной железы, проинформированные о ходе предстоящей операции и давшие на это добровольное информированное согласие. В предоперационном периоде проводились стандартные обследования, необходимые для проведения оперативного вмешательства.

Анализ результатов хирургического лечения был направлен на оценку эффективности различных методов формирования ИМС, степени достижения симметрии реконструированной молочной железы с контралатеральной стороной, а также влияния полученного эстетического результата на показатели КЖ пациенток.

Для оценки эффективности формирования ИМС в достижении симметрии реконструированной груди со здоровой пациентки были разделены на три группы, в зависимости от выбранного метода восстановления складки:

- 1-я группа (38 пациенток) — метод В. Seckel [12], при котором происходит создание мобилизованного торако-эпигастрального лоскута, его тракция вверх и фиксация глубоких слоев дермы к надкостнице 5–6 ребра (рис. 1, а);
- 2-я группа (69 пациенток) — метод М. Nava [13], при котором происходит подшивание свободной нижней части переднего листка капсулы эндопротеза к мягким тканям грудной клетки (рис. 1, б);
- 3-я группа (86 пациенток) — метод А.Х. Исмагилова [14], осуществляется за счет отделения заднего листка капсулы эндопротеза от тканей грудной клетки и формирования

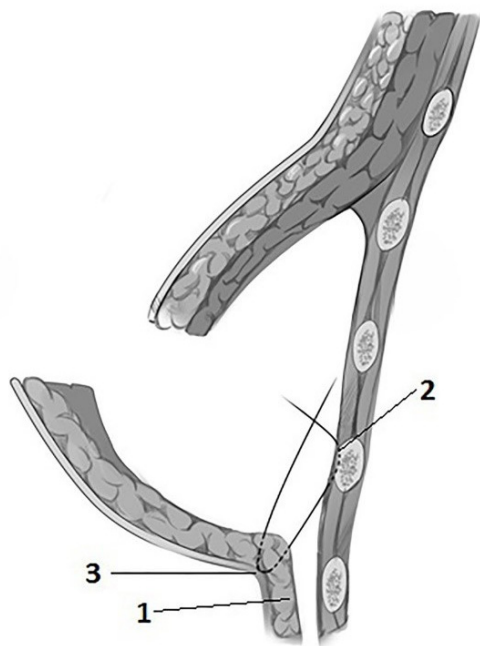


Рис. 1, а. Метод Seckel. 1 — мобилизованный торако-эпигастральный лоскут; 2 — надкостница пятого или шестого ребра; 3 — швы на внутренней поверхности глубоких слоев кожи торако-эпигастрального лоскута на уровне, соответствующем предоперационной разметке, формируемой инфрамаммарной складки

Fig. 1, a. Seckel technique. 1 — mobilized thoraco-epigastric flap; 2 — periosteum of the fifth or sixth rib; 3 — sutures placed on the inner (deep) surface of the flap's dermal layer, anchoring it at the preoperatively marked level of the new inframammary fold

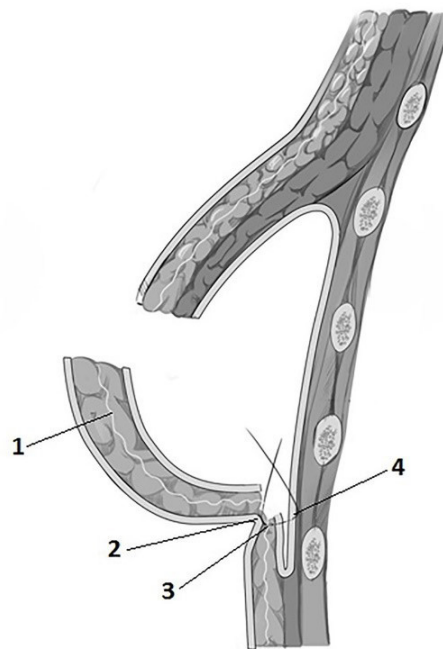


Рис. 1, б. Метод Nava. 1 — поверхностная фасция (фасция Скарпа); 2 — место рассечения капсулы эндопротеза и глубжележащих мягких тканей до поверхностной фасции, производится согласно предоперационной разметке новой ИМС; 3 — нижний свободный край поверхностной фасции; 4 — место подшивания поверхностной фасции к заднему листку капсулы эндопротеза на уровне новой ИМС

Fig. 1, б. Nava technique. 1 — superficial (Scarpa's) fascia. 2 — planned incision line through the endoprosthesis capsule and soft tissue down to the superficial fascia, following preoperative markings for the new inframammary fold (IMF). 3 — inferior free edge of the superficial fascia. 4 — suturing point where the superficial fascia is anchored to the posterior capsule leaflet to establish the new IMF

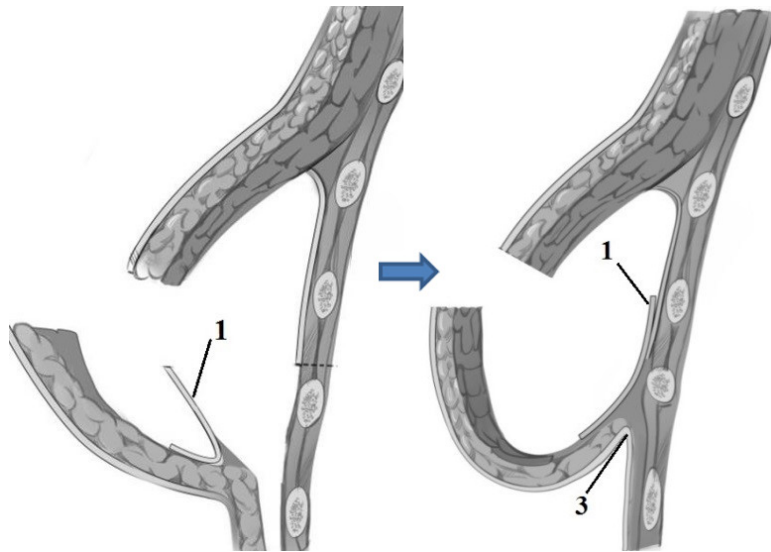


Рис. 1, в. Метод, предложенный А.Х. Исмагиловым. 1 — мобилизованный задний листок капсулы эндопротеза с торакo-эпигастральным лоскутом; 2 — тракция мобилизованного заднего листка капсулы кверху; 3 — сформированная ИМС
Fig. 1, v. The technique proposed by A.Kh. Ismagilov. 1 — mobilized posterior capsule leaflet, along with the attached thoraco-epigastric flap. 2 — upward traction applied to the mobilized capsule leaflet; 3 — newly formed IMF

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по степени птоза здоровой молочной железы

Степень птоза	Количество пациентов в группе метода		
	B. Seckel	M. Nava	Исмагилов А.Х.
Птоз 0	3 (7,9 %)	17 (24,6 %)	12 (13,9 %)
Птоз 1 + Псевдоптоз	7 (18,4 %)	31 (44,9 %)	29 (33,7 %)
Птоз 2	15 (39,5 %)	16 (23,2 %)	31 (36,1 %)
Птоз 3	13 (34,2 %)	5 (7,3 %)	14 (16,3 %)
Всего	38 (100 %)	69 (100 %)	86 (100 %)

Table 1. Distribution of patients stratified by the degree of ptosis in the healthy breast

Degree of ptosis	Number of patients by surgical technique group		
	B. Seckel	M. Nava	A.Kh. Ismagilov
Ptosis 0	3 (7.9 %)	17 (24.6 %)	12 (13.9 %)
Ptosis 1 + Pseudoptosis	7 (18.4 %)	31 (44.9 %)	29 (33.7 %)
Ptosis 2	15 (39.5 %)	16 (23.2 %)	31 (36.1 %)
Ptosis 3	13 (34.2 %)	5 (7.3 %)	14 (16.3 %)
Total	38 (100 %)	69 (100 %)	86 (100 %)

прикрепленного к нему мобилизованного торакo-эпигастрального лоскута. Затем производится тракция кверху мобилизованного заднего листка капсулы эндопротеза, которая выступает в роли подвешивающей связки, и его фиксация к тканям грудной клетки (рис. 1, в).

Первые два метода были выбраны в связи с их популярностью применения, последний способ — как единственный, использующий задний листок капсулы эндопротеза. Достоверных различий в группах по возрастному распределению, стороне поражения и времени проведения реконструкции среди пациентов не было ($p > 0,05$).

Достижение симметрии реконструированной груди со здоровой подразумевает формирование соответствующей формы молочной железы, име-

ющей различные степени птоза. Оценка степени птоза контралатеральной молочной железы проводилась по классификации Regnault (табл. 1).

У 32 пациенток (16,6 %) птоз отсутствовал (0 степень), что требовало формирования тупого Т-М угла. У 161 пациентки (83,4 %) наблюдались различные степени птоза молочной железы, требующие формирования острого Т-М угла.

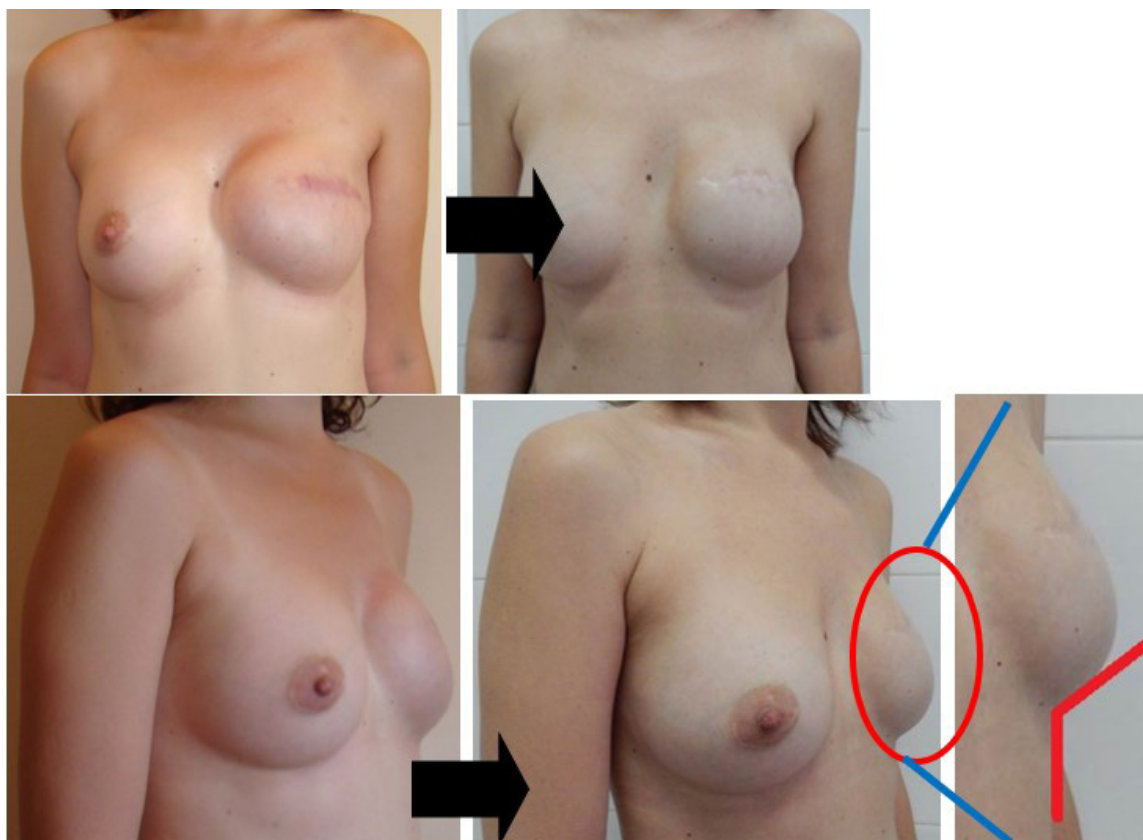
Для оценки симметрии реконструированной молочной железы выполнялось измерение расстояния от ИМС до нижнего полюса груди, а также определение величины Т-М угла. Для достоверности все измерения проводились в вертикальном положении пациента в одной и той же точке новой ИМС по срединно-ключичной линии, без применения давления на кожу.

Таблица 2. Распределение пациентов в группах исследования по эффективности формирования тупого торако-маммарного угла в зависимости от применяемого метода восстановления ИМС

Тупой торако-маммарный угол	Количество пациентов в исследуемых группах			Достоверная разница
	B. Seckel	M. Nava	Метод Исмагилова	
Эффект достигнут	3 (100 %)	17 (100 %)	12 (100 %)	(p > 0,05)
Эффект не достигнут	0	0	0	(p > 0,05)

Table 2. Distribution of patients stratified by the success rates for achieving an obtuse thoraco-mammary angle across the three IMF reconstruction techniques

Obtuse thoraco-mammary angle	Number of patients by surgical technique group			Statistical significance (p-value)
	B. Seckel	M. Nava	A.Kh. Ismagilov	
Achieved	3 (100 %)	17 (100 %)	12 (100 %)	(p > 0.05)
Not achieved	0	0	0	(p > 0.05)

**Рис. 2. Пациентка 41 года, до и через 6 мес. после второго этапа реконструкции молочной железы с формированием ИМС по методу М. Nava, с тупым значением торако-маммарного угла****Fig. 2. A 41-year-old female patient, before and six months after the second stage of implant-based breast reconstruction utilizing the Nava technique for IMF formation, demonstrating successful creation of an obtuse thoraco-mammary angle**

Измерения выполнялись в раннем послеоперационном периоде, перед выпиской пациенток из стационара (на $8,0 \pm 1,6$ дня), что позволило оценить непосредственный результат примененной технологии формирования складки без влияния возможных отдаленных динамических изменений.

С целью оценки КЖ пациентов до и после операции по реконструкции молочной железы с формированием ИМС применялся опросник Breast Q. В частности, такие шкалы, как:

– Satisfaction with Breasts: эта шкала оценивает целостность тела с точки зрения удовлетворенности женщины своей грудью, удовлетворенность женщины формой груди (размер, симметрия, мягкость) и то, как молочные железы выглядят в белье и без него.

– Satisfaction with Outcome: шкала измеряет общую оценку женщины результатов реконструкции груди, в том числе были ли соблюдены ожидания женщины в отношении эстетического результата и то, как операция повлияла на ее



Рис. 3. Умбиликации на коже. Пациентка 42 года, 9 мес. после проведения второго этапа реконструкции молочной железы с формированием ИМС по методу В. Seckel

Fig. 3. Skin tethering (umbilication) in a 42-year-old female patient nine months after the second stage of breast reconstruction with IMF formation using the Seckel technique

жизнь, а также удовлетворение решением о проведении операции.

Результаты

Формирование тупого торако-маммарного угла. Необходимость формирования тупого Т-М угла возникла у 32 пациенток (16,6 %), у которых отсутствовали признаки птоза контралатеральной молочной железы (0 степень по классификации Regnault) (табл. 2).

Анализ результатов показал, что во всех случаях применение исследуемых методов позволило сформировать Т-М угол, сопоставимый со здоровой молочной железой (рис. 2), то есть эффективность составила 100 % во всех исследуемых группах. Полученные данные объясняются тем, что реконструкция груди при отсутствии птоза не требует формирования выраженного нависания тканей нижнего полюса. В этих условиях достаточно обеспечить фиксацию мягких тканей к грудной стенке в проекции ИМС.

Несмотря на сопоставимую эффективность методов в достижении требуемого значения Т-М угла, при применении метода В. Seckel у 84,2% пациенток данной группы наблюдалось образование кожных втяжений (умбиликаций) по линии сформированной складки (рис. 3). Данный эффект обусловлен наложением фиксирующих швов на глубокие слои дермы, что приводит к формированию локальных втяжений кожи. В условиях отсутствия птоза данные изменения становятся особенно заметными, поскольку нижний полюс молочной железы располагается выше ИМС и не маскирует сформированную линию фиксации тканей, что ухудшает эстетический результат реконструкции.

Использование капсулы эндопротеза, которая применяется в способах М. Nava и А.Х. Исмагилова, позволило избежать образования умбиликаций кожи и обеспечило более равномерное распределение натяжения мягких тканей и формирование естественного контура ИМС.

С учетом полученных результатов можно отметить, что при отсутствии птоза молочной железы наиболее целесообразным является применение метода М. Nava. Данный способ обладает высокой эффективностью формирования тупого Т-М угла и при этом отличается меньшей технической сложностью по сравнению с методом А.Х. Исмагилова.

Формирование острого торако-маммарного угла. Значительно более сложной задачей является реконструкция молочной железы при наличии птоза контралатеральной груди. В данной ситуации требуется формирование ИМС с острым Т-М углом и создание избытка покровных тканей для формирования нависающего нижнего полюса молочной железы.

В проводимом исследовании необходимость формирования острого Т-М угла возникла у 161 пациентки (83,4 %). Анализ полученных результатов показал наличие статистически достоверных различий в эффективности исследуемых методов реконструкции ИМС в формировании острого Т-М угла ($p = 0,0009$) (табл. 3).

При применении метода М. Nava формирования острого торако-маммарного угла удалось достичь лишь у 23,1 % пациенток (рис. 4).

Основной причиной низкой эффективности данного метода является уменьшение объема интракапсулярной полости и площади кожного чехла в процессе формирования складки. Это приводит к уменьшению площади покровных тканей, в результате чего нижний полюс реконструированной молочной железы располагается выше необходимого уровня, что препятствует формированию естественного нависания тканей над ИМС. Таким образом, мы считаем нецелесообразным применение способа М. Nava в случае необходимости реконструкции птозированной груди ввиду наименьшей эффективности в формировании острого Т-М угла.

Применение метода В. Seckel продемонстрировало более высокую эффективность. Острый Т-М угол был сформирован у 74,3 % пациенток данной группы, что статистически достоверно выше, чем в группе метода М. Nava ($p = 0,000003$), но достоверно ниже в сравнении с группой способа А.Х. Исмагилова ($p = 0,0261$). Более низкий процент достижения соответствия со здоровой грудью, в сравнении со способом А.Х. Исмагилова, обусловлен наложением фиксирующих швов на глубокие слои дермы, что приводит к вхождению в шов

большого объема тканей; в результате формируется массивная складка с расхождением начальных точек касательных, идущих от ИМС (то есть от кожной проекции наложенного узла) к нижнему полюсу груди и к передней грудной клетке. Формируется менее острый угол, что в ряде случаев препятствует достижению полной

симметрии с контралатеральной молочной железой (рис. 5).

Наиболее высокая эффективность формирования острого Т-М угла была отмечена при применении метода реконструкции ИМС А.Х. Исмагилова, что позволило достичь требуемого результата у 90,5 % пациенток (рис. 6).

Таблица 3. Распределение пациентов в группах исследования по эффективности формирования острого торако-маммарного угла в зависимости от применяемого метода восстановления ИМС

Острый торако-маммарный угол	Количество пациентов в исследуемых группах			Достоверная разница
	B. Seckel	M. Nava	Метод Исмагилова	
Эффект достигнут	26 (74,3 %)	12 (23,1 %)	67 (90,5 %)	p = 0,0009
Эффект не достигнут	9 (25,7 %)	40 (76,9 %)	7 (9,5 %)	p = 0,0009

Table 3. Distribution of patients stratified by the comparative success rates for achieving an acute thoraco-mammary angle across the three IMF reconstruction techniques

Acute thoraco-mammary angle	Number of patients by surgical technique group			Statistical significance (p-value)
	B. Seckel	M. Nava	A.Kh. Ismagilov	
Achieved	26 (74.3 %)	12 (23.1 %)	67 (90.5 %)	p = 0.0009
Not achieved	9 (25.7 %)	40 (76.9 %)	7 (9.5 %)	p = 0.0009



А



Б



В



Г

Рис. 4. Пациентка 51 год. До- и через 6 мес. после реконструкции молочной железы с формированием ИМС по методу М. Nava (А, Б — вид анфас; В, Г — вид правый полупрофиль)

Fig. 4. A 51-year-old female patient. Before and six months following the breast reconstruction with IMF formation using the Nava technique (А, Б — frontal view; В, Г — right semi-profile view)

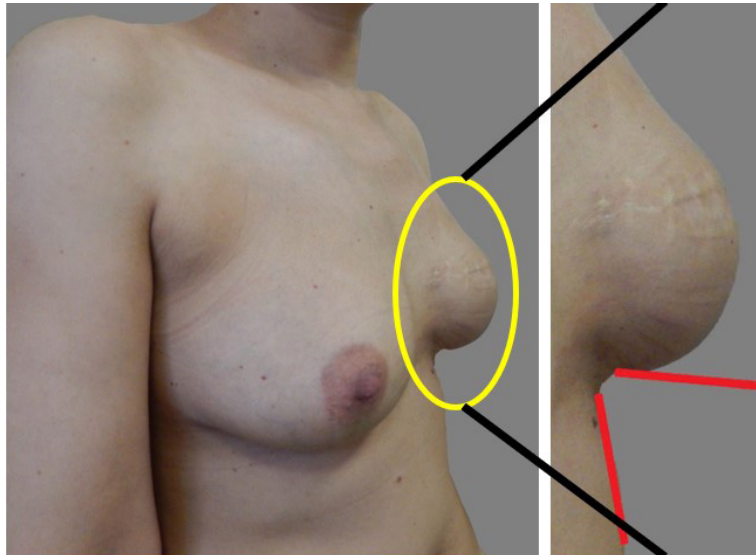


Рис. 5. Расхождение начальных точек касательных торако-маммарного угла при формировании массивной ИМС с использованием метода В. Seckel, в результате чего формируется недостаточно острый угол
 Fig. 5. Divergence of the initial anchor points for the thoraco-mammary angle during the formation of a substantial IMF using the Seckel technique, resulting in the creation of an insufficiently acute angle

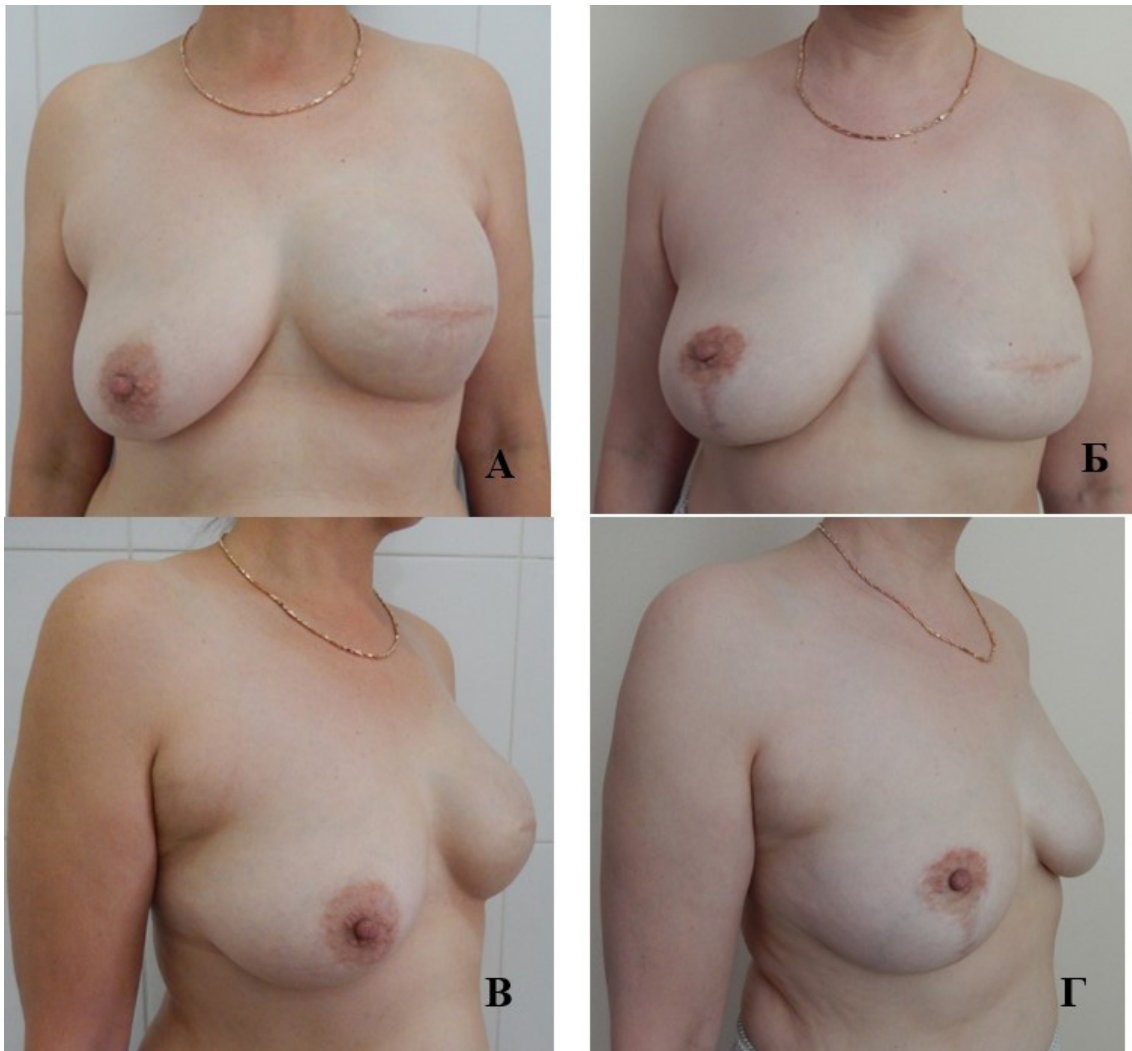


Рис. 6. Пациентка 51 год, до и через 8 мес. после реконструкции молочной железы с формированием ИМС по методу А.Х. Исмагилова (А, Б — вид анфас; В, Г — вид правый полупрофиль)
 Fig. 6. A 51-year-old patient, before and eight months after breast reconstruction with IMF formation using the A.Kh. Ismagilov technique (А, Б — frontal view; В, Г — right semi-profile view)

Таблица 4. Результаты анкетирования пациентов по шкале Satisfaction with Breasts в группах исследования

Время обследования	Методы реконструкции			Достоверная разница
	метод Seckel	метод Nava	Метод Исмагилова	
До операции	48,4 ± 8,5	47,2 ± 9,4	49,6 ± 9,7	p > 0,05
После операции	63,5 ± 7,9	69,4 ± 10,1	80,3 ± 9,8	p < 0,05
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	

Table 4. Patient-reported outcomes assessed by the BREAST-Q Satisfaction with Breasts domain score across the study groups

Time of assessment	Reconstruction method			Statistical significance (p-value)
	Seckel technique	Nava technique	Ismagilov technique	
Preoperative score	48.4 ± 8.5	47.2 ± 9.4	49.6 ± 9.7	p > 0.05
Postoperative score	63.5 ± 7.9	69.4 ± 10.1	80.3 ± 9.8	p < 0.05
	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	

В отличие от метода В. Seckel, фиксация тканей осуществляется не за счет захвата значительного объема дермы, а с использованием заднего листка капсулы эндопротеза. Во время тракции мягких тканей сверху подтягивается не большой объем тканей, а только в точках фиксации заднего листка к покровным тканям, то есть по линии максимального натяжения. При этом осуществляется внепроекционное наложение фиксирующих швов на мобилизованный задний листок капсулы, являющийся плотной и тонкой структурой. В результате формируется менее массивная складка, с меньшим расхождением начальных точек касательных идущих от ИМС к нижнему полюсу груди и к передней грудной клетке в сравнении с методом В. Seckel, то есть с более острым Т-М углом.

Оценка качества жизни пациенток. Анализ показателей КЖ по шкале Satisfaction with Breasts опросника Breast-Q показал достоверное улучшение результатов во всех исследуемых группах после выполнения реконструкции молочной железы (табл. 4). В группе метода В. Seckel среднее значение составило 63,5 балла, в группе метода М. Nava — 69,4 балла, тогда как в группе метода А.Х. Исмагилова показатель достиг 80,3 балла.

Применение метода М. Nava целесообразно у пациентов с отсутствием птоза молочных желез, однако у большинства женщин, в нашем исследовании — у 83,4 %, присутствуют элементы опущения тканей здоровой груди, которые имеют тенденцию к усугублению с течением времени. В случае необходимости создания складки с острым Т-М углом данный метод показал наименьшую эффективность (23,1 % случаев). Поэтому отсутствие возможности реконструкции необходимой формы молочной железы привело к не настолько значительному росту КЖ женщин.

Применение метода В. Seckel, несмотря на свою высокую эффективность в восстановлении острого Т-М угла (74,3 % случаев), способствует образованию умбиликаций кожи, которые наблюдались нами в 84,2 % случаев, ухудшающие эстетический результат реконструкции, что в свою очередь препятствует значительному росту КЖ пациентов.

В группе метода А.Х. Исмагилова наблюдается более значительное улучшение КЖ и, соответственно, удовлетворенностью полученным эстетическим эффектом относительно других групп. Полученные результаты обусловлены тем, что техника выполнения данного метода позволяет его использовать как у пациентов с отсутствием, так и с наличием элементов птоза здоровой груди, с получением приемлемого эстетического результата. К тому же при необходимости формирования острого Т-М угла он показал наибольшую эффективность (90,5 % случаев). Таким образом, применение метода А.Х. Исмагилова в большем проценте случаев позволяет реконструировать необходимую форму молочной железы, что в свою очередь увеличивает показатели КЖ пациентов относительно групп сравнения (p < 0,05).

Оценивая удовлетворенность пациентов реконструкцией в общем (Satisfaction with Outcome), в группе метода А.Х. Исмагилова был получен результат 91,7 ± 14,1, что оказалось несколько выше, чем в группе способа Seckel — 87,6 ± 17,7, и метода Nava — 88,3 ± 15,4, с отсутствием достоверной разницы (p > 0,05). По данной шкале проводится оценка не окончательного эстетического результата реконструкции, а именно соответствие собственным ожиданиям пациента, влияние самой операции на ее жизнь, а также тем, разочарована ли женщина решением о проведении реконструктивной опе-

рации или нет. Несмотря на это, в группе метода А.Х. Исмагилова наблюдается несколько большее удовлетворение результатом реконструкции молочной железы ($91,7 \pm 14,1$), в отличие от групп сравнения, что связано с эффективностью его применения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что реконструкция молочной железы сама по себе приводит к улучшению КЖ пациенток. Однако степень данного улучшения напрямую зависит от достигнутого эстетического результата реконструкции. Наиболее высокие показатели удовлетворенности были отмечены у пациенток, у которых удалось сформировать анатомически правильную форму молочной железы и достичь максимальной симметрии с контралатеральной стороной.

Таким образом, доказано, что достижение анатомически корректной формы молочной железы является важнейшим фактором, определяющим удовлетворенность пациенток результатами реконструкции и уровень их КЖ после хирургического лечения рака молочной железы.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают важную роль реконструкции молочной железы в реабилитации пациенток после радикального лечения РМЖ. Несмотря на высокую эффективность современных методов онкологического лечения, удаление молочной железы остается серьезной физической и психологической травмой для женщины.

Данный тезис подтверждает пятилетнее наблюдение за изменением КЖ пациентов после классической мастэктомии, проведенное В.Е. Карасевым [15]. Автор пришел к выводу, что удаление груди у пациентов приводит к резкому снижению КЖ и повышению уровня тревоги и депрессии. При этом с течением времени улучшения данных показателей не наблюдается. Это подтверждает положение о том, что визуальный дефект передней грудной стенки является самостоятельным источником хронического психосоциального дистресса.

Восстановление анатомической формы груди позволяет устранить выраженную деформацию передней грудной стенки и способствует возвращению пациентке ощущения целостности собственного тела. Подтверждением стали результаты проведения оценки КЖ пациентов с использованием опросников SF-36 и Breast-Q, которые показали, что сам факт выполнения одномоментной реконструкции молочной железы приводит к достоверному улучшению показателей, в том числе и в долгосрочной перспективе [15]. Однако в ходе данного исследования оце-

нивался именно факт проведения одномоментной реконструкции молочной железы, без учета эстетического результата реконструктивной операции.

Проведенное авторами статьи исследование показало, что степень улучшения КЖ пациенток зависит не только от факта восстановления молочной железы, но и от достигнутого эстетического результата реконструкции. Наиболее высокие показатели удовлетворенности пациенток наблюдались в тех случаях, когда удавалось добиться максимальной симметрии между реконструированной и контралатеральной молочной железой. Это подтверждает положение о том, что эстетический результат реконструкции является одним из ключевых факторов, определяющих эффективность реабилитации пациенток.

В свою очередь, конечная форма груди зависит от эффективности восстановления ИМС, являющейся одной из основных формообразующих структур молочной железы. Результаты проведенного исследования показали, что эффективность реконструкции ИМС существенно зависит от исходного состояния контралатеральной молочной железы. При отсутствии птоза тканей груди формирование тупого Т-М угла не представляет значительных технических трудностей. В таких случаях практически все исследуемые методы реконструкции позволяют достичь требуемого положения складки и получить сопоставимый эстетический результат.

Значительно более сложной задачей является реконструкция молочной железы при наличии птоза контралатеральной груди. В данной ситуации требуется не только сформировать ИМС, но и обеспечить создание избытка мягких тканей для формирования нависающего нижнего полюса молочной железы. Именно этот избыток тканей обеспечивает формирование острого Т-М угла, характерного для птозированной формы груди.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что достижение анатомически правильной формы молочной железы является одним из ключевых факторов успешной реабилитации пациенток после радикального лечения рака молочной железы. При этом особую роль играет правильное формирование ИМС и соответствующего Т-М угла.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что достижение более выраженной симметрии между реконструированной и здоровой молочной железой сопровождается более значительным улучшением показателей качества жизни пациенток и повышением их удовлет-

воренности результатами реконструкции. Таким образом, реконструкция молочной железы должна рассматриваться не только как восстановление утраченного объема тканей, но прежде всего как восстановление анатомически и эстетически полноценной формы груди. Особое внимание при этом должно уделяться правильному формированию инфрамаммарной складки и соответствующего торако-маммарного угла, поскольку именно эти элементы во многом определяют конечный эстетический результат реконструкции и степень улучшения качества жизни пациенток после хирургического лечения рака молочной железы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study 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. 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 Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Исмагилов А.Х. — идея публикации, разработка метода реконструкции инфрамаммарной складки и дизайна исследования;

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

Ismagilov A.Kh.: study conception, development of the inframammary fold reconstruction method, and study design; Kamaletdinov I.F.: Literature review, surgery data analysis and interpretation, and manuscript drafting.

All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication and agree to be accountable 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

- Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. Ю.Л.

Шевченко. М.: РАЕН, 2021: 664. [Novik A.A. Handbook of quality of life research in medicine. 4th ed., revised and enlarged. Ed. by Yu.L. Shevchenko. Moscow: RAEN, 2021: 664 (In Rus)].

- Мусаева, Н.Э., Дыхно Ю.А., Слонимская Е.М. Качество жизни больных при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2005; 14(2): 50-55. [Musaeva, N.E., Dykhno Yu.A., Slonimskaya E.M. Quality of life of patients with breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2005; 14(2): 50-55 (In Rus)].
- Исмагилов А.Х., Карасев В.Е. Результаты одномоментных двухэтапных реконструктивных операций у молодых женщин с раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022; 1: 14-19. [Ismagilov A.Kh., Karasev V.E. Results of single-stage two-stage reconstructive surgeries in young women with breast cancer. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2022; 1: 14-19 (In Rus)].-DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-14-19
- Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В., et al. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсульной контрактуры. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(3): 374-385. [Zikiryakhodjaev A.D., Shirokih I.M., Ablitsova N.V. et al. Single-stage breast reconstruction and postoperative radiation therapy: development of capsular contracture. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65(3): 374-385. (In Rus)].-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-3-374-385
- 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)].-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-16-2-66-73
- Ермошченкова М.В., Чиссов В.И., Усов А.В., et al. Применение биологических и синтетических материалов при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2017; 49(1): 23-32. [Ermoschenkova M.V., Chissov V.I., Usov A.V. et al. Use of biological and synthetic materials in reconstructive surgery in patients with breast cancer. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 49(1): 23-32 (In Rus)].-DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-3
- Качанов И.В., Кузнецов И.А. Кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной реконструкцией молочной железы силиконовым имплантантом: монография. Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». 2018; 138. [Kachanov I.V., Kuznetsov I.A. Skin-preserving mastectomy with simultaneous reconstruction of the mammary gland with a silicone implant: monograph. Penza: MCNS "Science and Education". 2018; 138 (In Rus)].
- Eichler C., Schell J., Uener J., et al. Inframammary Fold Reconstruction: A Biomechanical Analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016; 4(3): e634.-DOI: 10.1097/GOX.0000000000000568.
- Salgarello M., Visconti G., Barone-Adesi L. One-stage immediate breast reconstruction with implants in conservative mastectomies. *Breast Reconstruction — Current Techniques* (Ed. by Marzia Salgarello). 2012; 49-82.-DOI: 10.5772/39212.
- Blondeel P., Hijjawi J., Depypere H. et al. Shaping the breast in aesthetic and reconstructive breast surgery: an easy three-step principle. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123(2): 455-462.-DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181954cc1.

11. Hammond D.C. Atlas of aesthetic breast surgery. *Elsevier*. 2009; 261.
12. Shiffman M.A. Breast augmentation, principles and practice. *Springer*. 2009; 670.
13. Nava M., Quattrone P., Riggio E. Focus on the breast fascial system: a new approach for the inframammary fold reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 102(4): 1034-1045.-DOI: 10.1097/00006534-199809040-00018.
14. RU Patent 2567790, Исмагилов А.Х., Хасанов Р.Ш., Камалетдинов И.Ф. Способ формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы. Рос. Фед: ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ. Оpubл. 10.11.2015. [RU Patent 2567790, Ismagilov A.Kh., Khasanov R.Sh., Kamaletdinov I.F. A method for forming an inframammary fold during two-stage breast reconstruction. Rus. Fed: Republican Clinical Oncology Dispensary MH of the Republic of Tatarstan. Published 10.11.2015 (In Rus)].
15. Карасев В.Е., Долгих В.Т., Ершов А.В. Уровень стресса и тревожности у женщин репродуктивного возраста в зависимости от хирургического вмешательства в связи с раком молочной железы. *Вестник СурГУ*. 2019; 40(2): 63-68. [Karasev V.E., Dolgikh V.T., Ershov A.V. The level of stress and anxiety in women of reproductive age depending on surgical intervention in connection with breast cancer. Bulletin of Surgut State University. 2019; 40(2): 63-68 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Артур Халитович Исмагилов / Artur Kh. Ismagilov / ORCID ID: 0000-0003-4205-6507.

Ильнур Фаритович Камалетдинов / Ilnur F. Kamaletdinov / ORCID ID: 0000-0003-4725-967X.





© И.В. Кобзева, Т.Ф. Маливанова, Ю.Б. Сучкова, А.И. Головкова,
Е.С. Любаева, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, М.Ю. Сухова,
Т.А. Астрелина, Ю.Д. Удалов

Иммуновоспалительный статус больных раком молочной железы как фактор прогноза развития раннего лучевого повреждения кожи при адъювантной лучевой терапии

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

© Irina V. Kobzeva, Tatyana F. Malivanova, Yulia B. Suchkova, Anastasia I. Golovkova,
Ekaterina S. Lubaeva, Daria Yu. Usupzhanova, Vitaliy A. Brunchukov, Marina Yu. Sukhova,
Tatiana A. Astrelina, Yuri D. Udalov

The Immune-Inflammatory Status of Breast Cancer Patients as a Prognostic Factor for the Development of Acute Radiation-Induced Skin Injury During Adjuvant Radiotherapy

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
Moscow, the Russian Federation

Введение. Адъювантная лучевая терапия (АДЛТ) является стандартным лечением рака молочной железы (РМЖ), однако ранние лучевые повреждения кожи (РЛПК) остаются частым осложнением, ухудшающим переносимость лечения и качество жизни. Поиск прогностических маркеров индивидуальной радиочувствительности нормальных тканей является актуальной задачей современной радиологии. Особый интерес вызывает иммуновоспалительный статус пациенток до АДЛТ, а также влияние предшествующей полихимиотерапии (ПХТ), способной модифицировать системное воспаление и Т-клеточный баланс.

Цель. Оценить прогностическую значимость интегральных индексов воспаления (индекс системного воспаления (SIRI), индекс системного воспалительного ответа (SII) и совокупный системный индекс воспаления (AISI) и параметров Т-клеточного иммунитета, включая иммунорегуляторный индекс (ИРИ) (CD4+/CD8+), в развитии РЛПК у пациенток с РМЖ при проведении АДЛТ, в том числе получавших ПХТ.

Материалы и методы. В исследование включены 168 пациенток с РМЖ I–III стадии, получивших АДЛТ в режиме гипофракционирования. До начала ЛТ оценивали показатели периферической крови, рассчитывали SIRI, SII, AISI, определяли субпопуляционный состав Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) методом проточной цитофлуориметрии. РЛПК оценивали клинически. Группы стратифицировали с учетом предшествующей ПХТ.

Результаты. РЛПК зафиксированы у всех пациенток, II–III степень отмечена у 32,7 %. В общей группе базовые гематологические и иммунологические показатели находились в пределах референсных значений. Частота РЛПК не различалась между пациентками с ПХТ и без нее (33,3 против 35,4 % соответственно, $p = 0,48$). В группе ПХТ определялись более выраженный нейтрофильно-моноцитарный профиль и снижение показателей лимфоцитарного звена. У пациенток с ПХТ и РЛПК II–III степени отмечались более

Introduction. Adjuvant radiotherapy (RT) is a standard component of treatment for breast cancer (BC). However, acute radiation dermatitis (ARD) remains a frequent complication that impairs treatment tolerance and quality of life. Identification of predictive markers of individual normal tissue radiosensitivity is a major challenge in modern radiation oncology. Increasing attention is focused on baseline immune-inflammatory status prior to RT and the impact of prior chemotherapy (CT), which may alter systemic inflammation and T-cell homeostasis.

Aim. To evaluate the prognostic significance of integrated inflammatory indices (Systemic Inflammatory Response Index, SIRI; Systemic Immune-Inflammation Index, SII; Aggregate Index of Systemic Inflammation, AISI) and T-cell immunity parameters, including the immune regulatory index (IRI; CD4+/CD8+ ratio), in the development of ARD in BC patients undergoing adjuvant RT, including those who received CT.

Materials and Methods. This prospective study included 168 patients with stage I–III BC who received hypofractionated adjuvant RT. Prior to RT initiation, peripheral blood counts were obtained to calculate SIRI, SII, and AISI. T-lymphocyte subpopulations (CD4+, CD8+) were quantified using flow cytometry. RD were assessed clinically. Patients were stratified based on prior CT exposure.

Results. ARD was observed in all patients, with grade II–III reactions occurring in 32.7 % of cases. Baseline hematological and immunological parameters in the overall cohort were within normal reference ranges. The incidence of grade II–III ARD did not differ significantly between patients with and without prior CT (33.3 vs. 35.4 %, $p = 0.48$). Patients who received CT demonstrated a more pronounced neutrophil-monocyte profile and relative lymphopenia. Within the CT subgroup, patients who developed grade II–III ARD had sig-

высокие значения SIRI, чем при I степени ($p = 0,048$; 1,069 [0,9199; 1,218] против 1,395 [1,024; 1,767]). Пороговые значения $SIRI \geq 1,25$ и $SII \geq 540$ ассоциировались с более чем трехкратным увеличением риска тяжелых РЛПК. Также выявлено снижение иммунорегуляторного индекса за счет относительного преобладания $CD8^+$ клеток после ПХТ.

Выводы. Исходный иммунновоспалительный профиль и субпопуляционный состав Т-клеток влияют на индивидуальную радиочувствительность кожи у пациенток с РМЖ. Учет данных показателей может быть полезен для персонализации АДЛТ.

Ключевые слова: лучевая терапия; рак молочной железы; лучевые реакции и осложнения; системные воспалительные индексы; иммунорегуляторный индекс

Для цитирования: Кобзева И.В., Маливанова Т.Ф., Сучкова Ю.Б., Головкова А.И., Любаева Е.С., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Сухова М.Ю., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д. Иммунновоспалительный статус больных раком молочной железы как фактор прогноза развития раннего лучевого повреждения кожи при адъювантной лучевой терапии. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 616-626.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2613

✉ Контакты: Кобзева Ирина Владимировна, irina-kobzeva@yandex.ru

Введение

Сегодня лучевая терапия (ЛТ) является неотъемлемым этапом комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ) для снижения местных рецидивов и возможности проведения органосохраняющих методов лечения с хорошей социальной и семейной реабилитацией [1]. Однако, наряду с противоопухолевой эффективностью на фоне относительно хорошей переносимости, ЛТ инициирует широкий спектр биологических эффектов, запускающих различные воспалительные процессы, которые затрагивают систему кроветворения и иммунитета. Первичным органом, в котором инициируются описанные изменения, становится кожа в области воздействия ионизирующего излучения (ИИ). Ранние лучевые повреждения кожи (РЛПК) практически всегда сопровождают период ЛТ. Их патогенез имеет многофакторный характер, зависящий как от характера облучения, уровней мощности и дозы ИИ, так и от исходного общего состояния пациентки и ее иммунного статуса (ИС), наличия предшествующей лекарственной и/или иммунотерапии [2–5].

Непосредственное воздействие ИИ запускает каскад клеточного стресса, обусловленный прямым повреждением ДНК и образованием активных форм кислорода. Далее следует высвобождение молекулярных сигналов опасности (DAMPs), активируются рецепторы паттерн-распознающих систем (TLR и cGAS-STING) и сигнальных путей NF- κ B и MAPK. Это вызывает транскрипцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и 6), а также факторов роста и хемокинов (CXCL8, CCL2), миграцию иммунных клеток. Формиру-

ется микросреда острого воспалительного ответа, обеспечивающая привлечение нейтрофилов, моноцитов и макрофагов в поврежденные ткани [6]. Нейтрофилы усиливают повреждение через дегрануляцию, образование NET-структур и генерацию ROS, тогда как моноциты и макрофаги переходят в воспалительный M1-подтип, продуцируя NO, TNF- α и IL-12 [7–8]. Устойчивое повышение экспрессии TNF- α также усиливает миграцию лейкоцитов в кожу, повышает проницаемость эндотелия и формирует замкнутый воспалительный цикл. Вместе эти механизмы определяют развитие клинически наблюдаемого острого лучевого повреждения кожи [6].

Conclusion. Baseline immune-inflammatory profile and T-cell subset composition influence individual skin radiosensitivity in BC patients undergoing RT. Assessment of these parameters may be useful for personalizing adjuvant RT strategies.

Keywords: radiation therapy; breast cancer; radiation-induced skin injuries and complications; systemic inflammatory indices; immune regulatory index

For Citation: Irina V. Kobzeva, Tatyana F. Malivanova, Yulia B. Suchkova, Anastasia I. Golovkova, Ekaterina S. Lubaeva, Daria Yu. Usupzhanova, Vitaliy A. Brunchukov, Marina Yu. Sukhova, Tatiana A. Astrelina, Yury D. Udalov. The immune-inflammatory status of breast cancer patients as a prognostic factor for the development of acute radiation-induced skin injury during adjuvant radiotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 616-626.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2613

ется микросреда острого воспалительного ответа, обеспечивающая привлечение нейтрофилов, моноцитов и макрофагов в поврежденные ткани [6]. Нейтрофилы усиливают повреждение через дегрануляцию, образование NET-структур и генерацию ROS, тогда как моноциты и макрофаги переходят в воспалительный M1-подтип, продуцируя NO, TNF- α и IL-12 [7–8]. Устойчивое повышение экспрессии TNF- α также усиливает миграцию лейкоцитов в кожу, повышает проницаемость эндотелия и формирует замкнутый воспалительный цикл. Вместе эти механизмы определяют развитие клинически наблюдаемого острого лучевого повреждения кожи [6].

Возможность прогнозирования лучевых реакций со стороны нормальных тканей остается одной из ключевых задач современной радиобиологии и клинической радиотерапии. Особый интерес в этом аспекте представляет собой иммунновоспалительный статус пациентов до начала проведения ЛТ, поскольку именно он может во многом определять характер и интенсивность локального тканевого ответа на ИИ [4, 9].

Для комплексной оценки активности лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов и более точного описания состояния иммунновоспалительного статуса рассчитывают интегральные маркеры: индекс системного воспаления (SIRI), индекс системного воспалительного ответа (SII) и совокупный системный индекс воспаления (AISI) [11]. Данные критерии, отражающие баланс между миелоидным компонентом и лимфоцитарным звеном иммунной системы, в настоящее время рассматривают как репрезентативные показатели системной активации врожденного иммунитета и относительной

лимфопении — двух ключевых факторов, определяющих индивидуальную восприимчивость тканей к повреждающим воздействиям, включая ИИ [12–14].

На этом фоне особую роль приобретает состояние лимфоцитарного звена, особенно Т-лимфоцитов, которые выступают центральными модуляторами воспалительного ответа, регенерации тканей и иммунного гомеостаза [6, 9, 15–16].

Поэтому первичное состояние иммунной и кроветворной системы стоит рассматривать как важный прогностический маркер в формировании иммуновоспалительного состояния при воздействии ИИ. Наиболее значимым фактором, который может оказать существенное влияние на данное состояние, является системная полихимиотерапия (ПХТ), проведенная до адъювантной лучевой терапии (АДЛТ). Около 30–40 % пациенток с первичным РМЖ нуждаются в проведении системной ПХТ, которая уменьшает лимфоцитарный запас, приводит к дисбалансу между CD4⁺ и CD8⁺ клетками, а также способствует формированию провоспалительного профиля с повышением радиочувствительности кожи у пациенток [6].

Мы предположили, что индексы системного воспаления (SIRI, SPI и AISI), а также иммунорегуляторный индекс (ИРИ), представляющий собой соотношение CD4⁺ и CD8⁺ клеток, отражающее системное воспаление и иммунный дисбаланс, могут быть предложены как прогностические факторы развития РЛПК у пациенток с первичным местнораспространенным РМЖ при проведении АДЛТ. Целью исследования явилась оценка прогностической значимости интегральных индексов воспаления и иммунорегуляторного индекса в развитии тяжелых РЛПК после АДЛТ в режиме гипофракционирования у пациенток с первичным местнораспространенным РМЖ, в том числе получавших ПХТ.

Материалы и методы

Дизайн исследования и характеристика пациенток. Проспективное одноцентровое когортное наблюдательное исследование проводилось на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в период с 2020 по 2025 гг. В исследование были включены 168 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ I–III стадии, получивших адъювантную дистанционную лучевую терапию.

Критериями включения в исследование являлись возраст 18 лет и старше, отсутствие признаков острого инфекционного процесса на момент включения, наличие полных клинико-лабораторных данных и подписанное информированное согласие.

Критериями исключения являлись отказ от участия в исследовании, активные инфекционные заболевания, аутоиммунные и системные воспалительные заболевания, конкурентная химиолучевая терапия, гематологические заболевания, прием системных глюкокортикостероидов или иммуносупрессивной терапии, наличие других злокачественных новообразований, а также неполные клинико-лабораторные данные.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных РМЖ

Клинико-морфологические характеристики	n = 168	%
< 50 лет	41	24,4 %
≥ 50 лет	127	75,6 %
0–I стадия	58	34,5 %
II стадия	75	44,6 %
III стадия	35	20,8 %
G1	19	12,0 %
G2	91	57,6 %
G3	48	30,4 %
нет данных	10	
Lum A	43	30,7 %
Lum B (HER2-)	68	48,6 %
Lum B (HER2+)	19	13,6 %
HER2	10	7,1 %
нет данных	3	
неспецифический	138	84,1 %
дольковый	17	10,4 %
другие	9	5,5 %
нет данных	4	

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the BC patient cohort

Clinical and morphological characteristics	n = 168	%
< 50 years	41	24.4 %
≥ 50 years	127	75.6 %
0–I stage	58	34.5 %
II stage	75	44.6 %
III stage	35	20.8 %
G1	19	12.0 %
G2	91	57.6 %
G3	48	30.4 %
No data	10	
Lum A	43	30.7 %
Lum B (HER2-)	68	48.6 %
Lum B (HER2+)	19	13.6 %
HER2	10	7.1 %
No data	3	
Invasive carcinoma of no special type (NST)	138	84.1 %
Lobular carcinoma	17	10.4 %
Others	9	5.5 %
No data	4	

Клинико-морфологическая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, протокол № 42 от 11.08.2020. Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинской информации.

Противоопухолевое лечение и оценка лучевых кожных реакций. На первом этапе противоопухолевого лечения всем пациенткам было выполнено радикальное хирургическое вмешательство по поводу РМЖ. Предшествующая полихимиотерапия была проведена 89 пациенткам, что составило 53 % общей когорты.

АДЛТ проводили не менее чем через месяц после оперативного вмешательства или завершения химиотерапевтического лечения в режиме гипофракционирования с использованием фотонного излучения на ускорителе Varian Trilogy, МЛК, системы портальной визуализации и индивидуальных фиксирующих устройств. Лечение выполнялось методом многопольного статического облучения с разовой дозой 2,67 Гр до суммарной очаговой дозы 40,05 Гр на область послеоперационного рубца молочной железы и зон регионарного лимфооттока.

Степень РЛПК оценивалась врачом-радиотерапевтом по шкале RTOG: I степень — очаговая слабовыраженная эритема, сухое шелушение; II степень — яркая эритема, очаговое влажное шелушение, умеренный отек; III степень — сливной влажный эпидермит; IV степень — некроз.

Лабораторные методы исследования. До начала курса АДЛТ проводили забор венозной крови с целью выполнения лабораторных исследований. Забор периферической крови выполнялся однократно до начала курса лучевой терапии.

Общие показатели периферической крови определялись с использованием стандартных методик на гематологическом анализаторе, после чего рассчитывали индексы системного воспаления:

Индекс системного воспалительного ответа:

$SIRI = \text{количество нейтрофилов} \times \text{количество моноцитов} / \text{количество лимфоцитов}$

Индекс системного воспаления:

$SII = \text{количество нейтрофилов} \times \text{количество тромбоцитов} / \text{количество лимфоцитов}$

Совокупный системный индекс воспаления:

$AISI = \text{количество нейтрофилов} \times \text{количество моноцитов} \times \text{количество тромбоцитов} / \text{количество лимфоцитов}$

Первоначально проводили расчет количественных показателей с оценкой чувствительности и специфичности каждого из факторов,

после чего определяли пороговые значения исследуемых показателей.

Показатели Т-клеточного иммунитета определяли путем подсчета основных субпопуляций Т-лимфоцитов на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto II с использованием моноклональных антител Multitest IMK kit с пробирками BD Trucount, Becton Dickinson. Анализ результатов выполняли с помощью программного обеспечения BD FACS Diva 6.0. Иммунорегуляторный индекс рассчитывали как отношение $CD3+/CD4+$ клеток к $CD3+/CD8+$ клеткам.

Референсные значения основных гематологических показателей и основных Т-клеточных субпопуляций представлены в табл. 2.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные представляли в виде средних

Таблица 2. Основные показатели периферической крови и иммунограммы и их референсные значения

Показатель	Референсные значения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4–9
Лимфоциты (абсолютное количество), $\times 10^9/\text{л}$	1,2–3,0
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0–0,8
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,7–7,7
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	180–320
Т-лимфоциты ($CD3+$), $\times 10^6/\text{мл}$	0,950–1,800
Т-хелперы ($CD4+$, $CD3+$), $\times 10^6/\text{мл}$	0,570–1,100
Т-цитотоксические ($CD8+$, $CD3+$), $\times 10^6/\text{мл}$	0,450–0,850
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) ($CD4+/CD8+$)	1,0–2,5

Table 2. Peripheral blood and immunophenotypic parameters analyzed, with standard reference ranges

Parameter	Reference range
Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	4–9
Lymphocytes, absolute, $\times 10^9/\text{L}$	1.2–3.0
Monocytes, $\times 10^9/\text{L}$	0–0.8
Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	1.7–7.7
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	180–320
T lymphocytes ($CD3+$), $\times 10^6/\text{mL}$	0.950–1.800
Helper T cells ($CD4+/CD3+$), $\times 10^6/\text{mL}$	0.570–1.100
Cytotoxic T cells ($CD8+/CD3+$), $\times 10^6/\text{mL}$	0.450–0.850
Immune Regulatory Index (IRI) ($CD4+/CD8+$ ratio)	1.0–2.5

значений и 95 %-ных доверительных интервалов, а также, при необходимости, в виде медианы и межквартильного размаха для признаков с распределением, отличным от нормального.

Для сравнения независимых групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Для анализа категориальных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при наличии малых ожидаемых частот.

Пороговые значения индексов SIRI и SII определяли методом ROC-анализа с выбором оптимальной точки отсечения по критерию Юдена. Для оценки связи между исследуемыми показателями и риском развития выраженных РЛПК рассчитывали отношение шансов (ОШ, OR) и 95 %-ный доверительный интервал.

Номинальный уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$. Поскольку анализ пороговых значений носил описательный и разведочный характер, поправка на множе-

ственные сравнения не применялась. Значения p интерпретировали как номинальные; 95 % ДИ для ОШ также были представлены в первоначальном варианте без поправок на множественные сравнения, что позволило сохранить клиническую интерпретируемость результатов. Основной акцент при анализе делали не только на уровне p , но и на величине эффекта, направлении выявленных ассоциаций и доверительных интервалах для отношения шансов.

Результаты

Развитие РЛПК было зафиксировано у всех пациенток с РМЖ, получивших АДЛТ. У 113 пациенток (67,3 %) — РЛПК I степени, II–III степени встречались у 55 пациенток (32,7 %) (в данной выборке III степень лучевой реакции была зафиксирована только у двух пациенток, в связи с чем они были объединены с пациентками с РЛПК II степени для анализа клинически

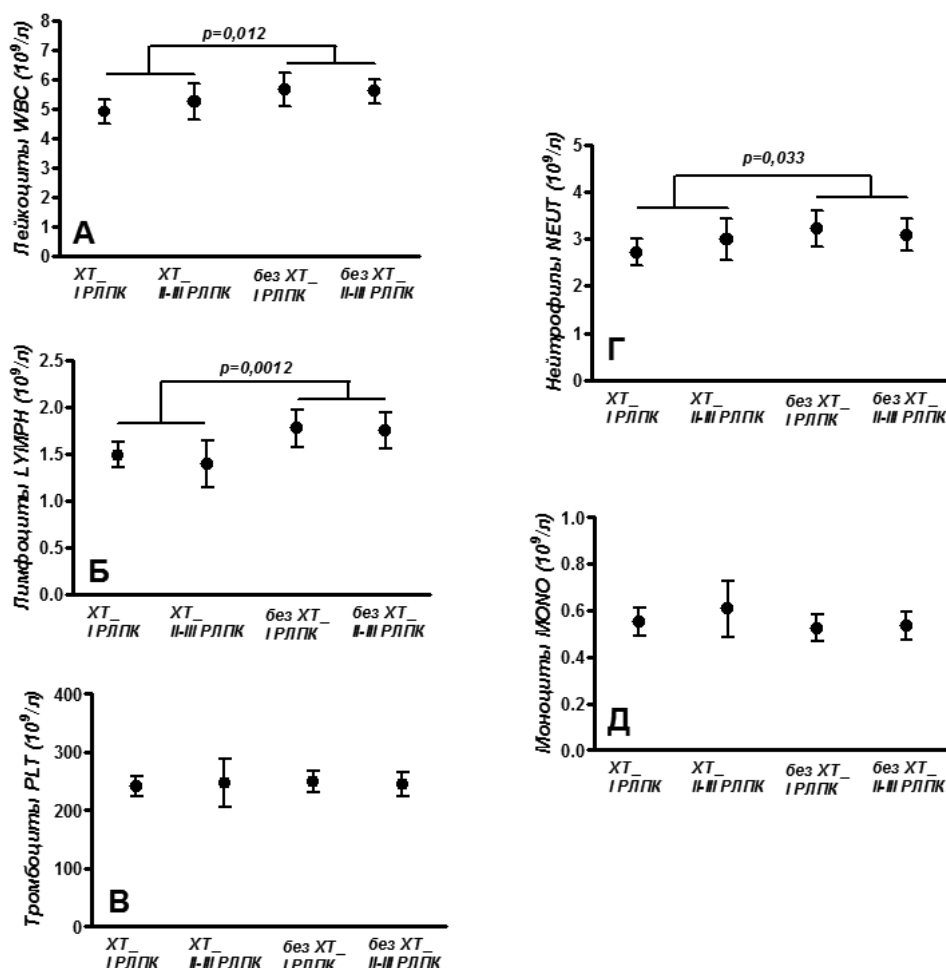


Рис. 1. Показатели лейкоцитов (А), лимфоцитов (Б) и нейтрофилов (В) у пациенток с РМЖ до начала АДЛТ в зависимости от наличия предшествующей ПХТ. Представлены средние значения и 95 %-ные доверительные интервалы: лейкоциты — 5,00 [4,67; 5,33] против 5,63 [5,26; 5,99], $p = 0,01$; лимфоциты — 1,46 [1,35; 1,58] против 1,77 [1,63; 1,91], $p = 0,001$; нейтрофилы — 2,79 [2,56; 3,03] против 3,17 [2,91; 3,43], $p = 0,03$

Fig. 1. Leukocyte (A), lymphocyte (B), and neutrophil (B) counts in BC patients prior to adjuvant radiotherapy, stratified by prior CT status. Data are presented as mean with 95 % confidence intervals. Leukocytes: 5.00 [4.67; 5.33] vs. 5.63 [5.26; 5.99], $p = 0.01$; lymphocytes: 1.46 [1.35; 1.58] vs. 1.77 [1.63; 1.91], $p = 0.001$; neutrophils: 2.79 [2.56; 3.03] vs. 3.17 [2.91; 3.43], $p = 0.03$

значимой токсичности). Учитывая, что предшествующая ПХТ может повлиять на основные иммуногематологические показатели, мы провели стратифицированный анализ, разделив пациенток на две группы — тех, кто получал и не получал предшествующую ПХТ. Внутри каждой группы была проведена дополнительная стратификация по степени РЛПК.

Первоначально мы оценили влияние ранее проведенной ПХТ на развитие более тяжелых РЛПК в общей группе пациенток. Статистически значимой разницы в частоте развития РЛПК в группах женщин, получавших и не получавших ХТ, выявлено не было (33,3 против 35,4 % соответственно, $p = 0,48$).

В дальнейшем был выполнен анализ по оценке прогностической значимости основных гематологических показателей. Показатели в общей выборке пациенток находились в пределах референсных значений, со статистически значимой разницей по группам пациенток, получавших и не получавших предшествующую ПХТ, между значениями показателей лейкоцитов ($p = 0,012$; группа с ПХТ 5,000 [4,668; 5,333] против группы без ПХТ 5,628 [5,263; 5,992]), лимфоцитов ($p = 0,0012$; группа с ПХТ 1,464 [1,346; 1,583] против группы без ПХТ 1,770 [1,628; 1,913]) и нейтрофилов ($p = 0,033$; группа ПХТ 2,791 [2,555; 3,027] против группы без ПХТ 3,172 [2,910; 3,433]). Статистически значимой разницы в частоте развития и степени тяжести РЛПК

в зависимости от данных показателей выявлено не было (рис. 1).

Для определения прогностической значимости индексов системно-воспалительных процессов оценили их распределения в исследуемых группах. Было выявлено, что в подгруппе пациенток, получивших ПХТ, и у которых впоследствии было зафиксировано развитие РЛПК II–III степени после АДЛТ, уровень SIRI был статистически значимо выше, чем у пациенток с РЛПК I степени ($p = 0,048$; I степень — 1,069 [0,9199; 1,218] против II–III — 1,395 [1,024; 1,767]). Индексы AISI ($p > 0,05$; I степень — 262,3 [219,7; 305,0] против II–III — 354,2, [238,2; 470,2]) и SII ($p > 0,05$; I — 473,9 [410,5; 537,2] против II–III — 561,1 [434,2; 688,1]) не продемонстрировали превосходной дискриминативной способности по сравнению с SIRI. Аналогичная, но статистически незначимая разница была зарегистрирована для индексов SII и AISI (рис. 2). При этом значения индексов во всех остальных группах оставались сопоставимы (1,0 для SIRI, 450 для SII и 250 для AISI).

Для определения пороговых значений исследуемых индексов и выявления их прогностической значимости в ходе исследования был проведен анализ распределения показателей у пациенток с I и II–III степенью РЛПК, получавших ПХТ, с последовательной оценкой квартильных интервалов. Наиболее устойчивым пороговым значением для SIRI в группе пациенток,

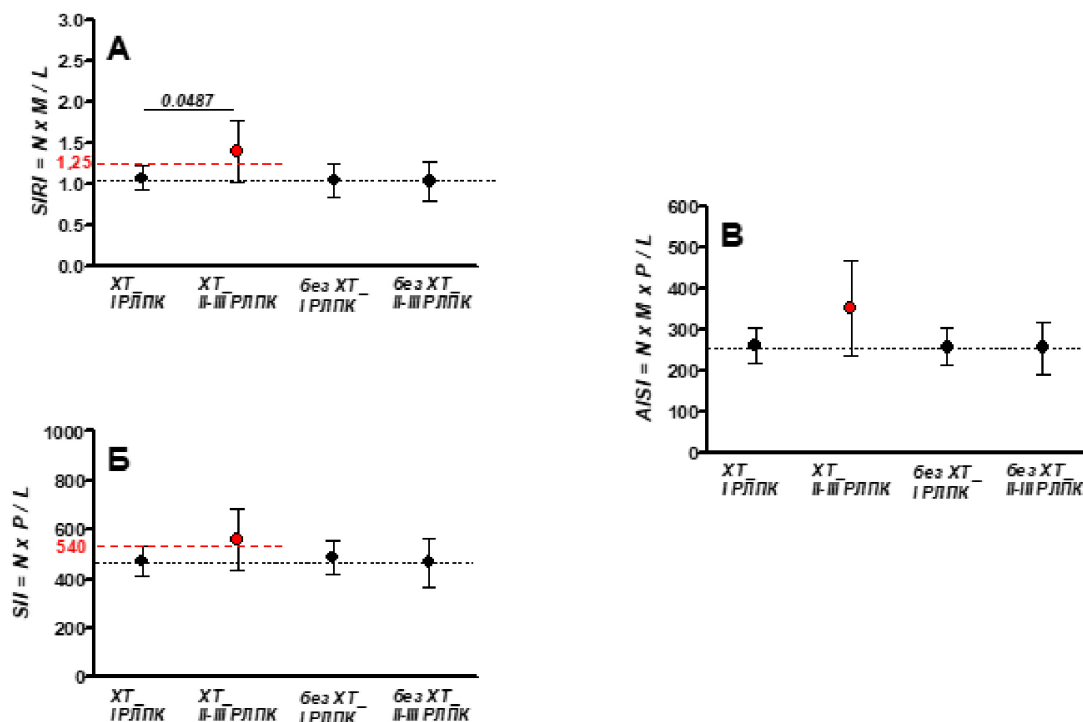


Рис. 2. Интегральные воспалительные индексы SIRI (А), SII (Б) и AISI (В) у пациенток с I и II–III степенью РЛПК после ПХТ. Представлены средние значения и 95 %-ные доверительные интервалы: SIRI — 1,40 [1,02; 1,77] против 1,07 [0,92; 1,22], $p = 0,05$

Fig. 2. Systemic inflammatory indices (SIRI) (A), SII (Б), and AISI (B) in patients with grade I and grade II–III radiation-induced skin injuries following CT. Data are presented as mean with 95 % confidence intervals: SIRI: 1.40 [1.02; 1.77] vs. 1.07 [0.92; 1.22], $p = 0.05$

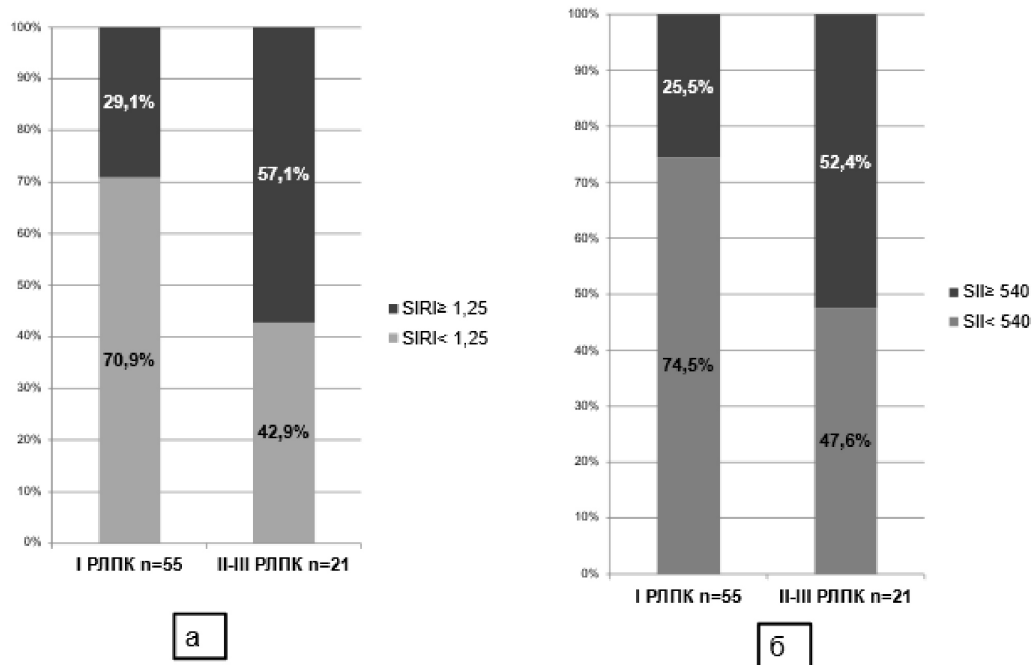


Рис. 3. Процентное распределение пациенток с РМЖ, получавших предшествующую ПХТ, по группам с I и II-III степенью РЛПК в зависимости от пороговых значений SIRI (а) и SII (б) до начала АДЛТ

Fig. 3. Percentage distribution of BC patients who received chemotherapy, stratified by the grade of radiation-induced skin reaction (grade I vs. grades II-III), according to predefined pre-radiotherapy threshold values for (a) SIRI and (б) SII

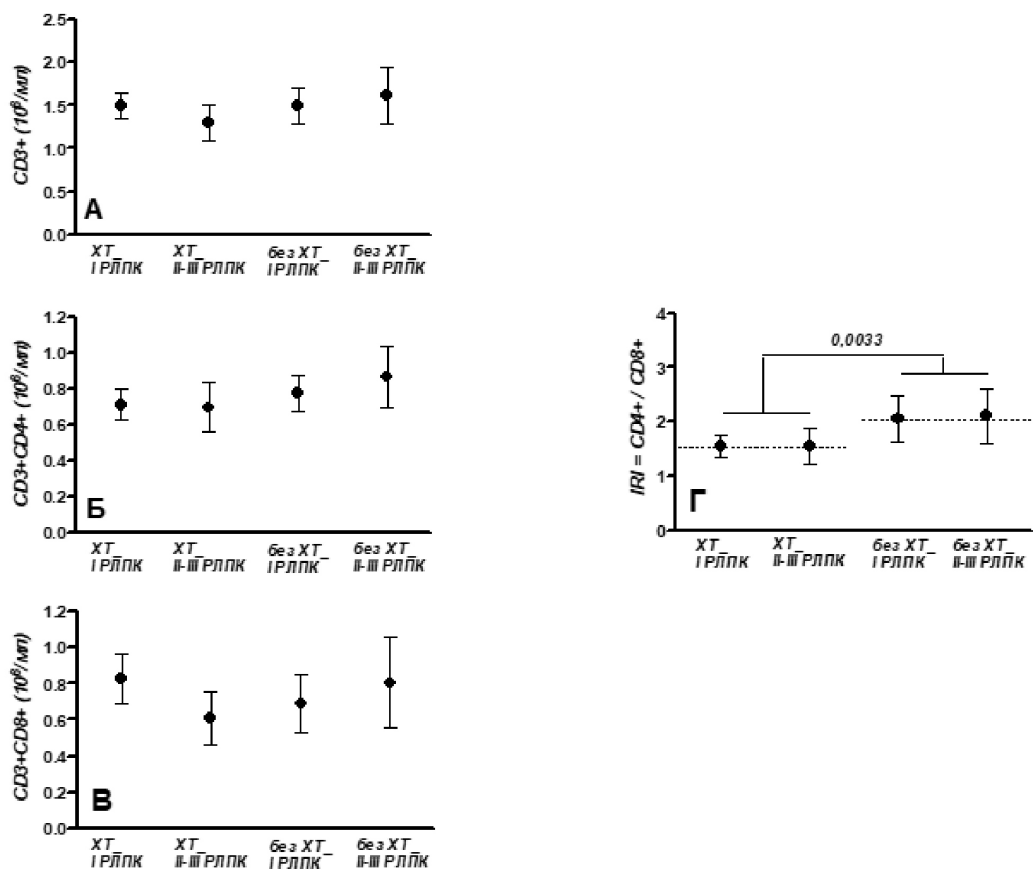


Рис. 4. Субпопуляции Т-клеток (CD3+ (А), CD3+/CD4+ (Б), CD3+/CD8+ (В)) и иммунорегуляторный индекс (Г) у пациенток с РМЖ до начала АДЛТ в зависимости от наличия предшествующей ПХТ и степени РЛПК. Представлены средние значения и 95 %-ные доверительные интервалы: иммунорегуляторный индекс — 1,55 [1,38; 1,73] против 2,07 [1,76; 2,39], $p = 0,003$

Fig. 4. T-cell subpopulations (CD3+ (A), CD3+/CD4+ (Б), CD3+/CD8+ (В)) and the immune regulatory index (Г) in BC patients prior to the start of adjuvant RT, depending on prior CT and the severity of radiation-induced skin reactions. Mean values and 95 % confidence intervals are presented: immune regulatory index — 1.55 [1.38; 1.73] vs. 2.07 [1.76; 2.39], $p = 0.003$

получивших ХТ и имевших РЛПК II–III степени после АДЛТ, был определен уровень $\geq 1,25$, с отношением шансов (OR = 3,25 [1,147; 9,213], $p\chi^2 = 0,024$). Аналогичным образом повышенный уровень базового значения SII показал значимую прогностическую ценность в подгруппе с ПХТ. Оптимальным пороговым значением было определено значение 540 (OR = 3,221 [1,128; 9,201], $p\chi^2 = 0,026$), порог в 561 также продемонстрировал аналогичную значимость (OR = 3,258 [1,118; 9,488]). Пороговые значения для данных индексов, имеющих прогностическую значимость, в общей группе пациенток и в группе без ХТ не выявлены. Для AISI не были выявлены значимые пороговые значения ни в одной из исследуемых групп (рис. 3).

На втором этапе исследования был проведен анализ состояния Т-клеточного иммунитета у пациенток с РМЖ до АДЛТ (рис. 4). Базовые показатели CD4+ и CD8+ Т-клеток в общей группе находились в пределах референсных значений, но с некоторой вариабельностью между группами у пациенток с ПХТ и без ПХТ. У пациенток после ПХТ отмечалась тенденция к более низким значениям CD4+ клеток при сопоставимых уровнях CD8+ клеток, однако статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

При расчете ИРИ было подтверждено, что в группе пациенток с исходно проведенной ПХТ в крови преобладали CD8+ клетки, что приводило к статистически значимому уменьшению ИРИ ($p = 0,0033$; 1,553 [1,376; 1,730] против 2,074 [1,761; 2,388]). Однако влияние ИРИ на развитие РЛПК внутри групп (с ПХТ и без ПХТ) не было подтверждено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Несмотря на относительно хорошую переносимость АДЛТ при локализованном РМЖ, особенно в режиме гипофракционирования, РЛПК регистрируются практически у всех пациенток. Развитие тяжелых лучевых повреждений кожи может не только привести к ухудшению качества жизни, но и потребовать временной приостановки или коррекции режима ЛТ, что, в свою очередь, нарушает последовательность и интенсивность онкологического лечения [3, 4]. Это, безусловно, определяет актуальность исследований для поиска маркеров индивидуальной радиочувствительности.

В то же время, несмотря на снижение частоты выраженности ранних лучевых кожных реакций при современных режимах гипофракционирования, РЛПК остаются наиболее частым проявлением ранней токсичности лучевой терапии при РМЖ. Даже реакции I–II степени

могут сопровождаться выраженным дискомфортом, требовать проведения местной терапии и более тщательного наблюдения. В этой связи практическая значимость настоящего исследования заключалась в возможности стратификации риска развития более выраженных кожных реакций на основании доступных лабораторных показателей до начала лечения, что может быть использовано для индивидуализации профилактических и наблюдательных мероприятий у пациенток группы риска.

Проведенное исследование является одноцентровым и направлено на выявление прогностических факторов развития РЛПК после АДЛТ. В исследовании приняли участие 168 пациенток с местнораспространенным РМЖ. Полученные результаты демонстрируют, что исходное состояние иммунной системы, отражаемое как воспалительно-миелоидным профилем периферической крови, так и параметрами Т-клеточного звена, играет важную роль в формировании индивидуальной радиочувствительности кожи к лучевой терапии у пациенток при местнораспространенном раке молочной железы.

Наиболее значимые различия в частоте развития более тяжелых РЛПК были выявлены между пациентками, стратифицированными по наличию предшествующей ПХТ. В ходе нашего исследования определено, что пациентки, прошедшие ПХТ до ЛТ и у которых были зарегистрированы более тяжелые РЛПК, имели более выраженный нейтрофильно-моноцитарный сдвиг в начале ЛТ, характеризовавшийся повышением системно-воспалительных индексов — SIRI, SII и AISI, что, возможно, свидетельствует о преобладании провоспалительного фона в организме. Для оценки прогностической значимости данных показателей были определены их наиболее устойчивые пороговые значения: при исходных значениях $SIRI \geq 1,25$ и $SII \geq 540$ риск развития более тяжелых РЛПК после АДЛТ у пациенток, получивших ХТ, возрастал более чем в три раза по сравнению с пациентками без ПХТ (OR = 3,25 [1,147; 9,213] и OR = 3,221 [1,128; 9,201] соответственно).

Повышение интегральных воспалительных индексов отражает не изолированную активацию клеток миелоидного профиля, а комплексные изменения иммунного гомеостаза, в том числе вовлечение лимфоцитарного звена [17, 18]. Лимфоциты, являясь связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, определяют направленность и длительность воспалительного ответа. В этой связи особое значение приобретает анализ Т-клеточных субпопуляций, поскольку именно Т-лимфоциты выступают одними из основных модуляторов радиационно-индуцированного

воспаления, регулируя баланс между тканевым повреждением и репарацией [19–21]. Поэтому в данной работе мы предположили, что базовые показатели Т-лимфоцитов могут выступать предикторами развития более тяжелых кожных реакций. Однако при оценке состояния Т-клеточного звена до начала ЛТ не было выявлено статистически значимой связи ни между исходным количеством циркулирующих Т-клеток у пациенток, получавших и не получавших ПХТ, ни между параметрами отдельных Т-клеточных субпопуляций и риском развития более тяжелых РЛПК. При этом при расчете иммунорегуляторного индекса (ИРИ) было обнаружено, что у пациенток с наличием предшествующей ПХТ в крови преобладают Т-цитотоксические клетки, что статистически значимо уменьшало ИРИ ($p = 0,0033$; 1,553 [1,376; 1,730] против 2,074 [1,761; 2,388]).

Полученные данные в ходе исследования демонстрируют более высокую чувствительность интегральных показателей при расчете и позволяют предположить, что у пациенток после ПХТ формируется иммунофенотип частичного адаптивного иммунного истощения, характеризующийся истощением Т-хелперов, на фоне относительного преобладания цитотоксических Т-лимфоцитов. Учитывая, что CD4+ клетки, включая Т-регуляторные клетки, играют ведущую роль в ограничении локальной воспалительной реакции, репарации эпидермиса и регуляции активности миелоидных клеток, их дефицит может способствовать развитию неконтролируемого воспалительного ответа в коже на факт воздействия ИИ [19, 20]. В то же время CD8+ клетки под воздействием ИИ способны усиливать повреждение эпидермальных клеток через механизмы цитотоксичности и секрецию IFN- γ [21]. Таким образом, преобладание Т-цитотоксических клеток над Т-хелперами у пациенток с локализованным РМЖ после ПХТ может формировать условия для более интенсивной и менее регулируемой локальной воспалительной реакции кожи.

Данные согласуются с ранее нами опубликованными результатами, полученными на когорте пациенток, получавших ЛТ в режиме классического фракционирования [22], а также с результатами работ D. Schaue и W.H. McBride [9], в которых подчеркивается, что баланс между Т-хелперами и цитотоксическими клетками является важным фактором, который определяет степень радиационного повреждения здоровых тканей. В своей работе авторы рассматривают острые и хронические лучевые повреждения как иммуновоспалительное состояние в тканях, которое развивается за счет активации аутоиммунных процессов после облучения.

Таким образом, у пациенток при наличии предшествующей ПХТ определяется нарушение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов из-за цитотоксического воздействия, что, вероятно, способствует снижению их регуляторного потенциала. Это находит подтверждение в ранее опубликованных данных, что CD4+клетки более чувствительны к ХТ воздействию, чем цитотоксические [23–25]. Такой исходный иммунологический фон может являться одним из ключевых факторов, объясняющих более выраженный воспалительный ответ на облучение нормальных тканей и, как следствие, более тяжелые проявления РЛПК у пациенток с локализованным РМЖ.

К ограничениям настоящего исследования, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов, относится отсутствие коррекции на множественные сравнения. Кроме того, многофакторный анализ не выполнялся, что может в определенной степени влиять на оценку вклада отдельных показателей.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что исходное состояние иммунной системы, отражаемое как показателями системного воспаления, так и параметрами Т-клеточного звена (CD4+, CD8+, ИРИ), связано с выраженностью ранних лучевых повреждений кожи у пациенток с РМЖ при проведении адъювантной лучевой терапии.

Несмотря на отсутствие различий в общей частоте РЛПК между пациентками, получавшими и не получавшими ПХТ (33,3 и 35,4 %; $p = 0,48$), в группе после ПХТ выявлены различия гематологических показателей, включая снижение уровня лимфоцитов (1,464 [1,346–1,583] против 1,770 [1,628–1,913]; $p = 0,0012$) и нейтрофилов (2,791 [2,555–3,027] против 3,172 [2,910–3,433]; $p = 0,033$).

У пациенток, получавших ПХТ и развивших РЛПК II–III степени, выявлено статистически значимое повышение индекса системного воспаления SIRI по сравнению с пациентками с РЛПК I степени (1,395 [1,024–1,767] против 1,069 [0,920–1,218]; $p = 0,048$). Пороговые значения SIRI $\geq 1,25$ и SII ≥ 540 ассоциировались с более чем трехкратным увеличением риска развития более тяжелых кожных реакций.

Анализ Т-клеточного звена показал снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) у пациенток после ПХТ за счет относительного преобладания CD8+ Т-лимфоцитов при отсутствии прогностической значимости абсолютных значений CD4+ и CD8+ клеток.

Таким образом, совокупная оценка интегральных воспалительных индексов и показателей Т-клеточного звена до начала лучевой тера-

пии может рассматриваться как дополнительный подход к стратификации риска развития выраженных РЛПК. Полученные результаты носят наблюдательный характер и требуют дальнейшего подтверждения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года».

Funding

This study was conducted as part of the federal targeted program “Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016–2020 and for the Period up to 2035.”

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России № 42 от 11.08.2020. От всех пациенток получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинской информации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Protocol No. 42, dated August 11, 2020). Written informed consent for participation in the study and for the publication of medical data was obtained from all patients.

Участие авторов

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

Authors' Contributions

All authors have read and approved the final version of the manuscript prior to submission. They agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: 10.3322/caac.21834.
- Allali S., Kirova Y. Radiodermatitis and fibrosis in the context of breast radiation therapy: A critical review. *Cancers (Basel).* 2021; 13(23): 5928.-DOI: 10.3390/cancers13235928.
- Wang S.L., Fang H., Song Y.W., et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(3): 352-360.-DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30813-1.
- Xie Y., Hu T., Chen R., et al. Predicting acute radiation dermatitis in breast cancer: a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 537.-DOI: 10.1186/s12885-023-10821-6.
- Chen F., Ma L., Wang Q., et al. Chemotherapy is a risk factor of lymphopenia before adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022; 5(7): e1525.-DOI: 10.1002/cnr2.1525.
- Storozynsky Q., Hitt M.M. The impact of radiation-induced DNA damage on cGAS-STING-mediated immune responses to cancer. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8877.-DOI: 10.3390/ijms21228877.
- Lorimore S.A., Coates P.J., Scobie G.E., et al. Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: A mechanism for radiation-induced bystander effects? *Oncogene.* 2001; 20(48): 7085-95.-DOI: 10.1038/sj.onc.1204903.
- Wei W., Ren Y., Lan J., et al. Ionizing radiation: molecular mechanisms, biological effects, and therapeutic targets. *Mol Biomed.* 2026; 7(3): 58.-DOI: 10.1186/s43556-025-00358-4.
- Schaue D., Xie M.W., Ratikan J.A., McBride W.H. Regulatory T cells in radiotherapeutic responses. *Frontiers in oncology.* 2012; 2: 90.-DOI: 10.3389/fonc.2012.00090.
- Talbot C.J., Veldwijk M.R., Azria D., et al. Multi-centre technical evaluation of the radiation-induced lymphocyte apoptosis assay as a predictive test for radiotherapy toxicity. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2019; 18: 1-8.-DOI: 10.1016/j.ctro.2019.06.001.
- Pricop M., Ancusa O., Talpos S., et al. The predictive value of systemic immune-inflammation index and symptom severity score for sepsis and systemic inflammatory response syndrome in odontogenic infections. *J Pers Med.* 2022; 12(12): 2026.-DOI: 10.3390/jpm12122026.
- Lin J., Lin J., Liu L., et al. A novel nomogram based on inflammation biomarkers for predicting radiation cystitis in patients with local advanced cervical cancer. *Cancer Med.* 2024; 13(10): e7245.-DOI: 10.1002/cam4.7245.
- Chen F., Gong X., Zhang K., et al. Nomogram predicting grade ≥ 2 acute radiation enteritis in patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2024; 47(7): 317-324.-DOI: 10.1097/COC.0000000000001096.
- Tang X., Li Y., Tian X., et al. Predicting severe acute radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer receiving postoperative radiotherapy: Development and internal validation of a nomogram based on the clinical and dose-volume histogram parameters. *Radiother Oncol.* 2019; 132: 197-203.-DOI: 10.1016/j.radonc.2018.10.016.
- Ozsahin M., Crompton N.E., Gourgou S., et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(20): 7426-7433.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2634.
- Veldwijk M.R., Seibold P., Botma A., et al. Association of CD4⁺ radiation-induced lymphocyte apoptosis with fibrosis and telangiectasia after radiotherapy in 272 breast cancer patients with >10-year follow-up. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(2): 562-572.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0777.
- Islam M.M., Satici M.O., Eroglu S.E. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turk J Emerg Med.* 2024; 24(1): 8-19.-DOI: 10.4103/tjem.tjem_198_23.

18. Qian, Y., Tao, J., Li, X., et al. Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncotargets Ther.* 2018; 11: 1423-1432.-DOI: 10.2147/OTT.S148496.
19. Nayer B., Tan J.L., Alshoubaki, Y.K., et al. Local administration of regulatory T cells promotes tissue healing. *Nat Commun.* 2024; 15: 7863.-DOI: 10.1038/s41467-024-51353-2.
20. Raheem A., Khan I., Ahmad I., et al. The emerging role of tissue regulatory T cells in tissue repair and regeneration. *Front Immunol.* 2025; 16: 1640113.-DOI: 10.3389/fimmu.2025.1640113.
21. Chen J., Cao Y., Markelc B., et al. Type I IFN protects cancer cells from CD8+ T cell-mediated cytotoxicity after radiation. *J Clin Invest.* 2019; 129(10): 4224-4238.-DOI: 10.1172/JCI127458.
22. Kobzeva I., Astrelina T., Suchkova Y., et al. Effect of radiation therapy on composition of lymphocyte populations in patients with primary breast cancer. *J Pers Med.* 2023; 13(9): 1399.-DOI: 10.3390/jpm13091399.
23. Verma R., Foster R.E., Horgan K., et al. Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 10.-DOI: 10.1186/s13058-015-0669-x.
24. Baram T., Erlichman N., Dadiani M., et al. Chemotherapy shifts the balance in favor of CD8+ TNFR2+ TILs in triple-negative breast tumors. *Cells.* 2021; 10(6): 1429.-DOI: 10.3390/cells10061429.
25. Zhang H., Li Y., Liu Y.W., et al. Predictive value of lymphocyte subsets and lymphocyte-to-monocyte ratio in assessing the efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 12799.-DOI: 10.1038/s41598-024-61632-z.

Поступила в редакцию / Received / 12.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 27.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ирина Владимировна Кобзева / Irina V. Kobzeva / ORCID ID: 0000-0002-1499-8954; eLibrary SPIN: 6651-6128; AuthorID: 344864.

Татьяна Федоровна Маливанова / Tatyana F. Malivanova / ORCID ID: 0000-0001-9699-2603; eLibrary SPIN: 8977-6508.

Юлия Борисовна Сучкова / Yulia B. Suchkova / ORCID ID: 0000-0001-9651-1937; eLibrary SPIN: 7187-8520; AuthorID: 542368.

Анастасия Игоревна Головкова / Anastasia I. Golovkova / ORCID ID: 0009-0003-1553-1162.

Екатерина Сергеевна Любаева / Ekaterina S. Lyubaeva / ORCID ID: 0000-0003-2033-8618; eLibrary SPIN: 9125-7114; AuthorID: 1168318.

Дарья Юрьевна Усупжанова / Daria Yu. Usupzhanova / ORCID ID: 0000-0002-3894-7182; eLibrary SPIN: 9104-6725; AuthorID: 998601.

Виталий Андреевич Брунчуков / Vitaliy A. Brunchukov / ORCID ID: 0000-0002-5744-5524; eLibrary SPIN: 2464-2609; AuthorID: 999246.

Марина Юрьевна Сухова / Marina Yu. Sukhova / ORCID ID: 0000-0001-6905-8890; eLibrary SPIN: 5441-7265; AuthorID: 924707.

Татьяна Алексеевна Астрелина / Tatiana A. Astrelina / ORCID ID: 0000-0003-3629-0372; eLibrary SPIN: 3415-8023; AuthorID: 751902.

Юрий Дмитриевич Удалов / Yury D. Udalov / ORCID ID: 0000-0002-9739-8478; eLibrary SPIN: 7016-7538; AuthorID: 912296.





© Э.Э. Топузов^{1,2}, В.А. Скворцов^{1,3}, Р.В. Орлова^{1,3}, О.И. Лемешевская³,
 С.В. Иванов⁴

Предиктивные факторы инфекционных осложнений при одномоментной и отсроченной реконструкции у больных раком молочной железы

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

³Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Eldar E. Topuzov^{1,2}, Vitaly A. Skvortsov^{1,3}, Rashida V. Orlova^{1,3}, Olga I. Lemeshevskaya³,
 Sergei V. Ivanov⁴

Predictive Factors for Infectious Complications Following Immediate and Delayed Reconstruction in Breast Cancer Patients

¹City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

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

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Совместно с увеличением количества аллопластических реконструктивных вмешательств на молочной железе растет и распространенность осложнений. При этом, несмотря на многочисленные имеющиеся зарубежные исследования, единое мнение относительно факторов риска развития инфекционных осложнений на данный момент отсутствует.

Цель. Выявить предикторы развития инфекционных осложнений в группах одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование было включено 267 пациенток, обратившихся в СПб ГБУЗ «ГКОД» с 2014 по 2021 г. Им была проведена одномоментная или отсроченная реконструкция молочной железы с применением экспандера и/или имплантата. Регистрируемым событием являлось развитие инфекционного осложнения, определяемое в соответствии с критериями CDC/NHSN для хирургических инфекций. Изучались демографические показатели пациенток, анамнестические данные, характеристики заболевания и оперативного вмешательства, полученное лечение.

Результаты. Инфекционные осложнения развились у 19 из 141 пациенток после одномоментной реконструкции (13,5 %) и у 13 из 128 пациенток — после отсроченной реконструкции (10,2 %). По результатам однофакторного анализа были отобраны факторы для включения в модели бинарной логистической регрессии отдельно для каждого типа реконструкции. Результат *pinch*-теста, равный 0–5 мм, был статистически значимо связан с развитием инфекционных осложнений в обеих группах (aOR = 4,968 [95 % ДИ 1,702; 14,498], p = 0,003 в модели для одномоментной реконструкции и aOR = 4,717 [95 % ДИ 1,196; 18,597], p = 0,027 для отсроченной). Курение (aOR = 8,887

Introduction. The number of breast alloplastic reconstructive surgeries is rising, along with a concurrent increase in complications. Despite numerous international studies, there is no consensus on the risk factors for infectious complications.

Aim. To find predictors of infectious complications in groups of immediate and delayed breast reconstruction.

Materials and Methods. This retrospective cohort study included 267 patients who underwent immediate or delayed breast reconstruction using an expander and/or implant at the St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary between 2014 and 2021. The primary endpoint was the occurrence of an infectious complication, defined according to CDC/NHSN criteria for surgical site infections. Patient demographics, medical history, disease characteristics, treatments received, and surgical details were analyzed.

Results. Infectious complications developed in 19 of 141 patients (13.5 %) after immediate reconstruction and 13 of 128 patients (10.2 %) after delayed reconstruction. Multivariate binary logistic regression models, constructed with factors selected from univariate analyses, identified a pinch-test result of 0–5 mm as a significant predictor in both groups (Immediate: aOR = 4.968, 95 % CI 1.702–14.498, p=0.003; Delayed: aOR = 4.717, 95 % CI 1.196–18.597, p = 0.027). In the immediate reconstruction group, smoking (aOR = 8.887, 95 % CI 1.433–55.119, p = 0.019) and higher body mass index (BMI; aOR = 1.161 per unit, 95 % CI 1.018–1.323, p = 0.026) were independent risk factors. In the delayed reconstruction group,

[95 % ДИ 1,433; 55,119], $p = 0,019$) и индекс массы тела (aOR = 1,161 [95 % ДИ 1,018; 1,323], $p = 0,026$) выступили в роли факторов риска в группе одномоментной реконструкции, а в группе отсроченной реконструкции — адъювантная лучевая терапия до реконструктивной операции (aOR = 18,090 [95 % ДИ 1,594; 52,322], $p = 0,019$).

Выводы. В роли предикторов развития инфекционных осложнений в обеих группах выступил результат *pinch*-теста, равный 0–5 мм. Факторами риска также являлись индекс массы тела и курение в группе одномоментной реконструкции, а также проведение лучевой терапии в группе отсроченной реконструкции.

Ключевые слова: рак молочной железы; реконструкция; инфекционные осложнения

Для цитирования: Топузов Э.Э., Скворцов В.А., Орлова Р.В., Лемешевская О.И., Иванов С.В. Предиктивные факторы развития инфекционных осложнений при одномоментной и отсроченной реконструкции у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 627-635. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2668>

✉ Контакты: Лемешевская Ольга Игоревна, olga162002@yandex.ru

Введение

Согласно статистическим данным за 2024 г., рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения России, составляя 22,4 % от всех злокачественных новообразований [1]. Ежегодно растущее число выявления РМЖ на ранних стадиях ведет к деэскалации хирургического лечения, однако реабилитация онкологических больных по-прежнему остается одной из важнейших задач, и выполнение мастэктомии, в том числе подкожной, с одномоментной реконструкцией эндопротезом (экспандером или имплантатом) не теряет своей актуальности [2, 3].

Последовательное увеличение количества реконструктивных вмешательств, выполняемых, в частности, с использованием алломатериалов, закономерно актуализирует проблему профилактики и прогнозирования послеоперационных осложнений, в том числе и одного из самых распространенных видов — инфекционных. Проблема наставничества, при которой специалист обучает начинающего хирурга ограниченными методами реконструкции молочной железы, а также недостаточные материальные возможности множества клиник, кроме крупных стационаров, не предполагают под собой все варианты реконструкций для конкретного больного, тем самым не давая выбор пациенту другого варианта реконструктивного восстановления и избежать возможного осложнения. Несмотря на наличие многочисленных исследований, посвященных факторам риска, которые могут приводить к развитию осложнений при реконструкции, единые подходы к стратификации пациенток по степени вероятности развития осложнений на этапе предоперационного планирования в настоящее

время окончательно не сформированы, что обуславливает несомненную важность дальнейшего изучения данного вопроса [2].

Conclusion. A pinch-test result of 0–5 mm is an independent predictor of infectious complications for both the groups. Additional, risk factors include smoking and higher BMI for immediate reconstruction, and adjuvant radiotherapy for delayed reconstruction.

Keywords: breast cancer; reconstruction; infectious complications

For Citation: Eldar E. Topuzov, Vitaly A. Skvortsov, Rashida V. Orlova, Olga I. Lemeshevskaya, Sergei V. Ivanov. Predictive factors for infectious complications following immediate and delayed reconstruction in breast cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 627-635. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2668>

Патогенез развития онкологических заболеваний крайне сложен и включает в том числе вовлечение иммунной системы и различные системные реакции [4, 5], в связи с чем прогнозирование результата оперативного вмешательства становится подчас непосильной задачей. Исход реконструкции молочной железы определяется комплексом модифицируемых (индекс массы тела — ИМТ, сопутствующие заболевания, курение и др.) и немодифицируемых (возраст, характеристики опухолевого процесса) факторов, которые могут быть систематизированы в несколько групп: демографические и антропометрические данные пациента, коморбидный фон, а также локальные характеристики тканей реципиентной зоны [6]. Сопутствующая лекарственная и в особенности лучевая терапия вносят свои коррективы в послеоперационное ведение с вытекающими возможными осложнениями [7, 8].

Вопрос о том, какой тип реконструкции обеспечивает оптимальный баланс безопасности и эстетической эффективности при наличии тех или иных факторов риска, остается открытым и требует дальнейшего изучения. В связи с вышеизложенным представляется актуальной следующая тема: возможно ли, опираясь на известные клинко-анамнестические факторы риска, прогнозировать осложнения и результаты реконструкции молочной железы с целью персонализированного выбора оптимальной хирургической тактики? Возможно ли создать алгоритм, который бы упростил работу и помогал специалисту спрогнозировать все его будущие неудачи?

Как уже упоминалось ранее, множество зарубежных исследований посвящено изучению

осложнений после реконструкции молочной железы. Также есть ряд отечественных работ, концентрирующихся на инфекционных осложнениях [9, 10]. Однако выявление факторов риска в группах одномоментной и отсроченной реконструкции в российской когорте пациенток не проводилось. В связи с этим целью нашей работы является выявление предикторов развития инфекционных осложнений в группах одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 267 пациенток, обратившихся в СПб ГБУЗ «ГКОД» с 2014 по 2021 г. Сбор данных произведен по алгоритму случайной выборки из числа пациентов, обратившихся в указанный период времени. В исследование были включены пациентки старше 18 лет с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ, которым проводилась одномоментная или отсроченная онкопластическая операция на молочной железе с применением экспандера и/или имплантата. Критериями исключения являлись двусторонний рак молочной железы с различными типами реконструкции, аутологичная лоскутная реконструкция, отсутствие полных данных в медицинской карте.

Исследовательские данные включали демографические показатели, коморбидность, степень птоза и результат *pinch*-теста, характеристики опухоли, включая биоподтип и стадию заболевания, проведение лучевой или лекарственной терапии, тип и другие характеристики оперативного вмешательства, развитие осложнений.

В рамках данного исследования регистрируемым событием являлось развитие инфекционного осложнения, которое определялось по критериям CDC/NHSN (Centers for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network) для хирургических инфекций — поверхностная или глубокая инфицированная рана в течение 30 дней после операции (или 90 дней при наличии имплантата), признаками которой являлась гиперемия кожи в области хирургического вмешательства, повышение температуры до 39 °C, боль в области послеоперационной раны, диастаз послеоперационного шва, гнойное или мутное отделяемое из полости раны, положительный результат микробиологического исследования.

Статистические методы

Характер данных на соответствие их нормальному распределению оценивали визуально при помощи анализа частотных диаграмм распределения и квантильных графиков. Количе-

ственные показатели, имеющие нормальное или приблизительное нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических значений и их стандартных отклонений. Для описания показателей, распределение которых выражено отличалось от нормального, использовали значение медианы, первого и третьего квартилей [Q1; Q3]. Качественные показатели описывались в виде процентных долей. При сравнении двух групп, в зависимости от характера распределения данных, использовался t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Манна — Уитни. Для выявления связи между качественными показателями использовался критерий хи-квадрат Пирсона и его модификации. Однофакторный и многофакторный анализы выполнялись отдельно в группе одномоментной и отсроченной реконструкции. При их проведении строились модели бинарной логистической регрессии методом принудительного включения Enter. В многофакторный анализ включались факторы, достигшие в однофакторном анализе значимости $< 0,02$. Проводилась количественная оценка влияния факторов в виде значения *aOR* (*adjusted odds ratio*) и их 95 %-ных доверительных интервалов (ДИ). Все тесты — двусторонние, различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 23.0.

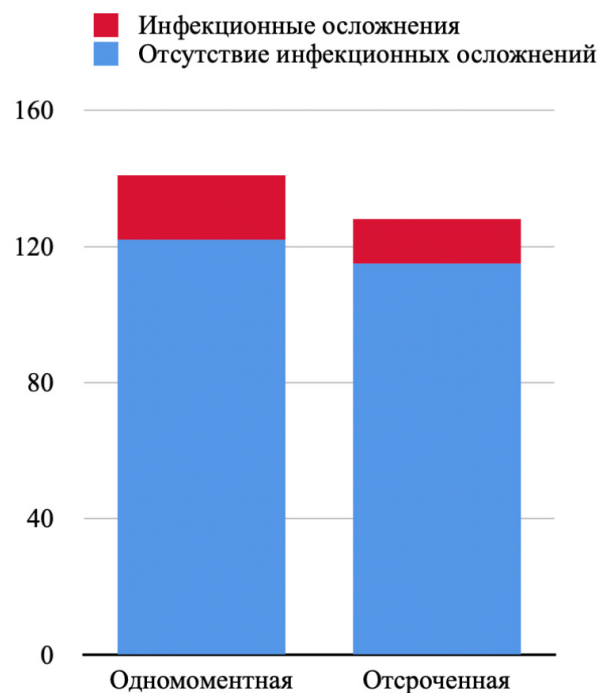


Рис. 1. Распространенность инфекционных осложнений у пациенток после реконструкции молочной железы алломатериалами

Fig. 1. Frequency of infectious complications in the study cohort of patients after alloplastic breast reconstruction

Результаты

Общая характеристика

В ретроспективное исследование были включены 267 пациенток с РМЖ I–IIIB стадий, ранее прошедшие лечение, которым была выполнена реконструкция молочной железы с использованием алломатериалов — экспандеров и/или имплантатов. Большинству пациенток проводилась одномоментная реконструкция (141 человек, 52,8 %), отсроченная реконструкция — 128 пациенткам (48,2 %). Развитие инфекционных осложнений наблюдалось у 19 пациенток после одномоментной реконструкции (13,5 %). В группе отсроченной реконструкции неудача восстановления молочной железы в виде инфекцион-

ных осложнений была у 13 человек (10,2 %) (рис. 1).

Опираясь на результаты, представленные в табл. 1, были отобраны факторы, по которым пациентки групп одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы статистически значимо не различались. Их можно было включать в дальнейший анализ — это возраст, ИМТ, курение, сахарный диабет, результат *pinch*-теста, проведение лекарственной терапии перед оперативным вмешательством. Адъювантная лучевая терапия и срок после ее окончания до момента реконструктивной операции применимы к анализу только в группе отсроченной реконструкции, так как, учитывая актуальную тактику ведения пациенток с РМЖ,

Таблица 1. Общая характеристика выборки

Фактор	Одномоментная реконструкция (N = 141)		Отсроченная реконструкция (N = 128)		p-value
	N	значение	N	значение	
Возраст, лет ¹	141	47,23 (9,65)	128	47,32 (8,76)	0,934*
ИМТ, кг/м ² ¹	141	25,08 (3,88)	128	24,97 (4,84)	0,837*
Объем груди, мл ²	141	450 [350; 500]	128	400 [300; 450]	0,003**
Курение ³					
да	6	4,3 %	9	7,0 %	0,322***
нет	135	95,7 %	119	93,0 %	
Сахарный диабет ³					
да	4	2,8 %	9	7,0 %	0,109***
нет	137	97,2 %	119	93,0 %	
Птоз ³					
нет	42	29,8 %	64	50,4 %	< 0,001***
1 степень	35	24,8 %	10	7,9 %	
2 степень	49	34,8 %	33	26,0 %	
3 степень	15	10,6 %	20	15,7 %	
<i>Pinch</i> -тест ³					
0–5 мм	33	23,4 %	40	31,3 %	0,148***
6–15 мм	108	76,6 %	88	68,8 %	
Биологический подтип РМЖ ³					
люминальный А	66	47,8 %	40	31,7 %	< 0,001***
люминальный В	25	18,1 %	36	28,6 %	
люминальный В-HER+	10	7,2 %	26	20,6 %	
HER+	6	4,3 %	10	7,9 %	
тройной негативный	31	22,5 %	14	11,1 %	
Стадия заболевания ³					
I	27	19,4 %	39	30,5 %	< 0,001***
IIA	58	41,7 %	34	26,6 %	
IIIB	25	18,0 %	22	17,2 %	
IIIA	24	17,3 %	12	9,4 %	
IIIB	5	3,6 %	21	16,4 %	
Тип реконструкции ³					
имплантат	51	36,2 %	122	95,3 %	< 0,001***
экспандер	90	63,8 %	6	4,7 %	
Размер экспандера/имплантата, мл ²	141	450,00 [390,00; 492,50]	128	420,00 [345,00; 477,50]	0,022**
Стаж хирурга, г ²	141	10 [6; 11]	128	6 [5; 7]	<0,001**
Лекарственная терапия перед операцией ³					
да	42	29,8 %	42	32,8 %	0,593***
нет	99	70,2 %	86	67,2 %	
Лучевая терапия перед операцией ³					
да	—	—	59	46,1 %	—
нет	—	—	69	53,9 %	
Срок после лучевой терапии перед операцией, мес. ²	—	—	12	18,5 [12; 26]	—

¹среднее значение (стандартное отклонение); ²медиана (Q1; Q3); ³% (N).

*t-критерий Стьюдента, **U-критерий Манна — Уитни, ***хи².

Table 1. Baseline patient characteristics

Factor	Immediate reconstruction (N = 141)		Delayed reconstruction (N = 128)		p-value
	N	Value	N	Value	
Age, years ¹	141	47.23 (9.65)	128	47.32 (8.76)	0.934*
BMI, kg/m ²¹	141	25.08 (3.88)	128	24.97 (4.84)	0.837*
Breast volume, ml ²	141	450 [350; 500]	128	400 [300; 450]	0.003**
Smoking ³					
yes	6	4.3 %	9	7.0 %	0.322***
no	135	95.7 %	119	93.0 %	
Diabetes mellitus ³					
yes	4	2.8 %	9	7.0 %	0.109***
no	137	97.2 %	119	93.0 %	
Ptosis ³					
no	42	29.8 %	64	50.4 %	<0.001***
Grade 1	35	24.8 %	10	7.9 %	
Grade 2	49	34.8 %	33	26.0 %	
Grade 3	15	10.6 %	20	15.7 %	
Pinch-test ³					
0–5 mm	33	23.4 %	40	31.3 %	0.148***
6–15 mm	108	76.6 %	88	68.8 %	
Biological subtype of breast cancer ³					
Luminal A	66	47.8 %	40	31.7 %	<0.001***
Luminal B	25	18.1 %	36	28.6 %	
Luminal B-HER+	10	7.2 %	26	20.6 %	
HER+	6	4.3 %	10	7.9 %	
Triple-negative	31	22.5 %	14	11.1 %	
Stage ³					
I	27	19.4 %	39	30.5 %	<0.001***
IIA	58	41.7 %	34	26.6 %	
IIB	25	18.0 %	22	17.2 %	
IIIA	24	17.3 %	12	9.4 %	
IIIB	5	3.6 %	21	16.4 %	
Reconstruction type ³					
Implant	51	36.2 %	122	95.3 %	<0.001***
Expander	90	63.8 %	6	4.7 %	
Expander/implant size, ml ²	141	450.00 [390.00; 492.50]	128	420.00 [345.00; 477.50]	0.022**
Surgeon experience, years ²	141	10 [6; 11]	128	6 [5; 7]	<0.001**
Medical therapy before surgery ³					
yes	42	29.8 %	42	32.8 %	0.593***
no	99	70.2 %	86	67.2 %	
Radiotherapy before surgery ³					
yes	—	—	59	46.1 %	—
no	—	—	69	53.9 %	
Interval between radiotherapy and surgery, months ²	—	—	12	18.5 [12; 26]	—

¹Mean (standard deviation); ²Median (Q1; Q3); ³Number (percentage).

*Student t-test; **Mann — Whitney U-test; ***Chi-square test.

перед одномоментной операцией данная терапия не проводится.

Обращает на себя внимание, что пациентки с меньшим объемом груди статистически значимо чаще подвергались отсроченной реконструкции ($p = 0,003$). Проведение одномоментной реконструкции чаще доверялось более опытному хирургу — стаж 10 лет [6, 11] vs 6 [5, 7] ($p < 0,001$).

Однофакторный анализ проводился путем последовательного включения одного фактора из отобранных выше при анализе табл. 1 в модель бинарной логистической регрессии. Факторы анализировались отдельно в группе

одномоментной и отсроченной реконструкции (табл. 2).

В обеих группах наблюдалась статистически значимая связь между развитием воспаления и фактом курения. Наличие сахарного диабета продемонстрировало статистическую значимость лишь в группе отсроченной реконструкции ($p = 0,030$). Проведение лучевой терапии до отсроченной реконструкции было ассоциировано с более высоким риском воспаления ($p = 0,010$). Малый результат *pinch*-теста в группе одномоментной реконструкции достиг статистической значимости ($p = 0,002$), а в группе отсрочен-

Таблица 2. Однофакторный анализ в группах одномоментной и отсроченной реконструкции

Фактор	B	Знач.	Exp (B)	95 % ДИ для Exp (B)
Одномоментная реконструкция				
Возраст	0,030	0,254	1,031	[0,979; 1,085]
ИМТ	0,138	0,027	1,148	[1,016; 1,296]
Курение	2,007	0,019	7,437	[1,382; 40,036]
Сахарный диабет	0,790	0,504	2,204	[0,217; 22,353]
Pinch-тест = 0–5 мм	1,565	0,002	4,783	[1,745; 13,110]
Лекарственная терапия перед операцией	0,633	0,212	1,882	[0,697; 5,081]
Отсроченная реконструкция				
Возраст	-0,021	0,543	0,979	[0,916; 1,047]
ИМТ	-0,010	0,869	0,990	[0,877; 1,117]
Курение	1,696	0,030	5,450	[1,180; 25,163]
Сахарный диабет	1,696	0,030	5,450	[1,180; 25,163]
Pinch-тест = 0–5 мм	1,064	0,073	2,899	[0,906; 9,274]
Лекарственная терапия перед операцией	0,981	0,098	2,667	[0,836; 8,511]
Лучевая терапия перед операцией	2,038	0,010	7,677	[1,627; 36,227]
Срок после лучевой терапии до операции	-0,006	0,732	0,994	[0,962; 1,028]

Table 2. Univariate analysis in immediate and delayed reconstruction groups

Factor	β Coefficient (B)	Significance	Exp (B)	95 % CI for Exp (B)
Immediate reconstruction				
Age	0.030	0.254	1.031	[0.979; 1.085]
BMI	0.138	0.027	1.148	[1.016; 1.296]
Smoking	2.007	0.019	7.437	[1.382; 40.036]
Diabetes mellitus	0.790	0.504	2.204	[0.217; 22.353]
Pinch-test = 0–5 mm	1.565	0.002	4.783	[1.745; 13.110]
Medical therapy before surgery	0.633	0.212	1.882	[0.697; 5.081]
Delayed reconstruction				
Age	-0.021	0.543	0.979	[0.916; 1.047]
BMI	-0.010	0.869	0.990	[0.877; 1.117]
Smoking	1.696	0.030	5.450	[1.180; 25.163]
Diabetes mellitus	1.696	0.030	5.450	[1.180; 25.163]
Pinch-test = 0–5 mm	1.064	0.073	2.899	[0.906; 9.274]
Medical therapy before surgery	0.981	0.098	2.667	[0.836; 8.511]
Radiotherapy before surgery	2.038	0.010	7.677	[1.627; 36.227]
Interval from radiotherapy to surgery, months	-0.006	0.732	0.994	[0.962; 1.028]

ной лишь демонстрировал тенденцию к таковой ($p = 0,073$).

Многофакторный анализ

Для выявления независимых предикторов развития инфекционных осложнений проводился многофакторный анализ. Строились отдельные модели для одномоментной и отсроченной реконструкции. В анализ включались факторы, достигшие в однофакторном анализе значимости $< 0,02$. Таким образом, в модель для одномоментной реконструкции вошли ИМТ, курение и *pinch*-тест, равный 0–5 мм, а в модель для отсроченной реконструкции — курение, сахар-

ный диабет, *pinch*-тест = 0–5 мм, лекарственная и лучевая терапия перед реконструктивной операцией. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 3.

По результатам многофакторного анализа, в качестве предикторов развития инфекционных осложнений в группе одномоментной реконструкции были выделены курение (aOR = 8,887 [95 % ДИ 1,433; 55,119], $p = 0,019$) и результат *pinch*-теста, равный 0–5 мм (aOR = 4,968 [95 % ДИ 1,702; 14,498], $p = 0,003$). ИМТ также был положительно ассоциирован с развитием воспаления в данной группе.

Таблица 3. Многофакторный анализ в группах одномоментной и отсроченной реконструкции

Фактор	B	знач.	Exp (B)	95 % ДИ для Exp (B)
Одномоментная реконструкция				
ИМТ	0,149	0,026	1,161	[1,018; 1,323]
Курение	2,185	0,019	8,887	[1,433; 55,119]
<i>Pinch</i> -тест = 0–5 мм	1,603	0,003	4,968	[1,702; 14,498]
Отсроченная реконструкция				
Курение	1,684	0,068	5,387	[0,882; 32,921]
Сахарный диабет	3,071	0,019	20,195	[1,639; 248,775]
<i>Pinch</i> -тест = 0–5 мм	1,551	0,027	4,717	[1,196; 18,597]
Лекарственная терапия перед операцией	1,102	0,140	3,012	[0,697; 13,014]
Лучевая терапия перед операцией	2,895	0,019	18,090	[1,594; 52,322]

Table 3. Multivariate analysis in immediate and delayed reconstruction groups

Factor	β Coefficient (B)	Significance	Exp (B)	95 % CI for Exp (B)
Immediate reconstruction				
BMI	0.149	0.026	1.161	[1.018; 1.323]
Smoking	2.185	0.019	8.887	[1.433; 55.119]
Pinch-test = 0–5 mm	1.603	0.003	4.968	[1.702; 14.498]
Delayed reconstruction				
Smoking	1.684	0.068	5.387	[0.882; 32.921]
Diabetes mellitus	3.071	0.019	20.195	[1.639; 248.775]
Pinch-test = 0–5 mm	1.551	0.027	4.717	[1.196; 18.597]
Medical therapy before surgery	1.102	0.140	3.012	[0.697; 13.014]
Radiotherapy before surgery	2.895	0.019	18.090	[1.594; 52.322]

Малый результат *pinch*-теста также являлся фактором риска развития инфекционных осложнений в группе отсроченной реконструкции (aOR = 4,717 [95 % ДИ 1,196; 18,597], $p = 0,027$) совместно с проведением адъювантной лучевой терапии (aOR = 18,090 [95 % ДИ 1,594; 52,322], $p = 0,019$). Наличие сахарного диабета также было ассоциировано с высоким риском воспаления, однако достаточно большие значения 95 %-ного ДИ свидетельствовали о нестабильности полученного результата, что, по всей видимости, связано с малым числом, как исходов, так и пациенток, положительных по данному фактору. В связи с этим трактовка данного фактора как значимого предиктора не проводилась.

Обсуждение

Несмотря на активное совершенствование различных методик реконструктивно-восстановительного лечения на молочной железе, инфекционные осложнения все так же остаются одной из наиболее актуальных проблем. В данном исследовании частота развития воспаления составила 10,2 и 13,5 % после отсроченной и одномоментной реконструкции соответственно,

что сопоставимо с данными как зарубежных, так и отечественных коллег [9, 11].

Осложнения, возникающие при восстановительном лечении с применением эндопротезов, зависят от определенных факторов, которые могут приводить к неудаче и незавершенности реконструкции. При проведении многофакторного анализа нами был выявлен ряд независимых предикторов развития инфекционных осложнений для одномоментной и отсроченной реконструкции.

Более малый результат *pinch*-теста (0–5 мм) был статистически значимо ассоциирован с повышением риска развития воспаления в обеих моделях примерно в пять раз (aOR = 4,968 [95 % ДИ 1,702; 14,498], $p = 0,003$ в модели для одномоментной реконструкции и aOR = 4,717 [95 % ДИ 1,196; 18,597], $p = 0,027$ для отсроченной), что свидетельствует о закономерном протективном влиянии большей толщины покровных тканей эндопротеза.

Выявлена ассоциация ИМТ с развитием воспаления после одномоментной реконструкции (aOR = 1,161 [95 % ДИ 1,018; 1,323], $p = 0,026$). Что интересно, в группе пациенток, подвергшихся отсроченной реконструкции, данного результата получено не было еще на этапе одно-

факторного анализа. Ранее уже была получена информация о выделении ИМТ в качестве предиктора развития осложнений при проведении реконструкции с помощью экспандера [12], однако анализ в группах одномоментной и отсроченной реконструкции не проводился.

Проведение адьювантной лучевой терапии статистически значимо ассоциировалось с более высоким риском возникновения инфекционных осложнений ($aOR = 18,090$ [95 % ДИ 1,594; 52,322], $p = 0,019$). Таковые развились у 11 из 49 пациенток, получивших лучевую терапию, (18,6 %) и всего у двух из 67, не получивших ее (2,9 %). Негативное влияние лучевой терапии и ее связь с развитием осложнений после реконструкции молочной железы достаточно широко известны [7, 8], что и подтверждается в нашем исследовании.

Влияние курения как фактора риска подтвердилось в группе одномоментной реконструкции ($aOR = 8,887$ [95 % ДИ 1,433; 55,119], $p = 0,019$). Учитывая малое число куривших пациенток и в том числе данные других зарубежных исследований, как, например, работы Lee et al. [13], где курение было ассоциировано с повышением риска развития осложнений более чем в семь раз (7,626 [95 % ДИ 1,56; 37,30], $p = 0,012$), можно ожидать, что при проведении исследования большей мощности курение выступило бы в роли фактора риска в обеих группах.

Исследование продемонстрировало, что предикторы могут отличаться при одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы, что объясняется различным объемом лечения и другими факторами, влияющими на восстановление тканей органа. Выявление независимых факторов риска развития инфекционных осложнений в двух группах реконструкции молочной железы позволяет в дальнейших исследованиях сконцентрироваться на формировании предиктивных моделей и алгоритмов по выявлению пациенток повышенного риска для каждой из групп реконструкции молочной железы, в том числе на создании балльной системы прогноза риска для практического использования.

К ограничениям нашего исследования следует отнести сравнительно небольшой объем выборки, а также участие одного онкологического диспансера, в связи с чем существует вероятность ограниченного отражения общероссийской популяции пациентов нашими результатами, что решается проведением дальнейших исследований большей мощности.

Заключение

Инфекционные осложнения встречались в 13,5 и 10,2 % случаев после проведения одно-

моментной и отсроченной реконструкции соответственно. В группе одномоментной реконструкции в качестве независимых предикторов развития инфекционных осложнений выступили ИМТ, курение и результат *pinch*-теста, равный 0–5 мм. В группе пациенток, которым проводилась отсроченная реконструкция, с повышенным риском воспаления были ассоциированы малый результат *pinch*-теста и проведение адьювантной лучевой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

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 conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). Written informed consent was obtained from all participants.

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. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Н.Ю. Золотарева. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025; 4.-ISBN: 978-5-85502-311-4 [Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, N.Yu. Zolotarev. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal State Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2025; 4.-ISBN: 978-5-85502-311-4 (In Rus)].
2. Gabay A.J., Chen J., Stern C.S., et al. Predicting breast reconstruction readmission, reoperation, and prolonged length of stay: A machine learning approach. *J Surg Oncol.* 2025; 132(2): 345-353. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.70015>.
3. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., et al. Реабилитация онкологических пациентов. *Университетский терапевтический вестник.* 2024; 6(3): 19-35. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.49.73.002>. [Shcherbak S.G., Vologzhanin D.A., Kamilova T.A., et al. Reha-

- bilitation of oncology patients. *University Therapeutic Journal*. 2024; 6(3): 19-35.-DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.49.73.002> (In Rus)].
4. Hanahan D. Hallmarks of cancer — then and now, and beyond. *Cell*. 2026; S0092-8674(25)01498-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.049>.
 5. Слесарева Е.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., et al. Аллергия или онкология? *Университетский терапевтический вестник*. 2023; 5(3): 16-30.-DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.70.70.002>. [Slesareva E.G., Vologzhanin D.A., Kamilova T.A., et al. Allergy or oncology? *University Therapeutic Journal*. 2023; 5(3): 16-30.-DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.70.70.002> (In Rus)].
 6. Bertozzi N., Pesce M., Santi P.L., Raposio E. Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(11): 2572-2585.-DOI: <https://www.europeanreview.org/article/12875>.
 7. Recht A., Comen E.A., Fine R.E., et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *Pract Radiat Oncol*. 2016; 6: e219–34.17.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.016469>.
 8. Nava M.B., Benson J.R., Audretsch W., et al. International multidisciplinary expert panel consensus on breast reconstruction and radiotherapy. *Br J Surg* 2019; 106(10): 1327–40.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11256>.
 9. Гуляева А.Э., Ким Е.А., Хайленко Д.В., et al. Послеоперационные инфекционные осложнения в реконструктивной хирургии опухолей молочной железы с применением эндопротезов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 523-531.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2249>. [Gulyaeva A.E., Kim E.A., Khaylenko D.V., et al. Postoperative infectious complications in reconstructive surgery of breast tumors using endoprotheses. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 523-531.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2249> (In Rus)].
 10. Моногарова М.А., Исич Б.Н., Броссе А.В., et al. Частота послеоперационных осложнений и уровень качества жизни у больных раком молочной железы при реконструктивно-пластических операциях в зависимости от вида имплантата. *Российский биотерапевтический журнал*. 2024. 23(4): 30-38.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-30-38>. [Monogarova M.A., Isich B.N., Brosse A.V., et al. Frequency of postoperative complications and quality of life in breast cancer patients undergoing reconstructive surgery depending on the type of implant. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2024. 23(4): 30-38.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-30-38> (In Rus)].
 11. 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: <https://doi.org/10.1177/2292550321995730>.
 12. Chen J., Gabay A., Kim M., et al. Artificial intelligence risk prediction tools for alloplastic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2025; 156(4): 639-650. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000012124>.
 13. Lee C.C., Perng C.K., Ma H., et al. Long-term complications and patient-reported outcomes after alloplastic breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2022; 88(1s Suppl 1): S78-S84.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.00000000000003114>.

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 10.06.2026

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>; eLibrary SPIN: 2477-9695; Researcher ID (WOS): MFI -4927-2025; Author ID (Scopus): 54682373600.

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.

Ольга Игоревна Лемешевская / Olga I. Lemeshevskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0358-1528>; eLibrary SPIN: 9682-4280; Researcher ID (WOS): JEF-9569-2023.

Сергей Витальевич Иванов / Sergei V. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>; eLibrary SPIN: 1650-4360; Researcher ID (WOS): L-9201-2014; Author ID (Scopus): 56648937400.





© М.И. Глузман^{1,2}, Е.А. Чистякова², Р.В. Орлова^{1,2}, И.В. Авраменко²,
 Э.Э. Топузов^{1,3}

Влияние типа гормонорезистентности на выбор первой линии лечения ER+/HER2– негативного метастатического рака молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический
 диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный
 медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
 Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Mark I. Gluzman^{1,2}, Elena A. Chistyakova^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2},
 Inna V. Avramenko², Eldar E. Topuzov^{1,3}

Effect of Hormone Resistance Type on First-Line Treatment Selection in ER+/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Oncology Dispensary", St. Petersburg,
 the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Оптимальный режим первой линии гормоно-
 терапии (ГТ) при HR+/HER2– метастатическом раке молоч-
 ной железы (мРМЖ) остается предметом дискуссии. Иссле-
 дование SONIA показало отсутствие значимого выигрыша
 от назначения ингибиторов CDK4/6 (иCDK4/6) всем паци-
 енткам в первой линии, однако критерии отбора больных,
 для которых комбинированная ГТ обязательна, не определе-
 ны. Тип гормонорезистентности (ГР) является биологически
 обоснованным кандидатом на роль такого предиктора.

Цель. Оценить влияние типа ГР (отсутствие — ГР0,
 первичная — ГР1, вторичная — ГР2) на выживаемость
 без прогрессирования (ВБП) и частоту объективного ответа
 (ЧОО) при проведении первой линии лечения люминально-
 го мРМЖ, а также установить предиктивное значение ГР
 при сравнении ГТ в монорежиме и комбинированной ГТ
 (иCDK4/6 + ГТ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследова-
 ние включено 90 пациенток с HR+/HER2– мРМЖ: ГР0
 (n = 28), ГР1 (n = 21), ГР2 (n = 41). В первой линии
 61 пациентка получала комбинированную ГТ, 29 — мо-
 нотерапию. Анализ ВБП выполнен методом Каплана —
 Майера и логрангового критерия. Сопоставимость групп
 оценена критериями Манна — Уитни, χ^2 и точным кри-
 терием Фишера.

Результаты. Тип ГР являлся значимым прогности-
 ческим фактором (p = 0,0017): медиана ВБП — 28 мес.
 при ГР0, 22 мес. — при ГР2, и 13 мес. — при ГР1. Не-
 смотря на худший исходный профиль, при первичной ГР
 комбинированная ГТ статистически значимо превосходила
 монотерапию по медиане ВБП (16 vs 9 мес.; p = 0,028);
 ЧОО при моноГТ составила 0 %, при комбоГТ — 16,7 %.
 При вторичной ГР наблюдался клинически значимый, но
 статистически недостоверный выигрыш (23 vs 16,5 мес.;
 p = 0,47). При ГР0 различий не выявлено (32 vs 28 мес.;
 p = 0,99).

Introduction. The optimal first-line hormone therapy (HT)
 regimen for HR+/HER2– metastatic breast cancer (mBC) re-
 mains a topic of debate. The SONIA trial demonstrated no
 significant benefit from adding CDK4/6 inhibitors (CDK4/6i)
 to first-line therapy for all patients, yet criteria for identify-
 ing patients who require combination HT have not been es-
 tablished. The type of hormone resistance (HR) represents a
 biologically plausible candidate for such a predictive marker.

Aim. To evaluate the impact of HR type (no resistance
 [HR0], primary resistance [HR1], secondary resistance [HR2])
 on progression-free survival (PFS) and objective response rate
 (ORR) during first-line treatment of luminal mBC, and to de-
 termine the predictive value of HR type when comparing HT
 monotherapy versus combination HT (CDK4/6i + HT) in re-
 al-world clinical practice.

Materials and Methods. This retrospective study included
 90 patients with HR+/HER2– mBC classified as HR0 (n = 28),
 HR1 (n = 21), and HR2 (n = 41). In the first-line setting, 61
 patients received combination HT and 29 received monother-
 apy. PFS was analyzed using the Kaplan — Meier method
 and the log-rank test. Group comparability was assessed using
 the Mann — Whitney U test, χ^2 test, and Fisher's exact test.

Results. HR type was a significant prognostic factor
 (p = 0.0017): median PFS was 28 months for HR0, 22 months
 for HR2, and 13 months for HR1. Despite a worse baseline
 prognostic profile in the primary resistance group, combination
 HT significantly outperformed monotherapy in median PFS (16
 months vs. 9 months; p = 0.028); ORR was 0 % with HT
 monotherapy versus 16.7 % with combination HT. In second-
 ary resistance, a clinically meaningful but statistically non-sig-
 nificant benefit was observed (23 months vs. 16.5 months;
 p = 0.47). In the HR0, no difference in PFS was found (32
 months vs. 28 months; p = 0.99).

Выводы. Первичная ГР является предиктором значимого преимущества комбинированной ГТ и обосновывает обязательное назначение иCDK4/6 в данной когорте. При ГР0 монотерапия ингибиторами ароматазы обеспечивает высокую ВБП, сопоставимую с комбинированной ГТ. Несопоставимость групп по ряду прогностических факторов означает, что наблюдаемый эффект комбинированной ГТ, вероятно, недооценен, а интерпретация результатов должна учитывать ретроспективный характер и наблюдательный дизайн исследования.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы; гормонорезистентность; ингибиторы CDK4/6; ингибиторы ароматазы; реальная клиническая практика

Для цитирования: Глузман М.И., Чистякова Е.А., Орлова Р.В., Авраменко И.В., Топузов Э.Э. Влияние типа гормонорезистентности на выбор первой линии лечения ER+/HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 636-644.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2675

✉ Контакты: Глузман Марк Игоревич, lok2008@list.ru

Conclusion. Primary HR predicts a significant benefit from combination HT and supports the mandatory use of CDK4/6i in this patient subgroup. In HR0, aromatase inhibitor monotherapy achieves high PFS comparable to that of combination therapy. The non-comparability of groups for several prognostic factors suggests that the observed effect of combination HT may be underestimated, and the results should be interpreted with consideration of the retrospective, observational study design.

Keywords: metastatic breast cancer; hormone resistance; CDK4/6 inhibitors; aromatase inhibitors; real-world clinical practice

For Citation: Mark I. Gluzman, Elena A. Chistyakova, Rashida V. Orlova, Inna V. Avramenko, Eldar E. Topuzov. Effect of hormone resistance type on first-line treatment selection in ER+/HER2-negative metastatic breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 636-644.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2675

Введение

Люминальный HR+/HER2- — подтип, характеризующийся экспрессией рецепторов эстрогена (РЭ) и/или прогестерона при отсутствии гиперэкспрессии HER2, составляет 60–75 % всех случаев РМЖ и остается основной мишенью для гормонотерапии как в адъювантном, так и в метастатическом режимах [1]. Несмотря на исходную гормоночувствительность большинства люминальных опухолей, практически все пациентки в конечном итоге сталкиваются с прогрессированием на фоне ГТ. Гормонорезистентность (ГР) — ключевое ограничение эндокринной терапии и один из наиболее значимых прогностических факторов при HR+/HER2- мРМЖ. В соответствии с консенсусом ESO-ESMO ABC5 (2020) [2] выделяют:

– *Первичную ГР (ГР1):* прогрессирование в течение первых 24 мес. адъювантной ГТ или первых 6 мес. паллиативной ГТ первой линии. Свидетельствует об изначально ограниченной эндокринной зависимости опухоли.

– *Вторичную ГР (ГР2):* прогрессирование после ≥ 24 мес. адъювантной ГТ, рецидив в пределах 12 мес. после ее завершения, либо прогрессирование после ≥ 6 мес. паллиативной ГТ. Отражает приобретенную устойчивость на фоне первоначальной гормоночувствительности.

Внедрение ингибиторов CDK4/6 (иCDK4/6) — палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба — кардинально изменило стандарты лечения HR+/HER2- мРМЖ: в РКИ III фазы добавление иCDK4/6 к ГТ первой линии обеспечивало прирост медианы ВБП на 10–14 мес. и достоверное улучшение ОВ [3–8]. Вместе с тем рандомизированное исследование SONIA (n = 1050) не выявило значимого преимущества назначения иCDK4/6 в первой линии по сравнению со стратегией последовательного примене-

ния ГТ [9], инициировав дискуссию о критериях отбора пациенток, которым комбинированный режим необходим в первой линии.

Одним из наиболее клинически обоснованных кандидатов на роль предиктора эффективности иCDK4/6 в первой линии является тип гормонорезистентности. Интуитивно очевидно, что пациентки с первичной ГР, чьи опухоли демонстрировали исходную нечувствительность к эндокринной депривации, с наибольшей вероятностью нуждаются в добавлении препарата с иным механизмом действия уже в первой линии [10–11]. Напротив, пациентки без ГР — потенциальные кандидаты для стратегии последовательного применения ГТ. Вместе с тем систематический анализ предиктивной роли типа ГР в условиях реальной практики остается недостаточно исследованной областью. Цель настоящей работы — оценить влияние типа ГР на эффективность первой линии лечения HR+/HER2- мРМЖ в условиях реальной клинической практики.

Новизна настоящего исследования состоит в том, что впервые в условиях реальной клинической практики проведен систематический анализ предиктивной роли типа гормонорезистентности при выборе режима первой линии ГТ у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Полученные данные формируют обоснованную гипотезу о первичной ГР как ключевом клиническом критерии для обязательного назначения иCDK4/6 в первой линии.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе медицинской документации специализированного онкологического учреждения. Одобрение локального этического комитета не требовалось в связи с тем, что все пациент-

ки получали лечение в рамках, утвержденных Минздравом клинических рекомендаций. Использование деперсонализированных данных осуществлено с соблюдением требований законодательства об охране персональных данных.

Критерии включения: (1) верифицированный HR+/HER2– мРМЖ люминального подтипа; (2) первая линия системной терапии на основе ГТ (монотерапия или комбинированная); (3) все пациентки прошли ранее комплексное лечение, включающее адъювантную гормонотерапию; (4) достаточный объем данных для определения типа ГР, оценки ответа и расчета ВБП.

Критерии исключения: (1) HER2-позитивный или трижды негативный подтип; (2) предшествующая системная ХТ по поводу метастатического процесса до анализируемой ГТ; (3) недостаточная документация.

Классификация гормонорезистентности (ESO-ESMO ABC5) [4]:

– *ГР0 — отсутствие резистентности:* де-ново метастатический РМЖ без адъювантной ГТ; либо рецидив > 24 мес. после завершения адъювантной ГТ (n = 28).

– *ГР1 — первичная резистентность:* рецидив в течение первых 24 мес. адъювантной ГТ; либо прогрессирование в первые 6 мес. паллиативной ГТ первой линии (n = 21).

– *ГР2 — вторичная резистентность:* рецидив после ≥ 24 мес. адъювантной ГТ; рецидив в пределах 12 мес. после ее завершения; либо прогрессирование после ≥ 6 мес. паллиативной ГТ (n = 41).

Режимы первой линии: монотерапия ГТ (моноГТ, n = 29) — нестероидные (летрозол, анастрозол) или стероидные (экземестан) ингибиторы ароматазы, тамоксифен. Комбинированная ГТ (n = 61) — иCDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) в сочетании с ингибитором ароматазы или фулвестрантом; пременопаузальные пациентки дополнительно получали агонист ГнРГ. Выбор режима осуществлялся лечащим врачом с учетом клинической ситуации.

Конечные точки: выживаемость без прогрессирования (ВБП) — время от начала первой линии до прогрессирования по RECIST 1.1 или смерти по любой причине. Частота объективного ответа (ЧОО) — доля пациенток с полным (ПО) или частичным (ЧО) ответом по RECIST 1.1.

ВБП оценивалась методом Каплана — Майера; межгрупповые различия — двусторонним логранговым критерием (значимость при $p < 0,05$). Для оценки величины эффекта рассчитывалось отношение рисков (ОР) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ) методом однофакторной регрессии Кокса. Данные ВБП представлены как медиана (95 % ДИ).

Статистический анализ. Сопоставимость групп по режиму лечения (комбинированная ГТ vs монотерапия) оценивалась следующим образом: для непрерывных переменных — U-критерий Манна — Уитни (данные не подчиняются нормальному распределению), для категориальных — критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (при числе ожидаемых событий < 5 в ячейке). ЧОО между подгруппами сравнивалась точным критерием Фишера. Все тесты двусторонние; пороговое значение $p = 0,05$. Расчеты выполнены в R 4.3.1 (пакеты survival, stats).

Результаты

В исследование включено 90 пациенток с HR+/HER2– мРМЖ. Медиана возраста — 58,5 лет (диапазон: 25–87 лет). По типу ГР: ГР0 — 28 (31,1 %), ГР1 — 21 (23,3 %), ГР2 — 41 (45,6 %). По режиму первой линии: комбинированная ГТ — 61 (67,8 %), монотерапия — 29 (32,2 %). Прогрессирование зафиксировано у 54 пациенток (60 %), медиана наблюдения за цензурированными больными составила 20,5 мес.

С целью корректной интерпретации результатов сравнения режимов проведена статистическая оценка сопоставимости групп по основным клинико-патологическим характеристикам. Результаты представлены в табл. 1.

Клинико-патологические характеристики пациенток в зависимости от типа ГР и режима первой линии терапии представлены в табл. 2.

Тип ГР являлся статистически высокозначимым прогностическим фактором (логранговый критерий, $p = 0,0017$). Результаты представлены на рис. 1.

Наилучший прогноз ассоциирован с ГР0: медиана ВБП — 28 мес. (95 % ДИ: 21 — не достигнута). Пациентки с вторичной ГР занимают промежуточное положение: медиана 22 мес. (95 % ДИ: 15–26 мес.), ОР 1,26 (95 % ДИ: 0,72–2,21) относительно ГР0 — различие не достигло статистической значимости ($p = 0,21$). Наиболее неблагоприятный прогноз — при первичной ГР: медиана ВБП — 13 мес. (95% ДИ: 12 — не достигнута), ОР 2,04 (95 % ДИ: 1,14–3,65; $p = 0,0017$) — вдвое хуже, чем при ГР0.

Необходимо учитывать, что различия в ВБП между группами обусловлены не только биологией опухоли, но и различным распределением режимов терапии: в группе ГР0 более половины пациенток получали монотерапию (53,6 %), тогда как в группах ГР1 и ГР2 преобладала комбинированная ГТ (85,7 и 73,2 % соответственно). Следовательно, данный анализ характеризует суммарный прогностический эффект ГР на фоне неоднородного лечения; независимую прогностическую ценность ГР следует интерпретировать с учетом этого ограничения.

Таблица 1. Сопоставимость групп по режиму первой линии лечения

Характеристика	Комбинированная ГТ (n = 61)	МоноГТ (n = 29)	p
Возраст, медиана [МКР], лет	58 [50–65]	62 [52–71]	0.057
молодой (< 45 лет), n (%)	8 (13,1 %)	2 (6,9 %)	0.248
пожилой (≥ 60 лет), n (%)	24 (39,3 %)	18 (62,1 %)	
ИГХ-подтип (люм.А / люм.Б)	А:19 (31,1 %) / Б:42 (68,9 %)	А:21 (72,4 %) / Б:8 (27,6 %)	0.001
Grade G3, n (%)	17 (27,9 %)	3 (10,3 %)	0.097
Гистотип (NST/NOS / дольк.), n	50 / 8	24 / 4	0.949
Мутация PIK3CA, n/N (%)	17/42 (40,5 %)	10/20 (50,0 %)	0.586
Висцеральные метастазы, n (%)	27 (44,3 %)	7 (24,1 %)	0.103
Тип ГР (ГР0 / ГР1 / ГР2)	21,3 % / 29,5 % / 49,2 %	51,7 % / 10,3 % / 37,9 %	0.009
Адьювантная / периоп. ХТ, n (%)	38 (62,3 %)	11 (37,9 %)	0.042
Адьювантная ГТ — ИА, n (%)	26 (42,6 %)	12 (41,4 %)	1

Table 1. Baseline comparability of groups by first line treatment regimen

Characteristic	Combination HT (n = 61)	Mono HT (n = 29)	p-value
Age, median [IQR], years	58 [50–65]	62 [52–71]	0.057
Young (< 45 years), n (%)	8 (13.1 %)	2 (6.9 %)	0.248
Elderly (≥ 60 years), n (%)	24 (39.3 %)	18 (62.1 %)	0.044
IHC subtype (Lum.A / Lum.B), n (%)	A:19 (31.1%) / B:42 (68.9 %)	A:21 (72.4 %) / B:8 (27.6 %)	0.001
Grade G3, n (%)	17 (27.9 %)	3 (10.3 %)	0.097
Histology (NST/NOS / Lobular), n	50 / 8	24 / 4	0.949
PIK3CA mutation, n/N (%)	17/42 (40.5 %)	10/20 (50.0 %)	0.586
Visceral metastases, n (%)	27 (44.3 %)	7 (24.1 %)	0.103
Type of HR (HR0 / HR1 / HR2)	21.3 % / 29.5 % / 49.2 %	51.7 % / 10.3 % / 37.9 %	0.009
Adjuvant / perioperative CT, n (%)	38 (62.3 %)	11 (37.9 %)	0.042
Adjuvant HT — AI, n (%)	26 (42.6 %)	12 (41.4 %)	1

Таблица 2. Клинико-патологические характеристики по типу гормонорезистентности

Характеристика	ГР0 (n = 28)	ГР1 (n = 21)	ГР2 (n = 41)	Все (n = 90)
Возраст, медиана [диапазон]	63,5 [55–68]	58 [47–66]	58 [51–64]	58,5 [51–66]
Люм.А / Люм.Б, n (%)	15/13 (53,6/46,4 %)	8/13 (38,1/61,9 %)	17/24 (41,5/58,5 %)	40/50 (44,4/55,6 %)
Grade G3, n (%)	1 (3,6 %)	5 (23,8 %)	14 (34,1 %)	20 (22,2 %)
Висцеральные мет., n (%)	10 (35,7 %)	5 (23,8 %)	19 (46,3 %)	34 (37,8 %)
Мутация PIK3CA, n/N (%)	10/19 (52,6 %)	6/13 (46,2 %)	11/30 (36,7 %)	27/62 (43,5 %)
Адьювантная ХТ, n (%)	16 (57,1 %)	8 (38,1 %)	25 (61,0 %)	49 (54,4 %)
Комбинированная ГТ, n (%)	13 (46,4 %)	18 (85,7 %)	30 (73,2 %)	61 (67,8 %)

Table 2. Clinical and pathological characteristics by type of hormone resistance

Characteristic	HR0 (n = 28)	HR1 (n = 21)	HR2 (n = 41)	Total (n = 90)
Age, median [range], years	63.5 [55–68]	58 [47–66]	58 [51–64]	58.5 [51–66]
Lum.A / Lum.B, n (%)	15/13 (53.6/46.4 %)	8/13 (38.1/61.9 %)	17/24 (41.5/58.5 %)	40/50 (44.4/55.6 %)
Grade G3, n (%)	1 (3.6 %)	5 (23.8 %)	14 (34.1 %)	20 (22.2 %)
Visceral metastases, n (%)	10 (35.7 %)	5 (23.8 %)	19 (46.3 %)	34 (37.8 %)
PIK3CA mutation, n/N (%)	10/19 (52.6 %)	6/13 (46.2 %)	11/30 (36.7 %)	27/62 (43.5 %)
Adjuvant CT, n (%)	16 (57.1 %)	8 (38.1 %)	25 (61.0 %)	49 (54.4 %)
Combination HT, n (%)	13 (46.4 %)	18 (85.7 %)	30 (73.2 %)	61 (67.8 %)

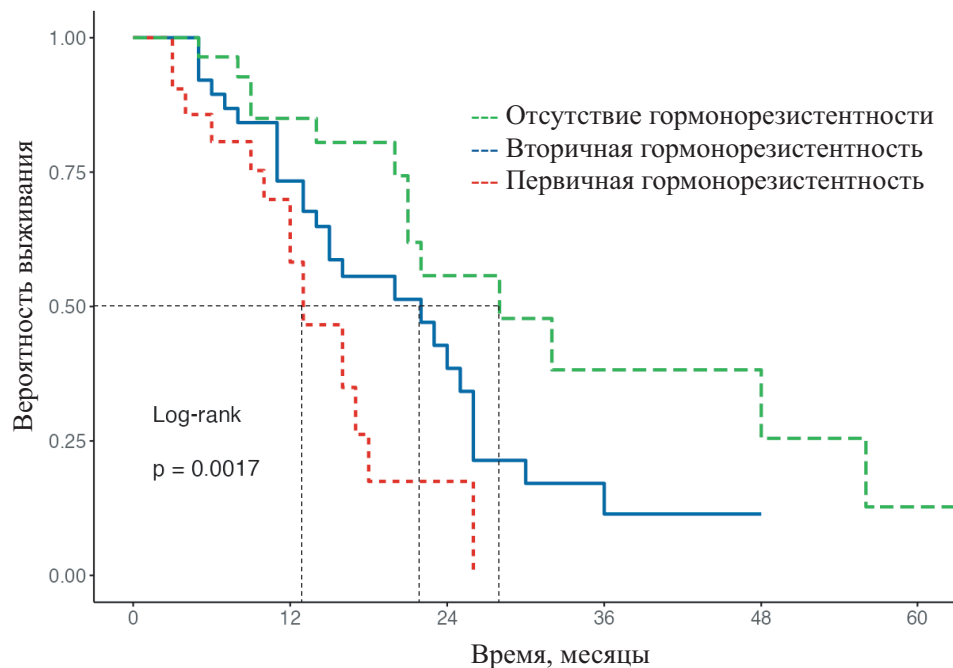


Рис. 1. Различия ВБП на фоне первой линии лечения в зависимости от типа гормонорезистентности
Fig. 1. Progression-free survival (PFS) differences during first-line therapy by hormone resistance type

Таблица 4. Медиана ВБП при комбинированной ГТ vs монотерапии в зависимости от типа ГР

Группа ГР	Комбинированная ГТ (95 % ДИ), мес.	МоноГТ (95 % ДИ), мес.	p log-rank	Δ, мес.
ГР0	32 (21–н.д.)	28 (20–н.д.)	0.99	+4
ГР1	16 (13–н.д.)	9 (6–н.д.)	0.028	+7
ГР2	23 (15–26)	16,5 (11–н.д.)	0.47	+6,5

Table 4. Median PFS for combination HT vs monotherapy by hormone resistance type

HR group	Combination HT (95% CI), months	Mono HT (95% CI), months	log-rank p	Δ, months
HR0	32 (21–NR)	28 (20–NR)	0.99	+4
HR1	16 (13–NR)	9 (6–NR)	0.028	+7
HR2	23 (15–26)	16.5 (11–NR)	0.47	+6.5

Таблица 5. ЧОО при комбинированной ГТ vs монотерапии в зависимости от типа ГР

Группа	Комбо ГТ %	МоноГТ %	p
ГР0	38,5 %	6,7 %	0,067
ГР1	16,7 %	0 %	н.п.
ГР2	10,0 %	0 %	н.п.
Всего	18,0 %	3,4 %	0,055

Table 5. Objective response rate (ORR) for combination HT vs monotherapy by hormone resistance type

HR group	Combination HT (%)	Mono HT (%)	p-value
HR0	38.5 %	6.7 %	0.067
HR1	16.7 %	0 %	NC
HR2	10.0 %	0 %	NC
Total	18.0 %	3.4 %	0.055

Общая ЧОО в когорте составила 14,8 % (12/81 оцененных пациенток): полный регресс — три пациентки (3,7 %), частичный — девять (11,1 %). ЧОО закономерно снижалась по мере нарастания резистентности. В группе ГР0 объективный ответ достигнут у 26,1 % (6/23 оцененных), при ГР1 — у 15,0 % (3/20), при ГР2 — у 7,9 % (3/38).

Учитывая выявленную несопоставимость групп по режиму лечения, сравнительный анализ эффективности проведен раздельно внутри каждой подгруппы ГР. Сводные данные по ВБП и ЧОО представлены в табл. 4 и 5.

В группе ГР0 ($n = 28$) медиана ВБП при комбинированной ГТ составила 32 (95 % ДИ: 21–н.д.) против 28 мес. (95 % ДИ: 20–н.д.) при монотерапии; $p = 0,99$. ЧОО при комбинированной ГТ составила 38,5 % (5/13) против 6,7 % (1/15) при монотерапии ($p = 0,067$). Несмотря на численное превосходство комбинированной ГТ по обоим показателям, ни одно из различий не достигло статистической значимости.

В группе ГР1 ($n = 21$) зафиксированы статистически значимые различия в пользу комбинированной ГТ. Медиана ВБП при комбинированной ГТ составила 16 мес. (95 % ДИ: 13–н.д.) против 9 мес. (95 % ДИ: 6–н.д.) при монотерапии ($p = 0,028$). Абсолютный выигрыш — 7 мес. ЧОО при комбинированной ГТ: 16,7 % (3/18); при монотерапии: 0 % (0/3).

В группе ГР2 ($n = 41$) медиана ВБП при комбинированной ГТ составила 23 (95 % ДИ: 15–26 мес.) против 16,5 мес. (95 % ДИ: 11–н.д.) при монотерапии; $p = 0,47$. ЧОО при комбинированной ГТ: 10,0 % (3/30); при монотерапии: 0 % (0/11). Разница медиан ВБП в 6,5 мес. и превосходство по ЧОО являются клинически значимыми, однако не достигли статистической значимости.

Обсуждение

Центральной методологической особенностью настоящего исследования, влияющей на интерпретацию всех результатов, является выявленная исходная несопоставимость групп по режиму лечения. Группа комбинированной ГТ систематически отличалась от группы монотерапии по трем достоверным и двум пограничным характеристикам, каждая из которых является независимым прогностическим фактором с неблагоприятным вектором в пользу монотерапии. Преобладание люминального Б подтипа (68,9 vs 27,6 %), первичной ГР (29,5 vs 10,3 %), Grade G3 (27,9 vs 10,3 %, тенденция) и висцеральных метастазов (44,3 vs 24,1 %, тенденция) в группе комбинированной ГТ означает, что данная когорта исходно имела существенно более агрессивный биологический фенотип.

Данное смещение имеет принципиальное следствие: наблюдаемые результаты систематически занижают реальное биологическое преимущество комбинированной ГТ. Иными словами, при гипотетически сопоставимых группах разница в медиане ВБП между режимами была бы, по всей вероятности, еще более выраженной. Это наблюдение типично для ретроспективных нерандомизированных исследований: выбор режима лечащим врачом неизбежно отражает его клиническую оценку тяжести ситуации — именно более тяжелым пациентам назначают более интенсивную терапию. Таким образом, то, что комбинированная ГТ показала значимые преимущества при первичной ГР даже несмотря на неблагоприятный исходный профиль группы, лишь усиливает клиническую убедительность данного результата.

Статистически значимое преимущество комбинированной ГТ именно при первичной ГР (16 vs 9 мес.; $p = 0,028$) — наиболее весомый результат настоящего исследования. Он согласуется с биологической логикой: при первичной ГР опухоль изначально лишена способности реагировать на эстрогеновую депривацию как на основной механизм торможения роста. Это с высокой вероятностью обусловлено конститутивной активацией клеточного цикла независимо от эстрогенового рецептора — именно тем механизмом, на который направлены иCDK4/6 [5, 12].

Полученные данные согласуются с результатами *post-hoc*-анализов крупных рандомизированных исследований: в MONALEESA-3 рибоциклизобеспечивал выигрыш в ВБП вне зависимости от предшествующей терапии [5]; в MONARCH-3 медиана ВБП при абемациклибе у пациенток с признаками вторичной резистентности составила 29,2 мес. vs 12,4 мес. при монотерапии (OR 0,43) [6]. Важно, что в нашем исследовании данный эффект выявлен вопреки неблагоприятному исходному профилю группы комбинированной ГТ, что делает его особенно убедительным.

Клиническое значение этого наблюдения состоит в следующем: пациентки с первичной гормонорезистентностью должны рассматриваться как приоритетная группа для назначения иCDK4/6 в первой линии. Для них монотерапия ингибиторами ароматазы обеспечивает медиану ВБП лишь 9 мес. и полное отсутствие объективных ответов — показатели, которые не могут считаться удовлетворительными. Именно эта подгруппа является тем «фенотипом высокого риска», назначение иCDK4/6 которому в первой линии, по всей видимости, оправдано даже в контексте данных SONIA.

При вторичной ГР наблюдается клинически значимая разница медиан ВБП (+6,5 мес.)

при отсутствии статистической значимости ($p = 0,47$). Это противоречие, по нашему мнению, обусловлено прежде всего ограничениями дизайна: малым числом пациенток в подгруппе монотерапии при ГР2 ($n = 11$) и биологической гетерогенностью самой категории вторичной резистентности. В отличие от первичной ГР, механизмы которой более однородны (исходная недостаточность эстрогенового сигналинга), вторичная ГР представляет собой спектр состояний — от относительно ранней приобретенной резистентности с мутациями ESR1 до поздних рецидивов с возможным сохранением гормоночувствительности у части клонов.

Нулевая ЧОО при монотерапии в группе ГР2 (0/11) является дополнительным аргументом в пользу назначения иCDK4/6 данным пациентам, особенно при наличии клинической потребности в объективном ответе. Тем не менее однозначных выводов о предиктивной роли ГР2 для выбора режима первой линии на основании настоящих данных сделать нельзя.

Отсутствие статистически значимых различий между режимами при ГР0 (32 vs 28 мес.; $p = 0,99$) вместе с высокой медианой ВБП при монотерапии (28 мес.) представляют клинически важное наблюдение. Оно согласуется с данными SONIA: для пациенток с высокой исходной гормоночувствительностью (отсутствие ГР, люминальный А подтип, низкий Grade, преимущественно костные/невисцеральные метастазы) стратегия начала с монотерапии ингибиторами ароматазы с резервированием иCDK4/6 для последующих линий может быть обоснованной альтернативой.

Вместе с тем необходимо сделать два существенных уточнения. Во-первых, в нашей когорте группа монотерапии при ГР0 отличалась более благоприятными исходными характеристиками (более старший возраст, преобладание люм.А), что само по себе могло способствовать высокой ВБП. Во-вторых, ЧОО при монотерапии в группе ГР0 составила лишь 6,7 % (1/15) vs 38,5 % при комбинированной ГТ ($p = 0,067$), что имеет клиническое значение для пациенток с симптомным заболеванием или потребностью в быстром противоопухолевом ответе.

Полученные результаты следует интерпретировать с учетом ряда ограничений. Ретроспективный нерандомизированный дизайн и выявленная несопоставимость групп по ключевым прогностическим характеристикам не позволяют делать однозначные выводы о причинно-следственных связях. Наблюдательный характер исследования означает, что выбор режима терапии определялся клиническим суждением врача, а не рандомизацией, — отсюда систематическое смещение в сторону недо-

оценки эффекта комбинированной ГТ. Крайне малое число пациенток в подгруппе монотерапии при ГР1 ($n = 3$) критически ограничивает статистическую мощность данного сравнения, несмотря на то, что $p = 0,028$ достигает порога значимости. Небольшой общий объем выборки ($n = 90$) не позволяет провести многофакторный анализ с поправкой на конфаундеры (ИГХ-подтип, Grade). Конкретные препараты внутри классов (ИА, иCDK4/6), их дозы и причины модификации терапии также не были проанализированы. Наконец, данные по статусу ESR1-мутаций, Ki-67 и другим молекулярным маркерам отсутствовали у части пациенток.

Несмотря на указанные ограничения, настоящее исследование формирует клинически значимую гипотезу, требующую проспективной верификации: тип гормонорезистентности может служить инструментом дифференцированного назначения иCDK4/6 в первой линии. Предлагаемый алгоритм: пациентки с ГР1 — обязательная комбинированная ГТ в первой линии; пациентки с ГР2 — предпочтительна комбинированная ГТ, особенно при симптомном заболевании или потребности в объективном ответе; пациентки с ГР0 и благоприятным профилем (люм. А, G1–G2, только костные метастазы, нет симптоматики) — рассмотреть возможность монотерапии с резервированием иCDK4/6 для второй линии согласно концепции SONIA.

Для окончательной валидации данной концепции необходимы проспективные исследования с рандомизацией внутри подгрупп по статусу ГР, а также интеграция молекулярных биомаркеров (ESR1-мутации, PIK3CA-мутации, Ki-67, PAM50-подпись) для более точного прогнозирования ответа на терапию.

Заключение

1. Группы комбинированной ГТ и монотерапии исходно различались по ключевым прогностическим характеристикам: в группе комбинированной ГТ достоверно преобладали люминальный Б подтип ($p = 0,001$), первичная ГР ($p = 0,009$) и адъювантная ХТ в анамнезе ($p = 0,042$), что означает систематическое занижение наблюдаемого эффекта данного режима.

2. Тип ГР является значимым прогностическим фактором ($p = 0,0017$): медиана ВБП — 28 (ГР0), 22 (ГР2), 13 (ГР1); ОР для ГР1 vs ГР0 — 2,04 (95 % ДИ 1,14–3,65).

3. При первичной ГР комбинированная ГТ значимо превосходит монотерапию по медиане ВБП (16 vs 9 мес.; $p = 0,028$) при нулевой ЧОО в группе монотерапии. Пациентки с ГР1 являются обязательными кандидатами для назначения иCDK4/6 в первой линии.

4. При вторичной ГР выявлен клинически значимый, но статистически незначимый тренд в пользу комбинированной ГТ (23 vs 16,5 мес.; $p = 0,47$); ЧОО при монотерапии — 0 %. Пациентки с ГР2 предпочтительно должны получать комбинированную ГТ.

5. При ГР0 монотерапия ингибиторами ароматазы обеспечивает высокую медиану ВБП (28 мес.), статистически не уступающую комбинированной ГТ (32 мес.; $p = 0,99$), что совместимо с концепцией дифференцированного применения иCDK4/6 (SONIA).

6. Тип ГР предлагается рассматривать как обязательный клинический параметр стратификации при выборе режима первой линии ГТ у пациенток с HR+/HER2– мРМЖ, требующий верификации в проспективных РКИ.

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

This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 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 ethical standards of the Declaration of Helsinki of the WMA (2013 revision). Ethics committee approval was not required, as all patients were examined and treated within the framework of the clinical guidelines 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

- Harbeck N., Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017; 389(10074): 1134-1150.-DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
- Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5). *Ann Oncol*. 2020; 31(12): 1623-1649.-DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
- Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(20): 1925-1936.-DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386(10): 942-950.-DOI: 10.1056/NEJMoa2114663.
- Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4): 307-316.-DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
- Goetz M.P., Toi M., Campone M., et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(32): 3638-3646.-DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7021.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S., et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(6): 514-524.-DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
- Султанбаев А.В., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., et al. Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования. *Медицинский совет*. 2024; 18(21): 42-50.-DOI: 10.21518/ms2024-536. [Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Nasretdinov A.F., et al. Palbociclib in real clinical practice: Results of a single-center observational study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; 18(21): 42-50.-DOI: 10.21518/ms2024-536 (In Rus)].
- Wortelboer N., van Ommen-Nijhof A., Konings IR, et al. Overall Survival With First-Line vs Second-Line CDK4/6 Inhibitor Use in Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2026 Apr 1;12(4):375-383.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.6585.
- Джелалова М.А., Семиглазов В.Ф. Эндокринорезистентность при лечении рака молочной железы. *Фарматека*. 2020; 27(11): 21-29.-DOI: 10.18565/pharmateca.2020.11.21-29. [Dzhelyalova M.A., Semiglazov V.F. Endocrine resistance in breast cancer treatment. *Farmateka*. 2020; 27(11): 21-29.-DOI: 10.18565/pharmateca.2020.11.21-29 (In Rus)].
- Фатеева А.В., Зуков Р.А., Зюзюкина А.В., et al. Поиск предикторов эффективности лечения ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2-метастатическим раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023; 12(3): 34-41.-DOI: 10.17116/onkolog20231203134. [Fateeva A.V., Zukov R.A., Zyuzukina A.V., et al. Search for predictors of the efficiency of treatment with CDK4/6 inhibitors with HR+/HER2 metastatic breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023; 12(3): 34-41.-DOI: 10.17116/onkolog20231203134 (In Rus)].
- O'Brien N.A., McDermott M.S.J., Conklin D., et al. Targeting activated PI3K/mTOR signaling overcomes acquired resistance to CDK4/6-based treatments in preclinical models of hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020; 22(1): 89.-DOI: 10.1186/s13058-020-01320-8.

Поступила в редакцию / Received / 17.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 07.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марк Игоревич Глузман / Mark I. Gluzman / ORCID ID: 0000-0002-8965-8364; eLibrary SPIN: 4229-2201.
Елена Александровна Чистякова / Elena A. Chistyakova / ORCID ID: 0009-0001-9760-5641; eLibrary SPIN: 9191-3022.
Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: 0000-0003-4447-9458; eLibrary SPIN: 3480-2098.
Инна Владимировна Авраменко / Inna V. Avramenko / ORCID ID: 0000-0003-2003-7938.
Эльдар Эскендерович Топузов / Eldar E. Topuzov / ORCID ID: 0000-0002-2105-2251; eLibrary SPIN: 1065-4191.





© Л.В. Криволапова¹, А.С. Мочалова², Н.Б. Корчажкина¹, А.А. Михайлова¹,
 С.О. Попов¹, Н.А. Аверина¹

Выбор оптимальной линии лечения CDK 4/6 у больных гормонопозитивным HER2-негативным раком молочной железы

¹Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное
 бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
 Москва, Российская Федерация

²Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», клиническая больница «МЕДСИ»
 в Отрадном, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Отрадное, Российская Федерация

© Luybov V. Krivolapova¹, Anastasiya S. Mochalova², Natalia B. Korchazhkina¹,
 Anna A. Mikhailova¹, Sergey O. Popov¹, Natalya A. Averina¹

Selecting the Optimal Treatment Line for CDK4/6 Inhibitors in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer

¹Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow,
 the Russian Federation

²MEDSI hospital Otradnoye, Otradnoye, the Russian Federation

Введение. В статье рассматривается выбор оптимальной линии терапии ингибиторами CDK 4/6 у больных гормонопозитивным HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ).

Цель. Сравнение терапии ингибиторами CDK 4/6 в качестве первой и второй линий лечения у пациенток с положительным (HR+) HER2-негативным РМЖ.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы данные 163 пациенток с различными стадиями заболевания и метастазами. Пациентки разделены на две группы: получавшие ингибиторы CDK 4/6 в качестве первой линии терапии (116 человек) и в последующих линиях (47 человек).

Результаты. Комбинированное лечение ингибиторами CDK 4/6 и ингибиторами ароматазы в первую линию ассоциировалось с более высокой частотой частичных ответов (31,5 против 15,4 %, $p = 0,034$), тогда как во второй и последующих линиях было зафиксировано статистически значимо большее количество стабилизаций заболевания (53,8 против 35,2 %, $p = 0,036$).

Выводы. Применение ингибиторов CDK 4/6 в сочетании с эндокринной терапией целесообразно как в первой, так и во второй линии лечения HR+HER2-негативного РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; ингибиторы CDK 4/6; гормон-положительный рак молочной железы; ингибиторы ароматазы

Для цитирования: Криволапова Л.В., Мочалова А.С., Корчажкина Н.Б., Михайлова А.А., Попов С.О., Аверина Н.А. Выбор оптимальной линии лечения CDK 4/6 у больных гормонопозитивным HER2-негативным раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 645-650. DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2455

Introduction. the optimal treatment line for cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors in patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative breast cancer (BC).

Aim. To compare the efficacy of CDK4/6 inhibitor therapy when administered as first-line versus second-line treatment in patients with HR+, HER2-negative BC.

Materials and Methods. The study analyzed data from 163 patients with various disease stages and metastatic sites. Patients were stratified into two groups: those receiving CDK4/6 inhibitors as first-line therapy ($n = 116$) and those receiving them in subsequent lines ($n = 47$).

Results. First-line combination therapy with CDK4/6 inhibitors and aromatase inhibitors was associated with a significantly higher rate of partial responses (31.5 vs. 15.4 %, $p = 0.034$). In contrast, second-line and subsequent use was associated with a significantly higher rate of disease stabilization (53.8 vs. 35.2 %, $p = 0.036$).

Conclusion. The use of CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy is a reasonable strategy for both first-line and second-line treatment of HR+, HER2-negative BC.

Keywords: breast cancer; CDK 4/6 inhibitors; hormone receptor-positive breast cancer; aromatase inhibitors

For Citation: Luybov V. Krivolapova, Anastasiya S. Mochalova, Natalia B. Korchazhkina, Anna A. Mikhailova, Sergey O. Popov, Natalya A. Averina. Selecting the optimal treatment line for CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 645-650. DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2455

✉ Контакты: Мочалова Анастасия Сергеевна, denisovaas@mail.ru

Введение

Гормон-положительный (HR+) рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных типов заболевания, составляя до 70 % случаев во всей популяции [1, 2]. Более 85 % женщин с диагнозом РМЖ неметастатической формы выживают в течение пяти лет при первичной терапии. Прогноз пациенток с выявленными метастазами является более неблагоприятным: менее трети из них выживают в течение пяти лет [3]. Длительное время эндокринная терапия была ведущим методом лечения HR+HER2-негативного РМЖ, однако примерно у четверти больных отмечалось прогрессирование заболевания, появление метастазов ввиду формирующейся резистентности [4].

Разработка препаратов группы ингибиторов CDK 4/6 явилась эволюционным шагом в терапии HR+HER2-негативного РМЖ, способствуя формированию новой терапевтической стратегии преодоления эндокринной резистентности и улучшению результатов лечения. Палбоциклиб был первым препаратом группы ингибиторов CDK 4/6, продемонстрировавшим преимущество выживаемости без прогрессирования заболевания при назначении в комбинации с фулвестрантом по сравнению с монотерапией гормональными препаратами [5]. Назначение рибоциклиба и абемациклиба также ассоциировалось с улучшением прогноза пациенток с РМЖ в качестве второй линии терапии [6]. Впоследствии данная группа препаратов в сочетании с ингибиторами ароматазы (ИА) была одобрена, в том числе, в качестве первой линии лечения HR + HER2-негативного РМЖ [7]. Этому способствовали результаты исследований PALOMA, MONARCH, MONALEESA в виде наблюдаемого улучшения выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости в среднем от 9,5 до 20,5 мес. [8, 9, 10].

Следует отметить, что в данных исследованиях минимальное внимание было уделено предшествующим схемам и длительности лечения, их влиянию на исход заболевания.

В исследовании M. Bonotto и соавт. было показано, что отсутствие шестимесячного преимущества безрецидивной выживаемости при терапии первой линии предсказывало снижение эффективности последующего лечения (ОШ: 0,48; 95 % ДИ: 0,29–0,77, $p = 0,0026$), особенно у пациентов с HER2-негативным РМЖ (ОШ: 0,2; 95 % ДИ: 0,05–0,73, $p = 0,0152$) [11].

В работе J. Yamatiga и соавт. изучались факторы, коррелирующие с прогнозом после рецидива у 236 пациенток с диагнозом РМЖ. Оказалось, что ответ на терапию первой линии был ключевым аспектом прогнозируемой вы-

живаемости: особенно слабые ответы привели к последующим неблагоприятным результатам ($p = 0,007$) [12].

Исследование J. Franks и соавт. было посвящено влиянию предшествующей терапии и ее длительности на последующую эффективность лечения ингибиторами CDK 4/6 у пациенток с HR+HER2-негативным РМЖ. Так, среди 5363 больных, получивших лечение ингибиторами CDK 4/6, медиана выживаемости после первого введения препарата составила 3,3 года. По сравнению с пациентками без терапии, у больных при предшествующем лечении (эндокринная или химиотерапия) менее года риск смертности был на 30 % выше (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,15–1,46), от года до трех лет — на 68 % выше (ОШ 1,68; 95 % ДИ 1,49–1,88), а при продолжительности лечения более трех лет — на 55 % выше (ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,36, 1,76). Таким образом, больные, получавшие лечение до терапии ингибиторами CDK 4/6, имели худшие результаты, чем те, у кого препараты были инициированы впервые вне зависимости от метастазирования. Напротив, при назначении терапии ингибиторами CDK 4/6 в качестве первой линии последующая другая схема ингибиторов CDK 4/6 ассоциировалась со снижением риска смерти по сравнению с пациентками, получавшими последующую эндокринную или химиотерапию [13].

В опубликованном N. Harbeck и соавт. метаанализе изучалось влияние ингибиторов CDK 4/6 в качестве терапии первой линии у пациенток с HR+HER2-негативным РМЖ по влиянию на выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость. Были включены 82 исследования, 42,7 % посвящались назначению палбоциклиба, 7,3 % — рибоциклиба, 3,7 % — абемациклиба, в 46,3 % работ использовались различные препараты группы. Общая выживаемость составила 38,0–58,0, 40,4–52,0 и 34,4 мес. соответственно, что в очередной раз подтвердило эффективность группы препаратов в лечении заболевания [14]. Цель — сравнение терапии ингибиторами CDK 4/6 в качестве первой и второй линий лечения у пациенток с HR + HER2-негативным РМЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 163 пациентки с диагнозом HR + HER2-негативного РМЖ, получавшие гормонотаргетную терапию рибоциклибом или палбоциклибом + ИА. Средний возраст больных составил 58 лет. Общее состояние пациенток оценивалось как ECOG 0–2. Метастатическое поражение трех и более зон было выявлено у 47 (29 %) больных. Преимущественно метастазы локализовались в костях (60 %),

лимфатических узлах (35 %), легких (29 %), печени (20 %) (табл. 1).

У 116 (71 %) пациенток терапия ингибиторами CDK 4/6 в сочетании с ИА была назначена в качестве первой линии лечения РМЖ. Среди них рибоциклиб получали 48 больных, а палбоциклиб — 68. У 47 (29 %) пациенток

комбинация ингибиторов CDK 4/6 назначалась в качестве терапии второй линии.

Для статистической обработки полученных результатов использовались методы описательной статистики, частотного анализа. Количественные величины представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения или медианы,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациенток

Параметр	Пациентки (n = 163)
Возраст, лет (M $\pm$ m)	57,9 $\pm$ 11,6
Стадия, n (%)	
I	5 (3 %)
II	65 (40 %)
III	46 (28 %)
IV	47 (29 %)
Молекулярно-биологический подтип, n (%)	
Люминальный A	77 (47,2%)
Люминальный B	86 (52,8 %)
Статус рецепторов HR, n (%)	
Положительные рецепторы эстрогенов (ER+)	144 (88 %)
Положительные рецепторы прогестерона (PR+)	141 (86 %)
Статус ECOG, n (%)	
0	5 (3 %)
1	153 (94 %)
2	5 (3 %)
Количество зон метастазирования, n (%)	
1	45 (28 %)
2	42 (26 %)
3 и более	47 (29 %)
Локализация метастазов, n (%)	
Кости	98 (60 %)
Печень	32 (20 %)
Легкие	48 (29 %)
Лимфатические узлы	57 (35 %)
Мягкие ткани	5 (3 %)
Головной мозг	3 (1,8 %)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study cohort

Characteristic	Patients (n = 163)
Age, years (mean $\pm$ SD)	57.9 $\pm$ 11.6
Stage at diagnosis, n (%)	
I	5 (3 %)
II	65 (40 %)
III	46 (28 %)
IV	47 (29 %)
Molecular subtype, n (%)	
Luminal A	77 (47.2 %)
Luminal B	86 (52.8 %)
Hormone receptor status, n (%)	
Estrogen receptor-positive (ER+)	144 (88 %)
Progesterone receptor-positive (PR+)	141 (86 %)
ECOG performance status, n (%)	
0	5 (3 %)
1	153 (94 %)
2	5 (3 %)
Number of metastatic sites, n (%)	
1	45 (28 %)
2	42 (26 %)
≥ 3	47 (29 %)
Site of metastasis, n (%)	
Bone	98 (60 %)
Liver	32 (20 %)
Lung	48 (29 %)
Lymph nodes	57 (35 %)
Soft tissue	5 (3 %)
Brain	3 (1.8 %)

Таблица 2. Частота ответов на терапию по RECIST 1.1 при лечении ингибиторами CDK 4/6 + ИА

Ответ по RECIST 1.1	Первая линия (n = 116)	Не первая линия (n = 47)	p
Полный ответ (CR)	0 (0 %)	0 (0 %)	1,0000
Частичный ответ (PR)	36 (31,1 %)	7 (15 %)	0,034
Стабилизация заболевания (SD)	41 (35,3 %)	25 (53,2 %)	0,036
Прогрессирование заболевания (PD)	39 (33,6 %)	15 (32 %)	0,743

Table 2. Response rates according to RECIST 1.1 for treatment with CDK 4/6 inhibitors + AI

RECIST 1.1 Response	First-Line Therapy (n = 116)	Second-Line or Later Therapy (n = 47)	p-value
Complete response (CR)	0 (0 %)	0 (0 %)	1.0000
Partial response (PR)	36 (31.1 %)	7 (15.4 %)	0.034
Stable disease (SD)	41 (35.3 %)	25 (53.2 %)	0.036
Progressive disease (PD)	39 (33.6 %)	15 (32 %)	0.743

межквартильного разброса (25-й, 75-й проценти́ль) в зависимости от результатов предшествующей проверки на нормальность распределения. Проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью критериев χ^2 , Колмогорова — Смирнова. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью статистических пакетов Statistica (v.10) for Windows и IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

Среди пациенток, получавших терапию ингибиторами CDK4/6 и ИА в качестве первой линии лечения, при анализе объективных ответов частичные ответы были получены у 36, стабилизация — у 41 больного, прогрессирование — в 39 случаях. Более подробный анализ объективных ответов при лечении ингибиторами CDK 4/6 представлен в табл. 2.

В соответствии с полученными данными, частота частичных ответов была статистически значимо выше в группе пациенток с использованием препаратов в качестве первой линии ($p = 0,034$). Однако частота стабилизации процесса SD явилась статистически значимо выше в группе пациенток с использованием препаратов в качестве второй линии ($p = 0,036$). При сравнении частоты прогрессии PD различия статистически не значимы.

Обсуждение

Комбинация ингибиторов CDK 4/6 и эндокринной терапии в качестве первой линии лечения HR + HER2-негативного РМЖ на сегодняшний день имеет высокий уровень в действующих клинических рекомендациях Российского общества клинической онкологии [14]. Рост числа публикаций по теме применения терапии в качестве первой линии лечения лишь акцентиру-

ет внимание на актуальности темы, а новые исследования подтверждают достоверность ранее опубликованных результатов. Исторически наибольшую доказательную базу по эффективности имел палбоциклиб, однако в настоящее время появляются данные о применении рибоциклиба и абемациклиба в качестве первой линии лечения [15]. В исследовании G. Kimmick и соавт. сравнивали эффективность комбинации ингибиторов CDK 4/6 и ИА в качестве первой и второй линий лечения HR + HER2-негативного РМЖ. Показатели общей выживаемости были сопоставимы в обеих группах ($p = 0,33$), однако время до терапии третьей линии ($p < 0,001$) и время до химиотерапии ($p < 0,001$) были статистически значимо выше в группе, получавшей комбинацию в качестве первой линии лечения [16]. По результатам третьей фазы исследования SONIA было показано отсутствие преимущества назначения терапии ингибиторами CDK 4/6 в качестве первой линии лечения: отмечалось увеличение продолжительности курса лечения, что, в свою очередь, способствовало росту токсичности и финансовых затрат. Также не было получено улучшения выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости при последующем назначении фулвестранта по сравнению со второй линией терапии [17].

В нашем исследовании назначение ингибиторов CDK 4/6 было эффективным как в случае первой линии, так и при неэффективном предшествующем лечении. Одним из ведущих аспектов лечения является мониторинг побочных эффектов, что, в свою очередь, имеет решающую роль при выборе лечения у конкретного пациента.

Заключение

Применение ингибиторов CDK 4/6 в сочетании с ИА может быть рассмотрено как в

качестве первой линии, так и при последующем лечении HR+HER2-негативного РМЖ. Назначение комбинации при первой линии лечения ассоциировано с увеличением частоты частичных ответов, при последующем лечении — статистически значимо выше стабилизация процесса. Необходимы более масштабные клинические исследования для разработки алгоритмов персонифицированного подхода лечения заболевания и улучшения эффективности терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

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 больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol, as amended in 2013. Written informed consent was obtained from all participants.

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. Cao L.Q., Sun H., Xie Y., et al. Therapeutic evolution in HR+/HER2- breast cancer: from targeted therapy to endocrine therapy. *Front Pharmacol.* 2024; 15: 1340764.-DOI: 10.3389/fphar.2024.1340764.
2. Rugo H.S., Bardia A., Gradishar W.J., et al. Expert consensus on treating HR+/HER2- metastatic breast cancer based on real-world practice patterns observed in the RETRACT survey of US oncologists. *Breast.* 2025; 82: 104485.-DOI: 10.1016/j.breast.2025.104485.
3. Reddy P.M., Martin J.M., Montero A.J. CDK 4/6 inhibitors: evolution and revolution in the management of ER+ metastatic breast cancer. *JCO Oncol Pract.* 2022; 18(5): 329-330.-DOI: 10.1200/OP.22.00108.
4. Jia C., Zhang S., Wang J., et al. Cost-effectiveness of CDK4/6 inhibitors for second-line HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in China. *Sci Rep.* 2025; 15: 12765.-DOI: 10.1038/s41598-025-97504-3.
5. Turner N.C., Ro J., André F., et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 209-219.-DOI: 10.1056/nejmoa1505270.
6. Martin J.M., Handorf E.A., Montero A.J., Goldstein L.J. Systemic therapies following progression on first-line CDK4/6-inhibitor treatment: analysis of real-world data. *Oncologist.* 2022; 27(6): 441-446.-DOI: 10.1093/oncolo/oyab056.
7. Rugo H.S., Finn R.S., Dieras V., et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 174(3): 719-729.-DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4.
8. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J., et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(20): 1926-1936.-DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.
9. 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(1): 77-90.-DOI: 10.1016/s1470-2045(22)00694-5.
10. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(10): 942-950.-DOI: 10.1056/nejmoa2114663.
11. Bonotto M., Gerratana L., Iacono D., et al. Treatment of metastatic breast cancer in a real-world scenario: is progression-free survival with first line predictive of benefit from second and later lines? *Oncologist.* 2015; 20(7): 719-724.-DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0472.
12. Yamamura J., Kamigaki S., Tsujie M., et al. Response to first-line recurrence treatment influences survival in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a multicenter study. *In Vivo.* 2019; 33(1): 281-287.-DOI: 10.21873/in vivo.11473.
13. Franks J., Caston N.E., Elkhanany A., et al. Effect of prior treatments on post-CDK 4/6 inhibitor survival in hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 197(3): 673-681.-DOI: 10.1007/s10549-022-06823-w.
14. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и соавт. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2): 32-81. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. RUSSCO clinical practice guidelines, part 1.2. Malignant Tumours. 2024; 14(3s2): 32-81 (In Rus)].
15. Harbeck N., Brufsky A., Rose C.G., et al. Real-world effectiveness of CDK4/6i in first-line treatment of HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer: updated systematic review. *Front Oncol.* 2025; 15: 1530391.-DOI: 10.3389/fonc.2025.1530391.
16. Kimmick G., Pilehvari A., You W., Bonilla G., Anderson R. First- vs second-line CDK 4/6 inhibitor use for patients with hormone receptor positive, human epidermal growth-factor receptor-2 negative, metastatic breast cancer in the real world

- setting. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 208(2): 263-273.- DOI: 10.1007/s10549-024-07415-6.
17. Sonke G.S., Van Ommen-Nijhof A., Wortelboer N., et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2023; 41(17_suppl): LBA1000.-DOI: 10.1200/jco.2023.41.17_suppl.lba1000.
- Поступила в редакцию / Received / 01.08.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 27.11.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Любовь Владимировна Криволапова / Luybov V. Krivolapova / ORCID ID: 0009-0009-2544-068X.
Анастасия Сергеевна Мочалова / Anastasiya S. Mochalova / ORCID ID: 0000-0002-7681-5383.
Наталья Борисовна Корчажкина / Natalia B. Korchazhkina / ORCID ID: 0000-0002-9804-7725.
Анна Андреевна Михайлова / Anna A. Mikhailova / ORCID ID: 0000-0002-4260-1619.
Сергей Олегович Попов / Sergey O. Popov / ORCID ID: 0000-0002-4488-1597.
Наталья Алексеевна Аверина / Natalya A. Averina / ORCID ID: 0009-0003-6353-8457.





© Д.Г. Ульрих^{1,2}, Е.К. Жильцова¹, О.Е. Лавринович¹, Е.А. Калинина³,
 Ю.А. Чекина³, М.М. Ремизов^{1,2}, В.Ю. Халтурин², Ж.В. Брянцева¹, Е.А. Ульрих^{1,2,3},
 П.В. Криворотко¹

Беременность после лечения рака молочной железы: современный анализ сроков планирования и возможностей лактации у пациенток с различными молекулярными подтипами

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

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

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Daria G. Ulrikh^{1,2}, Elena K. Zhiltsova¹, Olga E. Lavrinovich¹, Evgenia A. Kalinina³,
 Yuliia A. Chekina³, Mark M. Remizov^{1,2}, Zhanna V. Bryantseva¹, Viacheslav Yu. Khalturin³,
 Elena A. Ulrikh^{1,3}, Petr V. Krivorotko¹

Pregnancy After Breast Cancer Treatment: A Contemporary Analysis of Timing and Lactation Possibilities in Patients with Different Molecular Subtypes

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

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

³Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Рак молочной железы остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди пациенток репродуктивного возраста. Достижения в персонализированной системной терапии обеспечили улучшение долгосрочной выживаемости, что актуализирует проблему сохранения фертильности, безопасного планирования гестации и лактации у данной категории больных.

Цель. Систематизация современных данных об оптимальных временных интервалах инициации беременности, возможности грудного вскармливания после завершения противоопухолевого лечения у пациенток с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ клинико-anamnestических данных 25 пациенток (медиана наблюдения — 92,9 мес.), реализовавших репродуктивную функцию (2019–2025) после комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы I–III стадий, на базах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Дополнительно проведен нарративный обзор литературы с поиском в базах PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, а также материалах конгрессов SABCS, ASCO, ESMO (2023–2025).

Результаты. Средний возраст установления диагноза рака молочной железы в исследуемой когорте составил $30,1 \pm 4,5$ года, возраст на момент наступления беременности после лечения — $35,8 \pm 3,9$ года. В структуре заболевания преобладали локализованные формы (I–II стадии —

Introduction. Breast cancer (BC) remains the most common malignancy among patients of reproductive age. Advances in personalized systemic therapy have led to improved long-term survival, which highlights the issues of fertility preservation, safe pregnancy planning, and lactation in this patient population.

Aim. To systematize current evidence on optimal time intervals for pregnancy initiation and the feasibility of breastfeeding after completion of antitumor treatment in patients with different molecular biological subtypes of BC.

Materials and Methods. A retrospective analysis of clinical and anamnestic data from 25 patients (median follow-up 92.9 months) who achieved reproductive function (2019–2025) after combined and complex treatment for stage I–III BC was performed at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology and the V.A. Almazov National Medical Research Center. In addition, a narrative literature review was conducted using the PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov databases, as well as materials from the SABCS, ASCO, and ESMO congresses (2023–2025).

Results. The mean age at BC diagnosis in the studied cohort was 30.1 ± 4.5 years, and the mean age at pregnancy after treatment was 35.8 ± 3.9 years. Localized forms (stage I–II, 88.0 %) and luminal molecular biological subtypes (64.0 %) predominated. Disease progression was registered in 24.0 % of

88,0 %), а также люминальные молекулярно-биологические подтипы (64,0 %). У 24,0 % пациенток зарегистрировано прогрессирование заболевания, преимущественно при HER2-позитивном и тройном негативном раке молочной железы. Грудное вскармливание было реализовано у 72,0 %. Временное прерывание адъювантной гормонотерапии на период до двух лет не ассоциировано с повышением краткосрочного риска рецидива. Лактация не ухудшает онкологический прогноз, в том числе у носительниц герминальных мутаций BRCA.

Заключение. Современная доказательная база позволяет пересмотреть ранее принятые ограничительные парадигмы: беременность после лечения РМЖ является онкологически безопасной при условии строгой персонализации сроков ее наступления с учетом молекулярного подтипа, стадии заболевания и завершенного объема терапии. Обязательным условием выступает мультидисциплинарное ведение пациенток с участием онколога, репродуктолога и акушера-гинеколога.

Ключевые слова: рак молочной железы; беременность после онкологического лечения РМЖ; фертильность; лактация после РМЖ

Для цитирования: Ульрих Д.Г., Жильцова Е.К., Лавринovich О.Е., Калинина Е.А., Чекина Ю.А., Ремизов М.М., Халтурин В.Ю., Брянцева Ж.В., Ульрих Е.А., Криворотко П.В. Беременность после лечения рака молочной железы: современный анализ, сроков планирования и возможностей лактации у пациенток с различными молекулярными подтипами. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 651-661.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2690

✉ Контакты: Ульрих Дарья Глебовна, dashaulrikh@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин репродуктивного возраста, при этом заболеваемость в когорте до 45 лет демонстрирует устойчивую тенденцию к росту [1, 2]. Внедрение персонализированных схем системной терапии обеспечило улучшение показателей пятилетней выживаемости, которая при локализованных формах достигает 96 %, при местнораспространенных — 87 % [3, 4]. В условиях достижения длительной ремиссии вопросы сохранения фертильности и планирования беременности приобретают особую клиническую значимость: приблизительно половина пациенток моложе 40 лет идентифицируют реализацию материнства как приоритетную цель качества жизни [5, 6].

Исторически беременность после РМЖ рассматривалась как фактор, потенциально повышающий риск рецидива ввиду гиперэстрогении гестационного периода, а также требующая длительного прерывания адъювантной гормонотерапии (ГТ). Накопленный за последние годы массив проспективных и когортных исследований создает предпосылки для пересмотра ранее принятых ограничительных парадигм. Определяющее значение для формирования современной доказательной базы имело завершение проспективного международного исследования

patients, mainly in those with HER2-positive and triple-negative BC. Breastfeeding was achieved in 72.0 % of patients. Temporary interruption of adjuvant endocrine therapy for up to 2 years is not associated with an increased short-term risk of recurrence. Lactation does not worsen oncological outcomes, including in carriers of germline BRCA mutations.

Conclusion. Current evidence allows for a revision of previously accepted restrictive paradigms: pregnancy after BC treatment is oncologically safe provided that the timing of its initiation is strictly personalized according to the molecular subtype, disease stage, and completed treatment volume. Multidisciplinary management involving an oncologist, reproductive specialist, and obstetrician-gynecologist is mandatory.

Keywords: breast cancer (BC); pregnancy after breast cancer treatment; fertility; lactation after breast cancer

For Citation: Daria G. Ulrikh, Elena K. Zhiltsova, Olga E. Lavrinovich, Evgenia A. Kalinina, Yuliia A. Chekina, Mark M. Remizov, Zhanna V. Bryantseva, Viacheslav Yu. Khalaturin, Elena A. Ulrikh, Petr V. Krivorotko. Pregnancy after breast cancer treatment: A contemporary analysis of timing and lactation possibilities in patients with different molecular subtypes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 651-661.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2690

POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) [8–13].

Настоящий обзор систематизирует современные данные по срокам планирования и безопасности лактации, структурируя рекомендации в зависимости от молекулярного подтипа и стадии РМЖ.

Материалы и методы

В основу исследования положен ретроспективный анализ данных канцер-регистра, включающего сведения о 25 пациентках с верифицированным диагнозом РМЖ, реализовавших репродуктивную функцию (в период с 2019 по 2025 гг.) после завершения противоопухолевого лечения. В исследование были включены женщины в возрасте старше 18 лет, которым удалось реализовать репродуктивную функцию после комбинированного или комплексного лечения РМЖ I–III стадии на клинических базах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Эпидемиологические и клиничко-патологические данные (результаты трепан-биопсии), а также ретроспективная информация иммуногистохимического (ИГХ) исследования для статуса рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR) и рецептора человеческого

эпидермального фактора роста 2 (HER2) были извлечены из архивов историй болезни, из базы данных медицинской информационной системы «VistaMed» и «1С». Стадирование опухолевого процесса выполнено в соответствии с классификацией злокачественных новообразований TNM 8-го пересмотра (2017 г.). Все пациентки, у которых беременность наступила после завершения лечения по поводу РМЖ, находились под наблюдением многопрофильной команды врачей (онколог, акушер-гинеколог и репродуктолог).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.12.7 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. 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). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Поиск источников информации. Настоящая работа представляет собой систематизированный (нарративный) обзор литературы, выполненный с целью анализа современных стратегий планирования и ведения беременности, лактации у пациенток с диагнозом РМЖ в анамнезе. Временные рамки отбора публикаций ограничены преимущественно периодом с 1 января 2021 по апрель 2026 г., что соответствует задаче отразить актуальное состояние доказательной базы. В обзор включались исторические и основополагающие исследования (ранее 2021 г.), если они являлись референсными для рассматриваемых клинических протоколов. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, а также в реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov. Дополнительно анализировались материалы крупнейших международных онкологических конгрессов: Сан-Антонио (SABCS), Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) за 2023–2025 гг.

Результаты

В изучаемой когорте 25 пациенток с диагнозом рак молочной железы, реализовавших репродуктивную функцию (в период с 2019 по

2025 гг.). Средний возраст на момент верификации диагноза составил $30,1 \pm 4,5$ года ($M \pm SD$), а на момент беременности после лечения РМЖ $35,76 \pm 3,91$ года ($M \pm SD$). Клинико-демографические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Преимущественно в исследование вошли пациентки с локализованной формой РМЖ (I–II стадия 22/25, 88,0 %). Большинство пациенток (16/25, 64,0 %) были ER- и PR-позитивными, у пяти больных был тройной негативный (TN) подтип РМЖ (5/25, 20,0 %) и часть пациенток была с HER2-позитивными опухолями (4/25, 16,0 %). Степень злокачественности разделилась практически пополам: у 12 пациенток определялась 3-я степень (12/25, 48,0 %), у второй группы пациенток — 1-я и 2-я степень (13/25, 52,0 %). Генетические мутации выявлены в 24,0 % случаев (6/25): преимущественно в генах BRCA1 — в 66,6 % (4/6), и по одному случаю в генах BRCA2 (1/6, 16,7 %) и CHEK2 (1/6, 16,7 %).

Системную терапию (химиотерапия $\pm$ таргетная терапия) получили 22 пациентки (22/25, 88,0 %) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению пациенток с диагнозом РМЖ. Мастэктомия была выполнена у 14 (14/25, 56,0 %) пациенток, 11 (11/25, 44,0 %) пациенток подверглись органосохраняющему хирургическому вмешательству на молочной железе. Лучевая терапия была проведена в 72,0 % случаев (18/25, 72,0 %).

При ER+ и PR+ опухолях (16/25, 64,0 %), пациенткам была назначена гормонотерапия (ГТ) с овариальной супрессией (7/25, 28,0 %) и без нее (9/25, 36,0 %). Шесть пациенток (6/16, 37,5 %) прервали гормонотерапию через 18–24 мес. после начала лечения и после планового родоразрешения только четверо из них возобновили курс терапии. Большинство пациенток с гормон-позитивными опухолями (9/16, 56,3 %) приняли решение о возобновлении репродуктивного потенциала после завершения, назначенной на пять лет ГТ.

В среднем, желанная беременность наступала через $5,25 (\pm 3,23)$ года после установки диагноза. Из 25 пациенток у двух (2/25, 8,0 %) беременность наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Для 17 пациенток из 25 текущая беременность после завершения лечения РМЖ была первой (17/25, 68,0 %). Двум пациенткам из 25 беременность была прервана, у одной — по желанию пациентки, у другой — по медицинским показаниям в связи с диагностированным рецидивом заболевания. Тяжелых материнских или перинатальных осложнений, угрожающих жизни пациенток или плода, в исследуемой группе выявлено не было.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 25 пациенток с диагнозом рак молочной железы, которые восстановили свой репродуктивный потенциал после лечения

Характеристика	Пациентки с диагнозом рак молочной железы	
	абс.	%
Стадия		
0	1	4,0
I	9	36,0
II	13	52,0
III	2	8,0
IV	0	0
Степень дифференцировки (G)		
1	5	20,0
2	8	32,0
3	12	48,0
Молекулярно-гистологический подтип		
Люминальный тип A	9	36,0
Люминальный тип B, HER2-негативный	7	28,0
Люминальный тип B, HER2-позитивный	0	0
Нелюминальный, HER2-позитивный тип	4	16,0
Тройной негативный тип	5	20,0

Table 1. Clinical and demographic characteristics of 25 breast cancer patients who resumed their reproductive function after treatment

Characteristic	Patients diagnosed with breast cancer	
	abs.	%
Pathologic stage (pTNM)		
0	1	4.0
I	9	36.0
II	13	52.0
III	2	8.0
IV	0	0
Histologic Grade (G)		
1	5	20.0
2	8	32.0
3	12	48.0
Molecular/histologic subtype		
Luminal A	9	36.0
Luminal B, HER2-negative	7	28.0
Luminal B, HER2-positive	0	0
HER2-positive (non-luminal)	4	16.0
Triple-negative breast cancer (TNBC)	5	20.0

Грудное вскармливание с использованием контралатеральной молочной железы после выполненной мастэктомии осуществляли девять пациенток (9/25, 36,0 %). Аналогичная частота лактации зарегистрирована в подгруппе после органосохраняющих (ОСО) вмешательств (9/25, 36,0 %) (рис. 1).

У одной из пациенток в группе выполненной ОСО (1/10, 10,0 %) было принято решение о подавлении лактации в связи с центральной

резекцией молочной железы с сосково-ареолярным комплексом и риском развития лактостаза со стороны операции. У двух пациенток (2/25, 8,0 %) лактация была невозможна вследствие выполнения профилактической контралатеральной мастэктомии, обусловленной носительством герминальных мутаций BRCA1/2. У двух пациенток (2/25, 8,0 %) потребовалось досрочное прекращение грудного вскармливания в связи с верификацией прогрессирования заболевания и



Рис. 1. Пациентки после комплексного лечения рака молочной железы во время беременности: А — гипоплазия молочной железы и утрата функции (первичная гипогалактия) после органосохраняющей операции левой молочной железы, лучевой терапии и гормональной терапии, В — отсутствие соска и утрата функциональности левой молочной железы после органосохраняющей операции (центральная резекция), лучевой терапии и гормональной терапии

Fig. 1. Post-treatment sequelae in breast cancer patients who subsequently became pregnant: (A) Breast hypoplasia and functional impairment (primary hypogalactia) of the left breast following breast-conserving surgery, radiotherapy, and endocrine therapy. (B) Absence of the nipple and functional impairment of the left breast following breast-conserving central resection, radiotherapy, and endocrine therapy

необходимостью возобновления системной противопухолевой терапии.

Медиана наблюдения с момента установления диагноза РМЖ составила 92,9 мес. (от 23 мес. до 20 лет). Прогрессирование основного заболевания зарегистрировано у шести из 25 пациенток (24,0%), преимущественно у пациенток с HER2+ и ТН РМЖ (4/6, 66,7%). У четырех больных наблюдался локорегионарный рецидив с медианой реализации 73,2 мес. от момента установки диагноза (индивидуальные сроки составили два, три, пять и шесть лет). У двух пациенток зарегистрировано отдаленное прогрессирование (метастатическое поражение костей и легких), которое манифестировало в более поздние сроки — через семь и 11 лет (в среднем, через 112,5 мес. от начала лечения).

Обсуждение

Устойчивое улучшение прогноза у пациенток молодого возраста с диагнозом РМЖ переводит вопрос реализации репродуктивного потенциала в разряд приоритетных критериев оценки долгосрочного качества жизни [3–5, 14]. Предметом настоящего обзора является анализ актуальных данных по следующим ключевым направлениям: оптимальные сроки начала планирования беременности и временного прерывания гормонотерапии (ГТ), возможность и онкологическая безопасность лактации. Центральное место в доказательной базе занимает международное проспективное исследование POSITIVE.

Исследование POSITIVE: дизайн и основные результаты

POSITIVE (NCT02308085) — международное многоцентровое проспективное исследование, инициированное Международной группой

по изучению РМЖ (IBCSG). В исследование включены 516 женщин в пременопаузе ≤ 42 лет с гормон-рецептор-позитивным (HR+) HER2-негативным РМЖ I–III стадий, завершивших от 18 до 30 мес. адъювантной ГТ [13].

Протокол предусматривал трехмесячный «отмывочный» период (washout) для элиминации препаратов и минимизации тератогенных рисков, после чего следовал временной интервал продолжительностью до двух лет, отведенный для попытки зачатия, вынашивания беременности, родоразрешения и, при желании пациентки, лактации, с последующим обязательным возобновлением ГТ. При медиане наблюдения 41 мес. частота событий со стороны РМЖ составила 8,9 % в группе прерывания терапии против 9,2 % в группе внешнего контроля. Беременность наступила у 74 % пациенток, живорождение зарегистрировано у 63,8 %, более 40 % женщин использовали вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) [9]. Обновленные данные (медиана наблюдения — 71 мес.) подтвердили стабильность онкологических исходов: 76 % достигли хотя бы одной беременности, зафиксировано 440 живорождений, 73 % возобновили ГТ в течение двух лет после прерывания [10].

Сроки начала планирования беременности и возобновления гормонотерапии (табл. 2, рис. 2. Оптимальный временной интервал между завершением активного лечения и попыткой зачатия определяется периодом наибольшего риска рецидива заболевания, фармакокинетикой применяемых препаратов и необходимостью завершения минимально эффективного курса системной терапии.

Минимальные сроки после химиотерапии. Современными рекомендациями предусматривается выждать не менее 12 мес. после заверше-

ния химиотерапии для восстановления функции яичников, обеспечения качества ооцитов и элиминации потенциально тератогенных метаболитов [15, 16].

Алгоритм для HR+ РМЖ (на основе исследования POSITIVE). Минимальная продолжительность ГТ до планируемого прерывания должна составлять 18–30 мес. После трехмесячного периода вымывания препарата (*washout*-период) пациентке предоставляется до двух лет для реализации репродуктивных планов, после чего рекомендуется возобновление ГТ до завершения полного курса (5–10 лет) [11, 12].

Влияние подтипа и стадии. Обновленный метаанализ 2025 г. (Н. Mei и соавт., $n = 52$) продемонстрировал, что беременность после РМЖ не приводит к неблагоприятным онкологическим исходам независимо от стадии и статуса рецепторов. У пациенток, реализовавших репродуктивную функцию после лечения, отмечена

лучшая общая выживаемость (HR 0,60; 95 % ДИ 0,48–0,73), более высокая специфическая выживаемость (HR 0,55) и более низкая частота отдаленных рецидивов (RR 0,50). Данный феномен частично объясняется «эффектом здоровой матери», однако даже с учетом этой поправки результаты остаются обнадеживающими [18].

Для пациенток с ТН- и HER2+ подтипами, характеризующимися более высоким риском раннего рецидива, большинство экспертов рекомендует выждать не менее двух лет после завершения лечения. Метаанализ 2025 г. не выявил значимого влияния HER2-статуса на общую выживаемость после беременности [18]. В соответствии с рекомендациями FIGO (2025), интервал между завершением противоопухолевого лечения и попыткой зачатия должен составлять один-два года, а для РМЖ рекомендуется двухлетний период ожидания [17]. У носительниц мутаций BRCA2 беременность может ассоциироваться с

Таблица 2. Влияние молекулярно-гистологического подтипа и стадии заболевания на интервал до планируемой беременности

Молекулярно-гистологический подтип, стадия	Рекомендуемый минимальный интервал до зачатия	Особенности возобновления гормонотерапии (ГТ) / наблюдения
ER, PR+/HER2– I–IIA	≥ 18–24 мес. ГТ + 3 мес. вымывания (<i>washout</i>)	Возобновление в течение 6–12 мес. после родов, приоритет завершения 5–10-летнего курса [9, 10, 13, 17]
ER, PR+/HER2– IIB–III	Индивидуально, ≥ 24 мес. ГТ, обязательное МДК-одобрение	Строгий мониторинг; возобновление ГТ без задержек после завершения гестационных планов [11, 12, 19, 20]
HER2+ I–III	Завершение анти-HER2 терапии + период выведения ≥ 6–9 мес.	ГТ не требуется (при ER,PR–), обязательная ЭхоКГ перед зачатием [17]
ER, PR–/HER2– I–II	≥ 24 мес. от завершения химиотерапии (пик рецидивов в 1–3 г)	Системная терапия не предусмотрена, динамическое наблюдение без искусственной задержки [18]
ER, PR–/HER2– III	≥ 36 мес., строгий отбор по инструментальным и объективным данным	Индивидуальный подход, приоритет онкобезопасности над репродуктивными планами [17, 18]

При диссеминированном (метастатическом) раке молочной железы планирование беременности противопоказано. Возобновление адъювантной ГТ после завершения репродуктивного этапа должно осуществляться в максимально сжатые сроки, без задержек; данные POSITIVE не выявили негативного влияния прерывания ≤ 2 лет на краткосрочные исходы, однако окончательные выводы потребуют десятилетнего наблюдения [10–13, 19, 20]. МДТ — мультидисциплинарный консилиум.

Table 2. Timing of conception and post-pregnancy treatment resumption based on molecular subtype and disease stage

Molecular / histological subtype, stage	Recommended minimum interval to conception	Hormone therapy (HT) resumption / Follow-up
ER, PR+/HER2– I–IIA	≥ 18–24 months of HT + 3-month washout	Resume HT within 6–12 months postpartum. Priority is completing the planned 5–10-year HT course [9, 10, 13, 17]
ER, PR+/HER2– IIB–III	Individualized; ≥ 24 months of HT, with mandatory MDT approval	approval. Strict monitoring. Resume HT without delay after completion of gestational plans [11, 12, 19, 20]
HER2+ I–III	Complete anti-HER2 therapy + ≥ 6–9 months of washout period	HT is not required for ER/PR-negative patients. Mandatory echocardiography before conception [17]
ER, PR–/HER2– I–II	≥ 24 months from completion of chemotherapy (accounts for peak recurrence risk at 1–3 years)	recurrence risk at 1–3 years). No standard systemic therapy. Dynamic observation without unnecessary delay [89]
ER, PR–/HER2– III	≥ 36 months. Strict selection based on instrumental and objective data	Individualized approach; priority of oncological safety over reproductive planning [17, 18]

Pregnancy planning is contraindicated in patients with metastatic (disseminated) breast cancer. Adjuvant hormone therapy (HT) should be resumed as soon as possible after completing the reproductive phase. Data from the POSITIVE trial indicate that treatment interruption for ≤ 2 years does not negatively impact short-term outcomes; however, final conclusions regarding long-term safety will require 10-year follow-up data [10–13, 19, 20]. MDT: Multidisciplinary Team.



Рис. 2. Рекомендуемый период «вымывания» препаратов после онкологического лечения для попытки забеременеть у женщин с диагнозом рак молочной железы [11, 16–18, 21, 22]

Fig. 2. Recommended treatment-free washout intervals before attempting conception in breast cancer survivors, based on completed therapy [11, 16–18, 21, 22]

негативным влиянием на безрецидивную выживаемость, что требует индивидуализированного подхода [9, 18].

Возможность и безопасность лактации после лечения РМЖ

Вопрос о грудном вскармливании (ГВ) после РМЖ исторически сопровождался опасениями относительно гормональной стимуляции и анатомических изменений после хирургического вмешательства, а также лучевой терапии. Современные когортные данные кардинально пересмотрели эти ограничения.

Онкологическая безопасность. В рамках исследования POSITIVE проанализированы исходы ГВ у 317 пациенток, имевших живорождения. Из них 62 % осуществляли ГВ. При медиане наблюдения два года частота рецидива или нового РМЖ составила 3,6 % в группе кормивших против 3,1 % в группе не кормивших ($p > 0,05$) [12]. Международное исследование среди носительниц герминальных мутаций BRCA1/2 (Blondeaux и соавт., ESMO 2024, $n = 474$) не выявило статистически значимых различий в частоте рецидивов или контралатерального РМЖ (скорректированное сОШ 1,08; 95 % ДИ 0,57–2,06; $p = 0,82$) [23].

Физиологические ограничения и противопоказания. Лучевая терапия индуцирует фиброз паренхимы и протоков, снижая лактационный потенциал в облученной железе до ~ 30 %. Контралатеральная железа сохраняет функцию в > 90 % случаев [12]. Около 50 % носительниц мутаций BRCA в исследовании не имели возможности кормить грудью именно по при-

чине выполненной двусторонней мастэктомии [23]. ГВ абсолютно противопоказано на фоне приема системной терапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы, анти-HER2 препараты, химиотерапия, CDK4/6 ингибиторы) ввиду экскреции действующих веществ с молоком [20, 24].

Практические рекомендации:

- ГВ безопасно и не повышает риск рецидива, в том числе у BRCA-носительниц [23].

- Пациенток следует информировать о вероятности снижения лактации в пролеченной железе и методах поддержания грудного вскармливания [12, 23].

- Возобновление ГТ или любой системной противоопухолевой терапии после родов является абсолютным показанием к прекращению ГВ в связи с потенциальной экскрецией лекарственных средств с грудным молоком и отсутствием данных по безопасности для ребенка [20, 24].

Сопоставление с результатами собственного исследования. Представленные в настоящей работе данные 25 пациенток, реализовавших репродуктивную функцию после лечения РМЖ в период с 2019 по 2025 гг., получавших лечение в специализированных онкологических центрах Российской Федерации, дополняют и конкретизируют положения обзора. Средний возраст на момент постановки диагноза в нашей когорте составил 30 лет, что соответствует наиболее активному репродуктивному периоду и совпадает с критериями включения в исследование POSITIVE [13]. Преобладание пациенток с ранними стадиями заболевания (I–II: 88,0 %) и гормон-рецептор-позитивным подтипом (20,0 %)

отражает общую эпидемиологическую структуру РМЖ у женщин репродуктивного возраста и согласуется с данными международных регистров [9, 25, 26]. Однако обращает на себя внимание существенная доля агрессивных HER2-позитивных и тройных негативных опухолей (16,0 % и 20,0 % соответственно), которые в совокупности составили почти 40 % наблюдений. Именно на эту подгруппу пришлось большинство случаев прогрессирования (66,7 %), что полностью согласуется с выводами метаанализа Н. Меi и соавт. [18] о необходимости особенно тщательного отбора и более длительного интервала наблюдения перед зачатием при ТН и HER2+ РМЖ.

Фактические сроки наступления беременности в нашем исследовании (в среднем, 5,25 года после диагноза) значительно превышают рекомендуемые современными протоколами один-два года [11, 17]. Это можно объяснить несколькими обстоятельствами. Во-первых, значительная часть пациенток получала гормонотерапию с овариальной супрессией в течение стандартных пяти лет, и лишь после ее завершения предпринималась попытка зачатия, что отражает реальную клиническую практику до широкого внедрения алгоритма POSITIVE. Во-вторых, у части больных с агрессивными подтипами имел место обоснованный период настороженности и длительного наблюдения перед решением о беременности. Такое расхождение с оптимальными сроками подчеркивает необходимость активного информирования как пациенток, так и врачей о возможности временного прерывания ГТ через 18–30 мес. без ущерба для онкологической безопасности [11, 12]. Мы полагаем, что решение о временной приостановке гормонотерапии должно приниматься только при подтверждении ремиссии, по данным клинико-инструментальных методов исследования, с учетом прогноза заболевания и при активной помощи пациентке в достижении беременности. Химиотерапевтическое лечение РМЖ обладает выраженным гонадотоксическим эффектом, что нередко приводит к бесплодию. Также важно, что средний возраст пациенток этой группы около 35 лет, то есть они находятся в позднем репродуктивном возрасте, что само по себе связано с естественным угасанием репродуктивной функции.

Частота и характер лактации в нашей когорте демонстрируют как возможности, так и ограничения, описанные в литературе. В целом 78,3 % (18/23) пациенток осуществили грудное вскармливание, что несколько выше показателя 62 % в исследовании POSITIVE [11], однако это объясняется тем, что большинство наших пациенток имели сохраненную контралатеральную железу. Среди них две женщины не смог-

ли кормить из-за двусторонней мастэктомии по поводу мутаций BRCA1/2, что полностью соответствует данным Blondeaux и соавт. [23]. Двум пациенткам (8,0 %) потребовалось досрочное прекращение лактации в связи с диагностированным прогрессированием заболевания — этот факт подтверждает важность тщательного мониторинга в послеродовом периоде и немедленного возобновления системной терапии при возникновении подозрительных симптомов, как это предусмотрено рекомендациями ESMO и ASCO [20, 25].

Онкологические исходы в изученной нами группе заслуживают отдельного обсуждения. Частота прогрессирования составила 24,0 % при медиане наблюдения 7,7 года, что заметно выше 8,9 % в группе прерывания терапии в POSITIVE [11] и данных метаанализа Lambertini и соавт. [27]. Данное различие, вероятно, обусловлено включением в нашу когорту пациенток с неблагоприятными подтипами (ТН и HER2+) и III стадией заболевания, для которых риск рецидива априори выше. При этом важно отметить, что все локорегионарные рецидивы произошли в сроки от двух до шести лет после начала лечения, а отдаленные метастазы — через семь и 11 лет, что подтверждает значимость пролонгированного наблюдения и не противоречит концепции «эффекта здоровой матери»: пациентки с исходно более благоприятным прогнозом имели больше шансов избежать прогрессирования.

Таким образом, собственные клинические данные, несмотря на ограниченный объем выборки и ретроспективный характер, иллюстрируют ключевые тезисы обзора: необходимость стратификации по молекулярному подтипу и стадии при планировании беременности, безопасность грудного вскармливания при отсутствии противопоказаний, а также важность строгого соблюдения временных ориентиров для прерывания и возобновления адъювантной терапии. Эти наблюдения также указывают на сохраняющийся разрыв между рекомендациями и реальной практикой, что требует дальнейших образовательных и организационных усилий.

Перспективы дальнейших исследований. Совокупность накопленных данных позволяет утверждать, что беременность после лечения РМЖ не ухудшает онкологический прогноз. Метаанализы демонстрируют парадоксальное улучшение показателей общей выживаемости, что вероятно связано с «эффектом здоровой матери», однако даже с учетом данного ограничения результаты остаются обнадеживающими [18, 27]. Вместе с тем репродуктивные исходы у пациенток с РМЖ в анамнезе остаются менее благоприятными: ниже частота завершенных беременностей, выше частота кесарева сечения

и преждевременных родов, потомство имеет повышенный риск очень низкой массы тела при рождении [28].

Ряд важных вопросов остается открытым:

– Долгосрочная безопасность прерывания ГТ (наблюдение в рамках POSITIVE продолжается) [9, 10, 13].

– Оптимальная тактика для пациенток с высоким риском рецидива.

– Безопасность беременности на фоне новых классов препаратов (CDK4/6, PARP ингибиторы, иммунотерапия).

– Влияние BRCA-статуса на репродуктивные и онкологические исходы [23, 28].

– Отсутствие проспективных клинических исследований по схемам наблюдения именно у пациенток после лечения РМЖ.

Заключение

Современная доказательная база, ключевое место в которой занимает проспективное исследование POSITIVE, позволяет пересмотреть исторические ограничения в отношении реализации репродуктивной функции у пациенток, перенесших РМЖ. Временное прерывание ГТ на период до двух лет не сопровождается повышением краткосрочного риска рецидива у тщательно отобранных пациенток с HR+ РМЖ ранних стадий [9, 10]. Оптимальные сроки инициации планирования беременности варьируют в зависимости от молекулярного подтипа опухоли и объема предшествующей терапии, однако в большинстве случаев укладываются в интервал два года после завершения активного этапа системного лечения [9, 11, 12, 17, 18]. Грудное вскармливание после РМЖ безопасно и не ассоциировано с повышением риска рецидива, в том числе у носительниц мутаций BRCA [23]. Персонализированное мультидисциплинарное консультирование с участием онколога, репродуктолога и акушера-гинеколога является неотъемлемым компонентом принятия взвешенного и информированного решения о реализации репродуктивной функции у пациенток, перенесших рак молочной железы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare that they have no actual or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that the research was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом:

Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. — написание текста рукописи, сбор, статистическая обработка полученных данных и разработка дизайна исследования; Калинина Е.А. — анализ полученных данных и разработка дизайна исследования;

Ремизов М.М., Халтурин В.Ю., Брянцева Ж.В. — написание текста рукописи;

Ульрих Е.А., Лавринович О.Е. — консультативная помощь, редактирование;

Чекина Ю.А. — обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria. All authors made a substantial contribution to the study conception and design, data acquisition, analysis, and interpretation, participated in drafting or revising the manuscript, and approved the final version for publication.

The individual contributions are detailed as follows:

Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. — study conception and design, data collection, data analysis, statistical analysis, and manuscript drafting;

Kalinina E.A. — study design and data analysis;

Remizov M.M., Khalturin V.Yu., Bryantseva Zh.V. — manuscript drafting;

Ulrikh E.A., Lavrinovich O.E. — critical review and revision of the manuscript;

Chekina Yu.A. — literature review.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1112-24-02С от 23.12.2024. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. The study protocol was reviewed and approved by the Independent Ethics Committee of the V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol No. 1112-24-02S dated December 23, 2024. Written informed consent was obtained from all patients for the publication of their data in a medical journal, including online publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Рак молочной железы. ВОЗ. Женева. 2024; 16. [World Health Organization. Breast cancer. WHO. Geneva. 2024; 16. (In Rus)].-URL: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer (21.04.2026)
2. Centers for disease control and prevention. Breast cancer among women younger than 45. United States Cancer Statistics. 2025.-URL: www.cdc.gov/united-states-cancer-sta

- tistics/publications/breast-cancer-among-young-women.html (21.04.2026).
3. American Cancer Society. Survival rates for breast cancer. American Cancer Society. Atlanta. 2026.-URL: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html> (21.04.2026).
 4. Ruggeri M., Pagan E., Bagnardi V., et al. Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers. *The Breast*. 2019; 47: 85-92.-DOI: 10.1016/j.breast.2019.07.001.
 5. Chen M., Wang X., Lan N., et al. Prevalence and impact of fertility preservation among young women with breast cancer. *Sci Rep*. 2025; 15: 7549.-DOI: 10.1038/s41598-025-91197-4.
 6. Стенина М.Б., Пароконная А.А., Полушкина Е.С., et al. Особенности лекарственной терапии при солидных опухолях на фоне беременности. *Злокачественные опухоли*. 2024; 14(3s2-1): 47-64. [Stenina M.B., Parokonnaya A.A., Polushkina E.S., et al. Features of drug therapy for solid tumors during pregnancy. *Malignant Tumours*. 2024; 14(3s2-1): 47-64. (In Rus)]. -DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-03.
 7. Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., et al. Рак молочной железы во время беременности: точка зрения онколога. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2025; 21(2): 16-25. [Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Breast cancer during pregnancy: an oncologist's point of view. *Tumors of Female Reproductive System*. 2025; 21(2): 16-25 (In Rus)].-DOI: 10.17650/1994-4098-2025-21-2-16-25.
 8. Azim H.A.Jr., Niman S.M., Partridge A.H., et al. Breastfeeding in women with hormone receptor-positive breast cancer who conceived after temporary interruption of endocrine therapy: Results from the POSITIVE trial. *Ann Oncol*. 2024; 35(Suppl. 4).-DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2248.
 9. Lambertini M., Blondeaux E., Agostinetti E., et al. Pregnancy after breast cancer in young BRCA carriers: an international hospital-based cohort study. *JAMA*. 2024; 331(1): 49-59.-DOI: 10.1001/jama.2023.25463.
 10. Pagani O., Niman S.M., Ruggeri M., et al. LBA12 5-year follow-up results from the POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) trial. *Ann Oncol*. 2025; 36(Suppl. 5): S1672.-DOI: 10.1016/j.annonc.2025.09.022.
 11. Partridge A.H., Niman S.M., Ruggeri M., et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388(18): 1645-1656.-DOI: 10.1056/NEJMoa2212856.
 12. Peccatori F.A., Niman S.M., Partridge A.H., et al. Breast-feeding after hormone receptor-positive breast cancer: Results from the POSITIVE trial. *J Clin Oncol*. 2025; 43(24): 2712-2719.-DOI: 10.1200/JCO-24-02697.
 13. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer (POSITIVE). ETOP IBCSG Partners Foundation. Clinical trial record. ClinicalTrials.gov: NIH. 2014; NCT02308085.-URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02308085> (21.04.2026).
 14. Зирияходжаев А.Д., Новикова О.В., Рассказова Е.А. Роды после лечения рака молочной железы: опыт МНИОИ им. П.А. Герцена. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(4): 457. [Zakiryakhodzaev A.D., Novikova O.V., Rasskazova E.A. Childbirth after treatment for breast cancer: experience of the P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2016; 62(4): 457 (In Rus)].-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/314/314>.
 15. Loren A.W., Lacchetti C., Amant F., et al. Management of cancer during pregnancy: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2026; 44(3): 200-251.-DOI: 10.1200/JCO-25-02115.
 16. Mordenfeld Kozlovsky N., Partridge A.H., Sella T. Pregnancy after breast cancer: Latest evidence and practical considerations. *Ther Adv Med Oncol*. 2025; 17: 17588359251346648.-DOI: 10.1177/17588359251346648.
 17. Maxwell C., Adam S., Bergman L., et al. Pregnancy after cancer: FIGO Best practice advice. *Int J Gynecol Obstet*. 2025; 169(3): 1119-1126.-DOI: 10.1002/ijgo.70139.
 18. Mei H., Song Q., Lu W., et al. Cancer outcomes of pregnancy after diagnosis of breast cancer in premenopausal women: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2025; 15: 1644566.-DOI: 10.3389/fonc.2025.1644566.
 19. Azim H.A.Jr., Niman S.M., Partridge A.H., et al. Fertility preservation and assisted reproduction in patients with breast cancer interrupting adjuvant endocrine therapy to attempt pregnancy. *J Clin Oncol*. 2024; 42(24): 2822-2832.-DOI: 10.1200/JCO.23.02292.
 20. Lambertini M., Peccatori F.A., Anderson R.A., et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO clinical practice guideline. *Ann Oncol*. 2020; 31(12): 1664-1678.-DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006.
 21. Perachino M., Poggio F., Arecco L., et al. Update on pregnancy following breast cancer diagnosis and treatment. *Cancer J*. 2022; 28(3): 176-182.-DOI: 10.1097/PPO.0000000000000599.
 22. Pleasant V., Ulrich N., Pearlman M.D., Moravik M.B. Reproductive considerations for patients with early-onset breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep*. 2022; 14(2): 37-45.-DOI: 10.1007/s12609-022-00445-3.
 23. Blondeaux E., Delucchi V., Mariamidze E., et al. Breastfeeding after breast cancer in young BRCA carriers: Results from an international cohort study. *Ann Oncol*. 2024; 35(Suppl. 4): S1076-S1077.-DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2249.
 24. Hale T.W., Rowe H.E. Medications and mothers' milk™ 2024: A manual of lactational pharmacology. New York: Springer Publishing. 2024; 1100.-ISBN: 978-0826183040.
 25. Su H.I., Lacchetti C., Letourneau J., et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2025; 43(12): 1488-1515.-DOI: 10.1200/JCO-24-02782.
 26. Ulrikh E., Kalinina E., Dikareva E., et al. Personalized treatment of malignant tumors during pregnancy. *Medicine* (Baltimore). 2022; 101(26): e29803.-DOI: 10.1097/MD.00000000000029803.
 27. Lambertini M., Blondeaux E., Bruzzone M., et al. Pregnancy after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2021; 39(29): 3293-3305.-DOI: 10.1200/JCO.21.00535.
 28. Iqbal J., Amir E., Rochon P.A., et al. Association of prior breast cancer with pregnancy and neonatal outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(11): e2242073.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42073.

Поступила в редакцию / Received / 04.05.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дарья Глебовна Ульрих / Daria G. Ulrikh / ORCID ID: 0000-0002-1346-933X; eLibrary SPIN: 8231-5996.

Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID ID: 0000-0002-2029-4582.

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: 0000-0002-1886-3993; eLibrary SPIN: 7239-5933.

Евгения Александровна Калинина / Evgeniia A. Kalinina / ORCID ID: 0000-0002-2567-6168; eLibrary SPIN: 1790-9839.

Юлия Андреевна Чекина / Yuliia A. Chekina / ORCID ID: 0009-0003-5149-2885; eLibrary SPIN: 1655-9696.

Марк Михайлович Ремизов / Mark M. Remizov / ORCID ID: 0009-0008-8242-1461; eLibrary SPIN: 6093-0940.

Вячеслав Юрьевич Халтурин / Viacheslav Yu. Khalturin / ORCID ID: 0000-0003-0253-720X; eLibrary SPIN: 8490-1570.

Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: 0000-0002-9189-6417.

Елена Александровна Ульрих / Elena A. Ulrikh / ORCID ID: 0000-0002-2701-8812.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: 0000-0002-4898-9159; eLibrary SPIN: 2448-7506.





© Т.И. Севостьянова¹, Т.Ю. Семиглазова¹, С.Н. Новиков¹, Ж.В. Брянцева¹,
 И.А. Акулова¹, Ш.Р. Абдуллаева¹, О.И. Понасенко¹, М.С. Кобышева¹, Ю.З. Татарханова¹,
 К.А. Низовцев¹, А.Д. Гаврилова¹, В.В. Клименко¹, Л.В. Филатова^{1,2}, Б.С. Каспаров^{1,3},
 Р.В. Орлова^{4,5}, М.И. Глузман^{4,5}, А.Э. Протасова^{2,4}, Н.В. Крюкова⁶, Е.М. Павлова⁶,
 М.И. Долгалева⁷, Е.Ю. Зубарева⁸, А.П. Галин⁹, В.В. Семиглазов^{1,10}, П.В. Криворотко¹,
 В.Ф. Семиглазов¹, С.И. Гвоздарев¹, А.М. Беляев^{1,2}

Стереотаксическая лучевая терапия в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы: окончательные результаты исследования эффективности и безопасности*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁵Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁶Бюджетное учреждение здравоохранения Вологодской области «Вологодский областной онкологический диспансер», г. Вологда, Российская Федерация
⁷Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница Калининградской области», г. Калининград, Российская Федерация
⁸Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация
⁹Государственное учреждение «Коми республиканский клинический онкологический диспансер», г. Сыктывкар, Российская Федерация
¹⁰Федеральное 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. Sevostyanova¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Sergey N. Novikov¹, Zhanna V. Bryantseva¹,
 Irina A. Akulova¹, Sheyda R. Abdullaeva¹, Olga I. Ponasenko¹, Maria S. Kobysheva¹,
 Yulduz Z. Tatarkhanova¹, Kirill A. Nizovtsev¹, Alexandra D. Gavrilova¹, Larisa V. Filatova^{1,2},
 Boris S. Kasparov^{1,3}, Rashida V. Orlova^{4,5}, Mark I. Gluzman^{4,5}, Anna E. Protasova^{2,4},
 Nadezhda V. Kryukova⁶, Elena M. Pavlova⁶, Maria I. Dolgaleva⁷, Eugenia Y. Zubareva⁸,
 Andrey P. Galin⁹, Vladislav V. Semiglazov^{1,10}, Petr V. Krivorotko¹, Vladimir F. Semiglazov¹,
 Sergei I. Gvozдарев¹, Alexey M. Belyaev^{1,2}

Stereotactic Radiotherapy in Combination with the Immunoconjugate Trastuzumab Emtansine in Patients with HER2-Positive Oligometastatic Breast Cancer: Final Results of the Efficacy and Safety Study**

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
⁴St. Petersburg State University, Saint Petersburg, the Russian Federation

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.
 ** The article contains an online application that contains additional materials.

⁵City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation⁶Vologda Regional Oncological Dispensary, Vologda, the Russian Federation⁷Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, the Russian Federation⁸Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, the Russian Federation⁹Komi Republican Clinical Oncological Dispensary, Syktyvkar, the Russian Federation¹⁰Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Концепция олигометастатической болезни (ОМБ) ознаменовала смену парадигмы в понимании характера метастатического процесса. В современной научной повестке важное место занимает изучение эффективности комбинации системных методов лечения с методами локального воздействия. Подлежит дальнейшему изучению применение через 24 ч после окончания стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) на олигометастазы (ОМТС) анти-HER2-терапии трастузумабом эмтанзином (T-DM1).

Цель. Повышение эффективности лечения больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы (HER2 + омРМЖ) за счет сочетанного воздействия СТЛТ и терапии T-DM1.

Материалы и методы. В исследование включено 175 пациентов с HER2 + мРМЖ, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (2019–2025). Пациенты, получавшие T-DM1, стратифицированы по характеру метастатического процесса и наличию/срокам СТЛТ с распределением в четыре группы. Выборки сопоставимы ($p > 0,05$) и репрезентативны. Первичная конечная точка — частота объективного ответа (ЧОО); вторичные конечные точки — выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Наибольшая ЧОО (52,4 %) зарегистрирована в группе № 1. Увеличение интервала между локальным воздействием и началом терапии до ≥ 30 сут снижало ЧОО до 15,4 %. В группах без СТЛТ (3 и 4) ЧОО составила 14,2 и 12,1 % соответственно. При сокращении временного интервала между вмешательствами до 24 ч отмечено значимое улучшение показателей ВБП: шестимесячная ВБП составила 100 против 81,3 % в группе с интервалом ≥ 30 сут, а годовая — 100 против 55 % (ОР 0,20; 95 % ДИ 0,09–0,51; $p < 0,001$). Предикторы более высокой ВБП: проведение СТЛТ (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,05–0,36; $p < 0,001$) и начало терапии T-DM1 через 24 ч после СТЛТ (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,13–0,85; $p = 0,022$).

Выводы. Высокая частота контроля заболевания, достигшая 90,5 %, в сочетании со 100 %-ной ВБП как через 6, так и через 12 мес., а также приемлемый профиль токсичности указывают на перспективность предложенной стратегии комбинированной терапии HER2 + омРМЖ. Для окончательной оценки отдаленных результатов и подтверждения безопасности комбинированного подхода требуется продолжительное наблюдение за когортой пациентов.

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., Кобышева М.С., Татарханова Ю.З., Низовцев К.А., Гаврилова А.Д., 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. Стереотаксическая лучевая терапия в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы: окончательные результаты исследования эффективности и безопасности. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 662-672.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2696>

Introduction. The concept of oligometastatic disease (OMD) marked a paradigm shift in the understanding of the metastatic process. In the current scientific agenda, studying the efficacy of combining systemic treatments with local ablative methods occupies an important place. The combined approach of initiating trastuzumab emtansine (T-DM1) anti-HER2 therapy 24 hours after completing stereotactic radiotherapy (SRT) to oligometastases requires further investigation.

Aim. To evaluate the efficacy of a combined treatment approach utilizing SRT followed by T-DM1 in patients with HER2-positive oligometastatic breast cancer (HER2+ OMBC).

Materials and Methods. The study included 175 patients with HER2+ metastatic breast cancer (mBC) treated with T-DM1 at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (2019–2025). Patients were stratified into 4 groups based on the presence and timing of SRT. The samples were comparable ($p > 0.05$) and representative. The primary endpoint was objective response rate (ORR); secondary endpoints were progression-free survival (PFS) and adverse events (AEs).

Results. The highest ORR (52.4 %) was observed in Group 1. Increasing the interval between local therapy (SRT) and the initiation of systemic treatment to ≥ 30 days reduced the ORR to 15.4 %. In the groups that did not receive SRT (Groups 3 and 4), the ORR was 14.2 % and 12.1 %, respectively. A 24-hour interval reduction significantly improved PFS: 6-month PFS was 100 % compared to 81.3 % in the group with a ≥ 30 -day interval, and 1-year PFS was 100 % versus 55 % (OR 0.20; 95 % CI 0.09–0.51; $p < 0.001$). Predictors of superior PFS: SRT administration (OR 0.14; 95 % CI 0.05–0.36; $p < 0.001$) and T-DM1 initiation 24 hours post-SRT (OR 0.33; 95 % CI 0.13–0.85; $p = 0.022$).

Conclusion. The promising disease control rate of 90.5 %, combined with 100 % PFS rates at both 6 and 12 months, along with an acceptable toxicity profile, indicate the potential of the proposed combined-modality strategy for HER2+ OMBC. Final assessment of long-term outcomes and confirmation of the safety of the combined approach require prolonged follow-up of the patient cohort.

Keywords: oligometastatic breast cancer; combined treatment; stereotactic radiotherapy; 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, Maria S. Kobysheva, Yulduz Z. Tatarkhanova, Kirill A. Nizovtsev, Alexandra D. Gavrilova, Veronika V. Klimenko, Larisa V. Filatova, Boris S. Kasparov, Rashida V. Orlova, Mark I. Gluzman, Anna E. Protasova, Nadezhda V. Kryukova, Elena M. Pavlova, Maria I. Dolgaleva, Eugenia Y. Zubareva, Andrey P. Galin, Vladislav V. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Vladimir F. Semiglazov, Sergei I. Gvozdarov, Alexey M. Belyaev. Stereotactic radiotherapy in combination with the immunoc conjugate trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive oligometastatic breast cancer: final results of the efficacy and safety study. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology. 2026; 72(3): 662-672.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2696>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в глобальном масштабе. В Российской Федерации удельный вес данной нозологии составляет 22,4 % в структуре общей заболеваемости и 15,9 % — в структуре смертности от злокачественных новообразований [1, 2, 3].

Различают несколько биологических подтипов РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, рецепторов эпидермального фактора роста человеческого организма второго типа (HER2), Ki67 [4, 5].

HER2-позитивный рак молочной железы (15–20 %) характеризуется более агрессивным метастатическим потенциалом [6]. Прорыв в лечении произошел с появлением трастузумаба — первого таргетного препарата к рецептору HER2 [7; 8]. Дальнейшая разработка новых классов препаратов (антител, ингибиторов тирозинкиназ, конъюгатов) обеспечила значительное улучшение прогноза при HER2 + РМЖ [9].

У 15–24 % больных местнораспространенным РМЖ после лечения развивается метастатическая болезнь, у 3–10 % заболевание изначально носит метастатический характер (*de novo*) [10].

Концепция олигометастатической болезни (ОМБ) предполагает, что при контролируемом первичном очаге локальное лечение олигометастазов (ОМТС) способно значимо увеличить продолжительность выживаемости без прогрессирования (ВБП) [11]. Разграничение ОМБ и диссеминированного процесса имеет принципиальное значение для определения терапевтической стратегии и прогноза [12]. У пациентов с ОМБ возможно условно радикальное лечение с целью длительного контроля над заболеванием [13; 14].

Трастузумаб-содержащие режимы терапии являются стандартом лечения HER2 + метастатического РМЖ (мРМЖ). У части пациентов развивается прогрессирование, что требует оптимизации последующих линий. После прогрессии на трастузумаб-содержащей терапии альтернативной опцией является применение трастузумаба эмтанзина (T-DM1), продемонстрировавшего преимущество по общей выживаемости (ОВ) [9, 15].

Исторически лучевая терапия (ЛТ) у больных мРМЖ носила паллиативный характер, но в последние годы используется в качестве компонента радикального лечения. Эффективность сочетания системного лечения и ЛТ подтверждена для различных опухолей, включая РМЖ; при

этом доказано усиление апоптоза опухолевых клеток при комбинации ЛТ с анти-HER2-терапией [16, 17, 18, 19].

Несмотря на то, что в исследовании *in vitro* не выявлено радиосенсибилизирующего эффекта T-DM1, интерес к сочетанному применению ЛТ и T-DM1 остается высоким [20]. В частности, неизученными являются возможности потенцирующего действия последовательного применения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) на ОМТС с последующим введением T-DM1 с интервалом в 24 ч. Это определяет актуальность данного исследования, цель которого — улучшение результатов лечения пациентов с HER2 + мРМЖ.

Предшествующая публикация была посвящена анализу непосредственных результатов лечения в проспективной когорте пациентов [21]. В настоящей работе представлены актуализированные данные о ВБП, а также выполнен сравнительный анализ с ретроспективными группами больных, получавших стандартную терапию, что дает возможность подтвердить вклад СТЛТ в улучшение прогноза при HER2+ олигометастатическом РМЖ (омРМЖ).

Материалы и методы

Исследование выполнялось с 2022 по 2025 г. в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отделении радиотерапии и клинко-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В исследование включались женщины в возрасте ≥ 18 лет с клиническим диагнозом мРМЖ, ранее получавшие лечение таксанами и анти-HER2-терапией. Допускалось не более пяти метастазов размером до 5 см. По результатам иммуногистохимического анализа обязательным было наличие уровня экспрессии HER2 3+ и/или степень амплификации $\geq 2,0$ по результатам гибридизации *in situ*. Функциональный статус пациента соответствовал ECOG 0–1.

Критериями не включения в протокол были: терапия T-DM1 в анамнезе, неконтролируемые метастазы в головном мозге и/или канцероматозный менингит, 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 результатам пересмотра гистологического материала в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В работу были включены сведения о 175 пациентах с метастатическим HER2 + РМЖ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2019 по 2025 гг., из них 42 пациента включены в проспективную часть исследования, а 133 — в ретроспективную. Согласно дизайну исследования, критериями стратификации служили характер метастатического процесса, факт и сроки проведения СТЛТ в анамнезе. Все пациенты были разделены на четыре независимые группы (рис. 1).

Группа № 1 (n = 42) включала в себя 49 пациентов HER2 + оРМЖ; на выявленные ОМТС им была проведена СТЛТ с последующим началом терапии T-DM1 через 24 ч после завершения СТЛТ. Анализ эффективности и токсичности лечения выполнен у 42 человек. Из исходной когорты семь пациентов исключены из анализа эффективности и безопасности в соответствии с принципами сохранения методологической чистоты исследования. Причины: неподтвержденный HER2+ статус при пересмотре гистологического материала (n = 2), организационно-логистические факторы (n = 2), висцеральный криз с новыми метастазами на первом цикле, противоречащий критериям ОМБ (n = 3).

Группа № 2 (n = 39) включала в себя данные пациентов HER2 + оРМЖ; на выявленные ОМТС им была проведена СТЛТ с последую-

щим началом терапии T-DM1 через интервал ≥ 30 сут после завершения СТЛТ.

Группа № 3 (n = 28) включала в себя данные пациентов с HER2 + оРМЖ, получавших только таргетную терапию T-DM1 без применения СТЛТ.

В Группу № 4 (n = 66) вошли данные пациентов с распространенным HER2 + мРМЖ. Всем пациентам этой группы проводилась таргетная терапия T-DM1 без использования СТЛТ.

До включения в исследование все больные получали стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, включающую таксаны и анти-HER2-терапию. Указанное лечение могло проводиться как в адъювантном/неоадъювантном режиме, так и по поводу метастатической болезни. Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам (p > 0.05) (табл. 1, 2; на английском языке таблицы 1, 2 даны в онлайн приложении). Представленная когорта репрезентативна для целевой популяции пациентов с HER2 + оРМЖ.

Первичной конечной точкой исследования являлась частота объективных ответов (ЧОО), вторичными конечными точками — ВБП, частота нежелательных явлений (НЯ).

Лечение пациентов с HER2 + оРМЖ, включенных в проспективную группу № 1 (стратегия «СТЛТ + T-DM1 через 24 ч»), проводилось в два этапа. На первом этапе всем пациентам выполнялась СТЛТ на доступные ОМТС с последующим введением T-DM1 через 24 ч после завершения облучения. Через 24 ч после завершения СТЛТ инициировалось введение

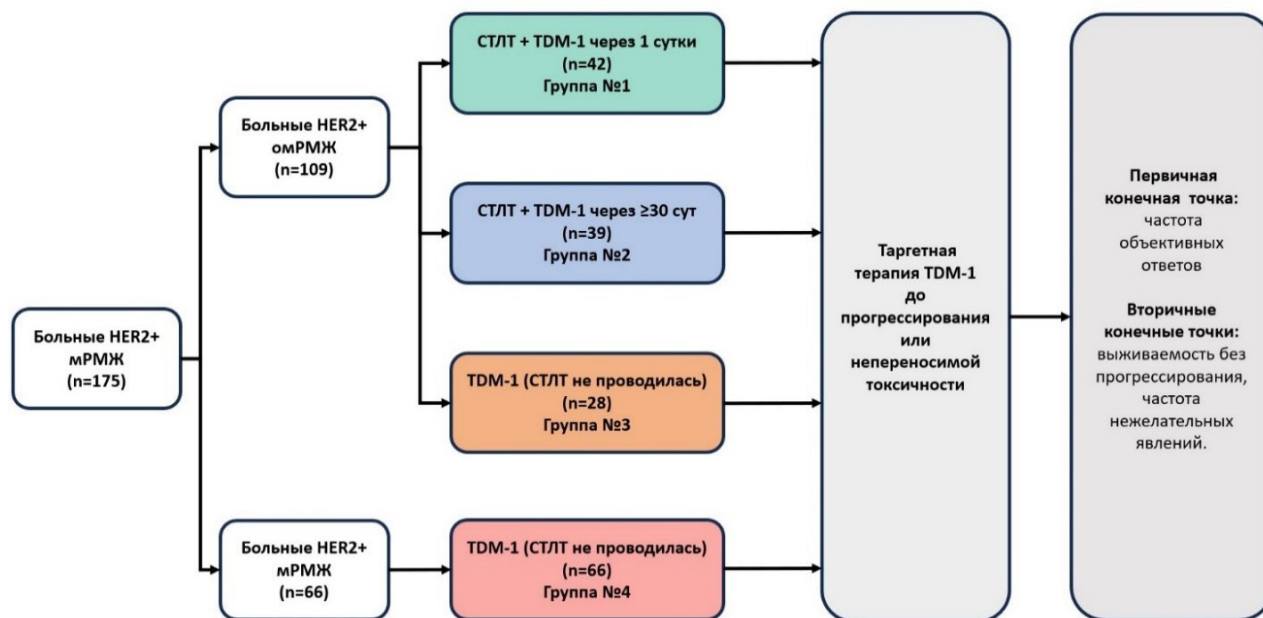


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Research design

Таблица 1. Клинические и морфологические характеристики больных

Критерии	Группа № 1 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут (n = 42)	Группа № 2 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через ≥30 сут (n = 39)	Группа № 3 омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n = 28)	Группа № 4 мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n = 66)	p-значение
Возраст, лет, средний (диапазон)	52 (36–75)	54 (32–82)	52 (28–70)	55 (28–76)	0,39
ECOG					
0	31 (73,8)	29 (74,3)	21 (75,0)	49 (74,2)	0,99
1	11 (26,2)	10 (25,7)	7 (25,0)	17 (25,8)	0,99
Рецепторный статус опухоли					
HER2 (3 +/FISH +)	42 (100,0)	39 (100,0)	28 (100,0)	66 (100,0)	–
HR +	21 (50,0)	13 (33,3)	14 (50,0)	28 (42,4)	0,41
Количество ОМ					
1–5	42 (100,0)	39 (100,0)	28 (100,0)	–	–
Локализация метастазов					
Висцеральные	21 (50,0)	23 (59,0)	16 (57,1)	39 (59,1)	0,8
Головной мозг	13 (31,0)	10 (25,6)	7 (25,0)	15 (22,7)	0,81
Кости	8 (19,0)	6 (15,4)	5 (17,9)	12 (18,2)	0,98

Таблица 2. Предшествующее лечение больных

Лечение	Группа № 1 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут (n = 42)	Группа № 2 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 че- рез ≥30 сут (n = 39)	Группа № 3 омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n = 28)	Группа № 4 мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n = 66)	p-значение
	Комплексное лечение раннего/местнораспространенного РМЖ				
	n = 28/42	n = 24/39	n = 23/28	n = 47/66	
	Неoadъювантный этап				
Трастузумаб-содержащие режимы	19 (67,8)	14 (58,3)	14 (60,9)	30 (63,8)	0,91
Таксаны	19 (67,8)	14 (58,3)	14 (60,9)	30 (63,8)	0,91
Антрациклин-содержащие режимы	10 (35,7)	10 (41,6)	11 (47,8)	24 (51,1)	0,6
Пертузумаб-содержащие режимы	4 (14,3)	6 (25,0)	10 (43,5)	13 (27,6)	0,14
	Адъювантный этап				
Трастузумаб-содержащие режимы	28 (100,0)	24 (100,0)	23 (100,0)	47 (100,0)	–
Таксаны	9 (32,1)	10 (41,6)	11 (47,8)	25 (53,2)	0,34
Антрациклин-содержащие режимы	10 (35,7)	8 (33,3)	8 (34,7)	15 (32,0)	0,99
Пертузумаб-содержащие режимы	0	3 (12,5)	1 (4,3)	5 (10,6)	0,19
	Лечение метастатического заболевания				
Трастузумаб-содержащие режимы	19 (67,8)	15 (62,5)	16 (69,5)	34 (72,3)	0,85
Таксаны	16 (57,1)	12 (50,0)	10 (43,5)	25 (53,2)	0,80
Пертузумаб-содержащие режимы	8 (28,6)	6 (25,0)	6 (26,1)	15 (31,2)	0,93
	Лечение <i>de novo</i> метастатического заболевания				
	n = 14/42	n = 15/39	n = 5/28	n = 19/66	
Трастузумаб-содержащие режимы	14 (100,0)	15 (100,0)	5 (100,0)	19 (100,0)	–
Таксаны	14 (100,0)	15 (100,0)	5 (100,0)	19 (100,0)	–
Пертузумаб-содержащие режимы	9 (64,3)	8 (53,3)	2 (40,0)	8 (42,1)	0,66

иммуноконъюгата T-DM1. Терапия проводилась в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями Минздрава России (внутривенно капельно в дозе 3,6 мг/кг массы тела в течение 30 мин, 1 раз в 21 день). Инструментальный мониторинг выполнялся после второго и четвертого циклов. Динамика опухолевых очагов оценивалась по унифицированным критериям RECIST1.1, что обеспечивало стандартизацию измерения объективного ответа. Лечение продолжали до документированного прогрессирования по RECIST1.1 или непереносимой токсичности.

Детальное описание обследования пациентов, методики лечения, оценки противоопухолевого ответа в различных группах дано в онлайн приложении.

Статистический анализ. Расчет размера выборки выполнен с использованием статистического инструмента <https://www.easymedstat.com/sample-size-calculator>. На основании данных исследования EMILIA (NCT00829166), в котором больные HER2 + мРМЖ получали T-DM1 в стандартном режиме, медиана ВБП составила 9,6 мес. [9]. Мы предположили, что проведение СТЛТ за 24 ч до начала терапии T-DM1 у больных HER2 + омРМЖ приведет к увеличению ВБП минимум до 12,0 мес., что соответствует ожидаемому снижению риска прогрессирования на 23 % (HR = 0,77). Исходя из этих предположений, для включения в исследование достаточно 81 события в соответствии с двусторонним тестом уровня значимости $\alpha = 0,05$ и мощностью исследования 80 %.

Результаты

В рамках исследования проведены оценка и сравнительный анализ ЧОО у пациентов HER2 + мРМЖ, оцениваемой по критериям RECIST 1.1., который демонстрирует выраженную градиацию эффективности между исследуемыми стратегиями лечения (рис. 3).

Наибольшая эффективность зафиксирована в группе № 1 (омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут), где ЧОО составила 52,4 %, что существенно выше, чем в других группах. Полученные данные указывают на наличие синергизма при комбинации методов, когда локальное облучение потенцирует системный эффект T-DM1. Ключевым фактором, определившим различия, стал временной интервал: в группе № 2 (омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через ≥ 30 сут) при идентичных вмешательствах ЧОО снизилась до 15,4 % (преимущественно за счет уменьшения доли частичных ответов: 42,9 против 12,9 %). Это подтверждает временной характер синергизма: отсрочка нивелирует преимущества комбинированного подхода. В группах монотерапии T-DM1 (№№ 3 и 4) ЧОО составила 14,2 и 12,1 % соответственно. Отмечена тенденция к лучшему контролю заболевания при меньшей опухолевой нагрузке (82,1 против 72,7 %). В группах с отсроченной или изолированной терапией (№№ 2, 3, 4) преобладала стабилизация заболевания, тогда как в группе № 1 достигнут статистически значимый частичный ответ более чем у половины пациентов (RR = 3,80; 95 % ДИ 2,10–6,86; $p < 0,001$).

Результаты лечения по группам

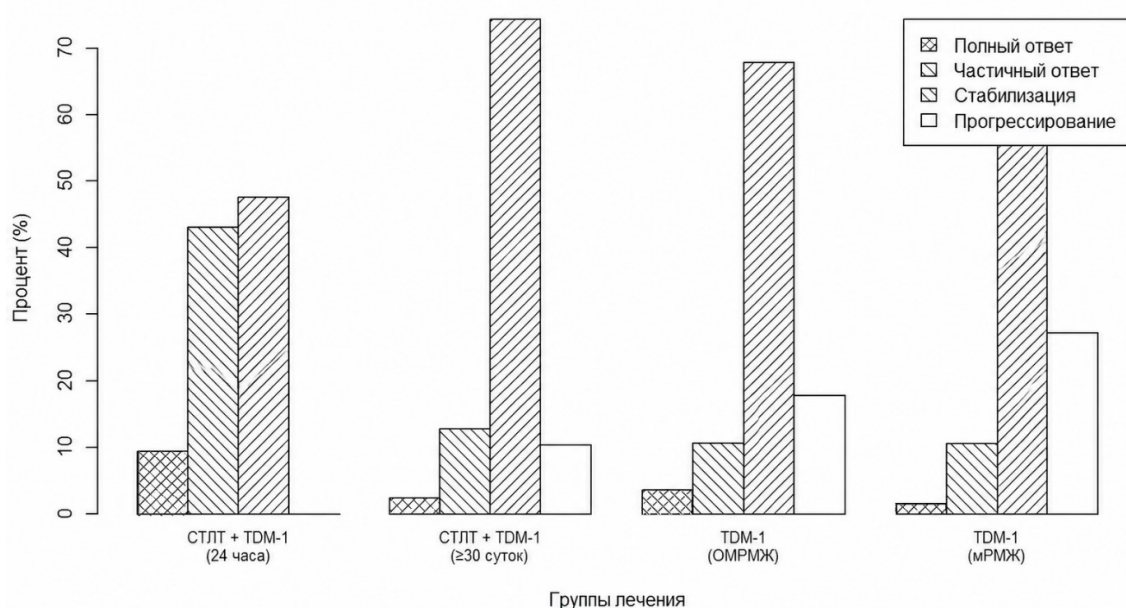


Рис. 3. ЧОО в зависимости от степени распространенности процесса, факта проведения СТЛТ и ее сроков
Fig. 3. ORR stratified by disease extent, administration of SRT, and its timing

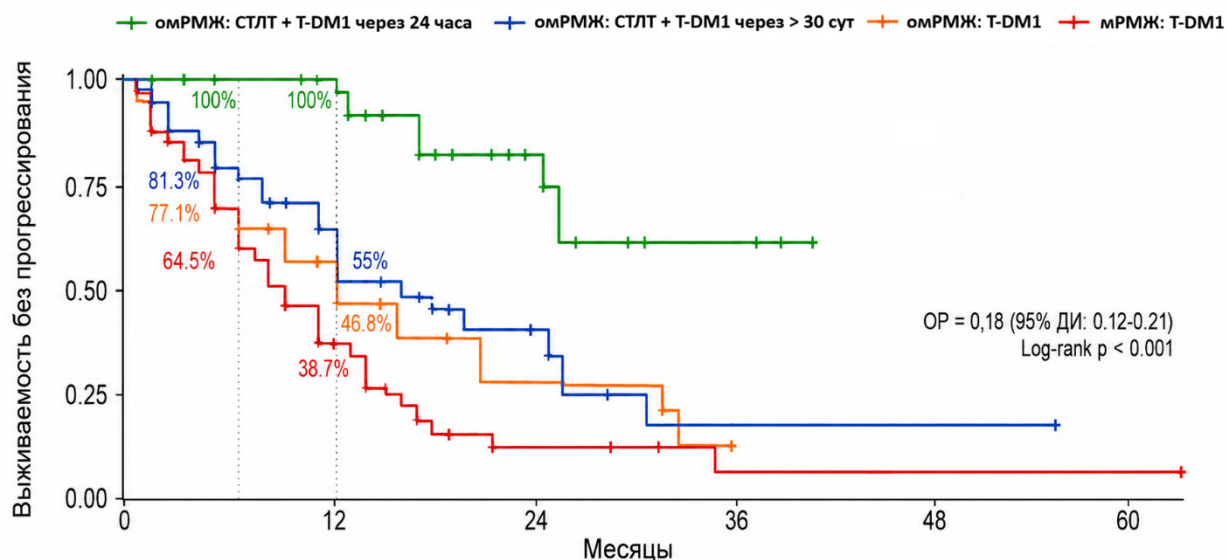


Рис. 4. ВБП в зависимости от степени распространенности процесса, факта проведения СТЛТ и ее сроков
Fig. 4. PFS stratified by disease extent, administration of SRT, and its timing

В ходе исследования проведена оценка ВБП в каждой группе пациентов с HER2 + мПМЖ с последующим сравнительным анализом. При сравнительном анализе показателей ВБП во всех подгруппах пациентов было показано статистически значимое улучшение ВБП в зависимости от степени распространенности процесса, проведения методов локального контроля (в частности, СТЛТ) и временного интервала начала системной лекарственной терапией препаратом T-DM1 от момента завершения облучения (ОР 0,18, 95 % ДИ 0,12–0,21; $p < 0,001$) (рис. 4).

Наилучшие результаты зафиксированы в группе № 1: шестимесячная и годовичная ВБП составили 100 %, медиана не достигнута. Увеличение интервала до ≥ 30 сут между двумя вмешательствами (группа № 2) привело к снижению показателей до 81,3 и 55 % соответственно (медиана ВБП — 12 мес.), что подтверждает критическую роль минимального разрыва между вмешательствами для реализации синергизма. В группе № 3 шестимесячная и годовичная ВБП составили 77,1 и 46,8 % (медиана 9 мес.), что ниже, чем в группе № 2. Это указывает на преимущество даже отсроченного облучения перед монотерапией, однако уступает стратегии с интервалом 24 ч. Ожидаемо самые низкие результаты продемонстрировала группа № 4: шестимесячная ВБП — 64,5 %, медиана — 7 мес., что отражает влияние высокой опухолевой нагрузки.

Сравнительный анализ по факту проведения СТЛТ показал: у пациентов, получавших облучение (независимо от сроков), шестимесячная и годовичная ВБП достигли 91,1 и 79,1 % против 77,1 и 46,8 % в группе без СТЛТ (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,26–0,85; $p = 0,0106$).

Получено статистически значимое увеличение ВБП при сокращении временного интервала между двумя методами лечения (СТЛТ и T-DM1) до 24 ч у пациентов с HER2 + омпмж: шестимесячная ВБП достигла 100 %, при этом в группе пациентов с HER2 + омпмж, которым проведена СТЛТ с последующим началом терапии T-DM1 не менее чем через 30 сут после завершения облучения, данный показатель составил 81,3 %. Показатели годовичной ВБП в данных когортах пациентов составили 100 и 55 % соответственно (ОР 0,20, 95 % ДИ 0,09–0,51; $p < 0,001$).

Проведенное исследование убедительно доказывает, что стратегия комбинации двух методов лечения и сокращения временного интервала между двумя методами лечения является наиболее эффективной для достижения максимальной и длительной ВБП у пациентов с HER2 + омпмж.

Сравнительный анализ НЯ выявил важные закономерности. Основным и ожидаемым осложнением во всех исследуемых подгруппах была гепатотоксичность. Ключевым является тот факт, что ее частота и тяжесть в группе монотерапии T-DM1 и в группе, где СТЛТ предшествовала введению T-DM1 всего за одни сутки, оказались статистически сопоставимыми. Это позволяет сделать практический вывод о том, что проведение СТЛТ не приводит к клинически значимому повышению риска токсического эффекта T-DM1, и такая последовательность лечения представляется допустимой.

Стоит отметить повышенную частоту развития пневмонии у пациентов в проспективной когорте пациентов, что обусловлено проведением СТЛТ на ОМТС в легких или очаги, близко

расположенные к грудной стенке. У одного пациента, получающего лечение в проспективной группе исследования, через 8 мес. после проведения СТЛТ по поводу очага в головном мозге был диагностирован симптоматический радионекроз, проявлявшийся неврологическим дефицитом. В качестве терапии данного осложнения к продолжающемуся лечению T-DM1 была добавлена таргетная терапия бевацизумабом, что позволило купировать неврологическую симптоматику.

В рамках исследования проведен однофакторный и многофакторный анализ показателей ВБП у пациентов с HER2 + мРМЖ. При однофакторном логистическом регрессионном анализе значимое влияние на шестимесячную и годовую ВБП оказали: олигометастатический характер опухолевого процесса (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,23–0,57; $p < 0,001$), проведение СТЛТ (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,26–0,85; $p = 0,0106$) и интервал между СТЛТ и T-DM1 ≤ 24 ч (ОР 0,21; 95 % ДИ 0,09–0,51; $p < 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ Кокса выделил в качестве независимых предикторов шестимесячной и годичной ВБП у пациентов с HER2 + мРМЖ: факт проведения СТЛТ и начало таргетной анти-HER2 терапии T-DM1 через 24 ч после окончания облучения.

Проведение СТЛТ снижает риск прогрессирования заболевания на 83 % (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,07–0,42; $p < 0,001$). Дополнительное улучшение результатов достигнуто при сокращении интервала между СТЛТ и первым введением T-DM1 до 24 ч. В случае увеличения интервала риск прогрессирования заболевания возрастает на 73 % (ОР 0,27; 95 % ДИ 0,11–0,67; $p = 0,005$).

Многофакторный регрессионный анализ Кокса позволил выделить независимые предикторы шестимесячной и годичной ВБП у пациентов с HER2 + омРМЖ: комбинированное поражение висцеральных органов и головного мозга, а также факт и сроки проведения СТЛТ.

Комбинированное поражение висцеральных органов и головного мозга продемонстрировало выраженное негативное влияние (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,10–0,88; $p = 0,028$), причем в подгруппе омРМЖ данный эффект оказался сильнее, чем в общей когорте. Это указывает на особую неблагоприятную биологическую значимость церебральных метастазов в условиях ограниченной опухолевой нагрузки.

Проведение СТЛТ сохранило статус независимого протективного фактора (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,05–0,36; $p < 0,001$), причем его эффект в подгруппе омРМЖ оказался более выраженным по сравнению с общей популяцией (ОР 0,16 против 0,17). Дополнительное улучшение результатов достигнуто при сокращении интер-

вала между СТЛТ и первым введением T-DM1 с ≥ 30 сут до 24 ч (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,13–0,85; $p = 0,022$).

Обсуждение

Целью работы являлась оптимизация лечения пациенток с HER2 + омРМЖ. Полученные данные подтверждают гипотезу о синергизме и временной зависимости эффекта при комбинации СТЛТ и T-DM1. В соответствии с литературными данными, олигометастатический статус подтвержден как самостоятельный благоприятный прогностический фактор: показатели ВБП в данной когорте достоверно превышали таковые при распространенном процессе, что обосновывает выделение омРМЖ в отдельную клиническую форму, требующую комбинированного подхода [22, 23].

Ключевым результатом работы стало прямое сравнение трех терапевтических стратегий. Проведение СТЛТ перед началом T-DM1 продемонстрировало тенденцию к улучшению ВБП относительно монотерапии, что согласуется с данными ретроспективных исследований и поддерживает целесообразность интеграции локальных методов. Наиболее значимый вывод — доказательство критической зависимости эффективности комбинации от временного интервала: сокращение разрыва между СТЛТ и первым введением T-DM1 с ≥ 30 сут до 24 ч привело к увеличению шестимесячной и годичной ВБП с 81,3 и 55 % до 100 % (ОР 0,20, 95 % ДИ 0,09–0,51; $p < 0,001$). Принципиально важным является подтверждение безопасности предложенного режима: профиль токсичности в проспективной группе оказался сопоставим с монотерапией T-DM1.

Ограничениями исследования выступают односторонний нерандомизированный дизайн, небольшой размер проспективной выборки и потенциальная систематическая ошибка, связанная с ретроспективным характером части данных. Для дальнейшей оптимизации подходов необходимы рандомизированные контролируемые исследования.

Заключение

Реализация комбинированного подхода требует мультидисциплинарного взаимодействия с участием радиотерапевта, химиотерапевта и специалистов по лучевой диагностике. Наиболее эффективным признан режим с минимальным временным разрывом между этапами лечения: интервал между завершением курса СТЛТ и первым введением T-DM1 не должен превышать 24 ч. Изученный комбинированный режим

демонстрирует профиль токсичности, сопоставимый с монотерапией T-DM1. Тем не менее, учитывая потенциальные риски сочетанного воздействия, необходим тщательный контроль нежелательных явлений: оценка функции печени (риск гепатотоксичности), мониторинг респираторных симптомов для своевременного выявления постлучевого пульмонита (при облучении ОМТС в легких), неврологический статус (при проведении СТЛТ на очаги в головном мозге).

Для дальнейшей оптимизации терапии пациентов с HER2 + оМРМЖ необходимо проведение рандомизированных контролируемых клинических исследований. В рамках долгосрочного наблюдения за когортой пациентов, включенных в данную работу, а также в будущих проспективных исследованиях требуется оценка влияния предложенного комбинированного подхода не только на ВБП, но и на общую выживаемость. Кроме того, целесообразно изучение эффективности аналогичной стратегии в комбинации с другими препаратами, применяемыми при HER2 + РМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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. Информированное согласие было получено в письменном виде от всех пациентов.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the 2013 version of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 17, dated September 28, 2023). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

В проспективную часть исследования включались пациенты, которые получали лечение в рамках апробации клинического исследования «Метод комбинированного лечения больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы».

Funding

The prospective part of this study enrolled patients who were treated as part of the clinical trial approval process for the study titled "Method of Combined Treatment for Patients with HER2-Positive Oligometastatic Breast Cancer."

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., Кобышева М.С., Татарханова Ю.З., Низовцев К.А., Гаври-

лова А.Д., Клименко В.В., Брянцева Ж.В., 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., Криворотко 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

All authors confirm that their contributions comply with the ICMJE authorship criteria.

Semiglazova T. Yu., Novikov S.N., Gvozdev S.I., Belyaev A.M.: Study conception and design.

Sevostyanova T.I., Ponasenko O.I., Kobysheva M.S., Tatarkhanova Yu.Z., Nizovtsev K.A., Gavrilo A.D., Abdullaeva Sh.R., Klimenko V.V., Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Orlova R.V., Gluzman M. I., Protasova A. E., Kryukova N.V., Pavlova E.M., Dolgaleva M.I., Zubareva E.Y., Galin A.P.: Patient management and clinical data acquisition. Filatova L.V., Kasparov B.S., Krivorotko P.V., Semiglazova T. Yu., Semiglazov V.V., Novikov S.N., Semiglazov V.F.: Critical revision and scientific editing of the manuscript.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). 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 (In Rus)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025; 178. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity). 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. 2025; 178 (In Rus)].
- Siegel R., Giaquinto A., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74 (1): 12-49.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21820>.
- Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. 2026; 309. Российское общество онкомаммологов.-URL: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit#heading=h.gjdgxs>. [Gold standard of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer. 2026; 309. Russian Society of Oncomammologists.-URL: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHm>

- mg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit#heading=h.gjdgxs (In Rus)].
5. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Клинические рекомендации: «Рак молочной железы». Ассоциация онкологов России. 2021; 197.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>. [Association of Oncologists of Russia, All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian public organization "Russian Society of Oncomammologists". Clinical guidelines: Breast Cancer. Association of Oncologists of Russia. 2021; 197.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf> (In Rus)]
 6. Veeraraghavan J., De Angelis C., Gutierrez C., et al. HER2-positive breast cancer treatment and resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2025; 1464: 495-525.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-70875-6_24.
 7. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D., et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (19): 4265-4267.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.9694>.
 8. Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344 (11): 783-792.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
 9. Verma S., Miles D., Gianni L., et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367 (19): 1783-1791.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
 10. 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: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11359>.
 11. Hellman S., Weichselbaum R. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (1): 8-10.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>.
 12. Gion M., Saavedra C., Perez-Garcia J., et al. Oligometastatic disease: When stage IV breast cancer could be "cured". *Cancers (Basel).* 2022; 14 (21): 5229.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14215229>.
 13. Chen E., Heiling H., Li T., et al. Outcomes of patients with de novo oligometastatic breast cancer treated with curative intent at a single institution. *Breast Cancer Res Treat.* 2026; 212 (5): 55.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-025-07889-y>.
 14. Dorn P., 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 (2): 643.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1901>.
 15. Wuerstlein R., Ellis P., Montemurro F., et al. Final results of the global and Asia cohorts of KAMILLA, a phase IIIB safety trial of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer. *ESMO Open.* 2022; 7 (5): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100561>.
 16. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., et al. Перспективы использования стереотаксической лучевой терапии при первичных и олигометастатических опухолевых поражениях легких. *Вопросы онкологии.* 2021; 67 (3): 323-331.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-323-331>. [Arseniev A.I., Novikov S.N. Kanaev S.V., et al. Perspectives of stereotactic radiotherapy in primary and oligo-metastatic pulmonary tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2021; 67 (3): 323-331.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-323-331> (In Rus)].
 17. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., et al. Роль абскопального немишенного эффекта в радиобиологии высокодозного облучения. *Вопросы онкологии.* 2023; 69 (4): 605-615.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-605-615>. [Arseniev A.I., Novikov S.N. Kanaev S.V., et al. The Non-Targeted Abscopal Effect in High Dose-Rate Radiobiology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69 (4): 605-615.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-605-615> (In Rus)].
 18. Liang K., Lu Y., Jin W., et al. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther.* 2003; 2 (11): 1113-1120.
 19. Harrow S., Palma D., Olson R., et al. Stereotactic radiation for the comprehensive treatment of oligometastases (SABR-COMET): Extended long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022; 114 (4): 611-616.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.05.004>.
 20. Mignot F., Kirova Y., P. Verrelle., et al. In vitro effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and concurrent irradiation on HER2-positive breast cancer cells. *Cancer Radiother.* 2021; 25 (2): 126-134.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.06.028>.
 21. Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., et al. Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эманзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(3): 614-622.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2347>. [Sevostyanova T.I., Semiglazova T.Yu., Novikov S.N., et al. Study of the efficacy and safety of stereotactic radiation therapy in combination with trastuzumab emtansine immunoconjugate in patients with HER2-positive oligometastatic breast cancer. Interim results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71 (3): 614-622.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2347> (In Rus)].
 22. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Randomized Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Breast and Lung. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2019. Identifier: NCT03808662.
 23. Milano M., Zhang H., Metcalfe S., et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115: 601-608.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0157-4>.

Поступила в редакцию / Received / 09.05.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.05.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 10.06.2026

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>.

Мария Сергеевна Кобышева / Maria S. Kobysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0317-5004>.

Юлдуз Зайнутдиновна Татарханова / Yulduz Z. Tatarkhanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1776-0335>; eLibrary SPIN: 2726-1670.

Кирилл Алексеевич Низовцев / Kirill A. Nizovtsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5914-6416>.

Александра Дмитриевна Гаврилова / Alexandra D. Gavrilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0422-3301>.

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/0000-0003-0341-3823>.

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/0009-0005-0536-238X>.

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 / Sergei I. Gvozdarev / 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.





© Е.А. Бусько^{1,2}, П.В. Криворотко¹, В.В. Семиглазов^{1,3},
 Н.И. Рожкова^{5,6}, С.Н. Новиков¹, К.В. Козубова^{1,2}, Э.С. Филонова¹, Р.А. Кадырлеев^{1,2},
 А.А. Чеминава¹, Е.И. Бусько³, И.А. Буровик^{1,2}, С.С. Багненко^{1,4}

Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование как инструмент прецизионного картирования сигнального лимфатического узла молочной железы

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

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Ekaterina A. Busko^{1,2}, Petr V. Krivorotko¹, Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Nadezhda I Rozhkova^{5,6},
 Sergey N. Novikov¹, Ksenia V. Kozubova^{1,2}, Elvira S. Filonova¹, Roman A. Kadyrleev^{1,2},
 Anna A. Cheminava¹, Elena I. Busko¹, Ilya A. Burovik^{1,2}, Sergey S. Bagnenko^{1,4}

Contrast-Enhanced Ultrasound for Precise Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer

¹N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁶Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, the Russian Federation

Введение. Предоперационное стадирование рака молочной железы по статусу сигнальных лимфатических узлов традиционно выполняется радиоизотопными методами, которые сопряжены с лучевой нагрузкой, необходимостью специализированной инфраструктуры и риском аллергических реакций. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование выступает перспективной альтернативой, однако его широкое клиническое применение ограничено отсутствием унифицированных протоколов визуализации и недостаточной изученностью анатомо-клинических факторов, влияющих на точность картирования лимфатического русла.

Цель. Оптимизация методики поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью контрастно-усиленного ультразвукового исследования с определением показаний и ограничений метода.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациенток с верифицированным раком молочной железы стадии cT1–2N0M0. Всем больным выполнялось

Introduction. Preoperative axillary staging in breast cancer has traditionally relied on radiotracer-guided sentinel lymph node (SLN) biopsy. However, this approach is constrained by ionizing radiation exposure, the requirement for dedicated nuclear medicine infrastructure, and the potential for hypersensitivity reactions to adjunctive mapping agents. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has emerged as a promising non-ionizing alternative. Nevertheless, its widespread clinical use remains limited by the absence of standardized imaging protocols and insufficient characterization of the anatomical and clinical factors that influence mapping accuracy.

Aim. To evaluate the feasibility of contrast-enhanced ultrasound for preoperative visualization of sentinel lymph nodes, defining the indications and limitations of the method.

Materials and Methods. The study included 30 patients with clinically staged cT1–2N0M0 breast cancer. All patients underwent CEUS following subareolar injection of a microbub-

контрастно-усиленное ультразвуковое исследование с субареолярным введением микропузырькового контрастного препарата. В качестве контрольного метода использовалась предоперационная радионуклидная визуализация, а также гистологическое заключение постоперационного материала.

Результаты. Визуализация лимфатических сосудов достигнута в 100 % случаев, сигнальных лимфатических узлов — в 90 %. Совпадение локализации сигнальных лимфатических узлов с радионуклидным методом составило 83,3 %.

Выводы. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование является перспективным методом визуализации сигнальных лимфатических узлов, обладающим высокой диагностической ценностью с благоприятным профилем безопасности, однако для внедрения в предоперационный алгоритм обследования требуется дальнейшая стандартизация протокола и валидация в многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: рак молочной железы; аксиллярные лимфатические узлы; контрастно-усиленное ультразвуковое исследование; сигнальный лимфатический узел

Для цитирования: Бусько Е.А., Криворотко П.В., Семиглазов В.В., Рожкова Н.И., Новиков С.Н., Козубова К.В., Филонова Э.С., Кадырлеев Р.А., Чеминава А.А., Бусько Е.И., Буровик И.А., Багненко С.С. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование как инструмент прецизионного картирования сигнального лимфатического узла молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 673-681.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-2670

✉ Контакты: Филонова Эльвира Сергеевна, elialiubimskaia@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией среди женщин и остается ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований во всем мире, несмотря на достижения в области скрининга, диагностики и терапии [1]. По данным статистики, только в России в 2024 г. зарегистрировано более 84 тыс. новых случаев заболевания у женщин (22,4 % от общей заболеваемости), смертность в структуре женского населения на 2023 г. от РМЖ занимает первое место (15,5 %) [2–3].

Помимо высокого показателя заболеваемости, клинический исход при локально распространенном РМЖ существенно определяется состоянием регионарных лимфатических узлов (ЛУ), поскольку их метастатическое поражение ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и необходимостью более агрессивного лечения [4–6].

В современных клинических рекомендациях указано, что предоперационная оценка состояния регионарных ЛУ у пациенток с ранними стадиями РМЖ является обязательной, поскольку их статус определяет тактику хирургического вмешательства и необходимость адъювантной терапии [7]. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) стала золотым стандартом аксиллярного стадирования у больных с клинически интактными узлами, позволяя снизить количество расширенных операций и связанных

с ними осложнений, таких как лимфедема и нарушение функции верхней конечности. Эффективность и безопасность БСЛУ подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, что обеспечило ее широкое международное признание [5–10].

Results. Lymphatic channels were successfully visualized in 100 % of cases, and SLNs were identified in 90 %. The concordance rate for SLN localization between CEUS and lymphoscintigraphy was 83.3 %.

Conclusion. Contrast-enhanced ultrasound is a promising modality for preoperative SLN mapping, demonstrating high diagnostic performance and a favorable safety profile. However, for its subsequent integration into the preoperative diagnostic algorithm, further standardization of the imaging protocol and validation in multicenter studies are required.

Keywords: breast cancer; axillary lymph nodes; contrast-enhanced ultrasound; sentinel lymph node

For Citation: Ekaterina A. Busko, Petr V. Krivorotko, Vladislav V. Semiglazov, Nadezhda I. Rozhkova, Sergey N. Novikov, Ksenia V. Kozubova, Elvira S. Filonova, Roman A. Kadyrleev, Anna A. Cheminaeva, Elena I. Busko, Ilya A. Burovik, Sergey S. Bagnenko. Contrast-enhanced ultrasound for precise sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 673-681.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-2670

с ними осложнений, таких как лимфедема и нарушение функции верхней конечности. Эффективность и безопасность БСЛУ подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, что обеспечило ее широкое международное признание [5–10].

Традиционные методы идентификации сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) включают применение радионуклидных препаратов, меченных технецием ^{99m}Tc, и/или визуализацию с помощью красителей (лимфазурина, метиленового синего), вводимых перитуморально или субареолярно. Комбинированный подход (радиоизотоп и краситель) демонстрирует высокие показатели эффективности, однако сопряжен с ограничениями, включая лучевую нагрузку на пациента и персонал, необходимость специализированной инфраструктуры, а также риск аллергических реакций на вводимые препараты [10]. Ограничения стимулируют поиск альтернативных методов визуализации, которые были бы менее инвазивными, доступными и безопасными.

Одним из перспективных подходов является контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) с использованием микропузырьковых контрастных препаратов (МКП), которое позволяет визуализировать лимфатические сосуды (ЛС) и СЛУ без использования ионизирующего излучения, а высокое пространственное разрешение в режиме реального времени обеспечивает более четкое различение лимфатических структур

по сравнению с серошальным ультразвуковым исследованием (УЗИ) [10–12].

По данным последних исследований, КУУЗИ показывает высокую чувствительность и специфичность при идентификации СЛУ у пациенток с ранним РМЖ, сопоставимую с традиционными методами, а также демонстрирует дополнительные преимущества, такие как возможность динамического наблюдения и навигации для прицельной биопсии под контролем УЗИ [10–13]. Однако несмотря на растущий объем публикаций, методика проведения и интерпретации результатов остается недостаточно стандартизированной, что ограничивает ее широкое внедрение в клиническую практику и требует дальнейшего изучения. *Цель* — оптимизация методики поиска СЛУ с помощью КУУЗИ с определением показаний и ограничений метода.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с октября по декабрь 2018 г. и включало 30 пациенток с верифицированным РМЖ и клинической стадией заболевания cT1–2N0M0. Обобщенная характеристика больных представлена в табл. 1.

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания и объема выполненного хирургического лечения представлено в табл. 2.

Критерии включения: первичная опухоль молочной железы без клинических и инструментальных признаков поражения регионарных ЛУ. *Критерии исключения:* воспалительный РМЖ, предыдущие хирургические вмешательства в ипсилатеральной аксиллярной области, морфологически подтвержденное метастатическое поражение подмышечных ЛУ, проведение неоадьювантной терапии.

За сутки до предполагаемого оперативного вмешательства всем пациенткам, вошедшим в исследование, интратуморально с помощью гамма-зонда вводился меченый коллоидный радиофармпрепарат (РФП) с последующим динамическим скинтиграфическим исследованием всех регионарных ЛУ со стороны локализации РМЖ. Первый ЛУ, накапливающий РФП, рассматривается как сигнальный.

В день операции испытуемым первым этапом выполнялась оценка аксиллярной области с помощью серошального УЗИ. Критериями отсутствия метастатического поражения ЛУ являлись: овальная/бобовидная форма, преобладание продольного размера над поперечным, сохранение кортико-медуллярной дифференцировки, равномерность кортикального слоя, хилусный симметричный кровоток. При отсутствии данных за вторичное изменение ЛУ проводили КУУЗИ.

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметр	n	%
Число больных	30	100
Репродуктивный период	16	53,3
Менопауза	14	46,7
Средний возраст, лет (M ± σ)	50,2 ± 12,1	
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± σ)	27,0 ± 5,9	

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort

Characteristic	n	%
Total patients	30	100
Reproductive age	16	53,3
Postmenopausal	14	46,7
Mean age, years (Mean ± SD)	50.2 ± 12.1	
Body mass index, kg/m ² (Mean ± SD)	27.0 ± 5.9	

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от стадии РМЖ и объема оперативного вмешательства

Стадия	n	%
T1mic	1	3,3
T1a	2	6,7
T1b	5	16,7
T1c	12	40,0
T2	10	33,3
Объем операции		
Органосохраняющая	16	53,4
Мастэктомия	10	33,3
Реконструктивная	4	13,3

Table 2. Distribution of patients by breast cancer stage and type of surgical intervention

Stage	n	%
T1mic	1	3.3
T1a	2	6.7
T1b	5	16.7
T1c	12	40.0
T2	10	33.3
Type of surgery		
Breast-conserving surgery	16	53.4
Mastectomy	10	33.3
Reconstructive surgery	4	13.3

КУУЗИ выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса с использованием микропузырькового контрастного препарата (МКП) второго поколения на основе инертного газа — гексафторида серы (Sonovue). Для повышения качества визуализации использовался режим низкого механического индекса (MI) = 0,1-0,4, позволяющий минимизировать разрушение микропузырьков и увеличить продолжительность их циркуляции в зоне исследования. Введение

готового лиофилизата контрастного вещества выполнялось подкожно посредством субареолярного введения со стороны верхненаружного квадранта в стандартном объеме 0,5 мл. Для более точного введения инъекция осуществлялась с помощью туберкулинового инъекционного шприца однократного применения с иглой 27G.

После введения МКП проводилось динамическое наблюдение за его распространением по ЛС (рис. 1).

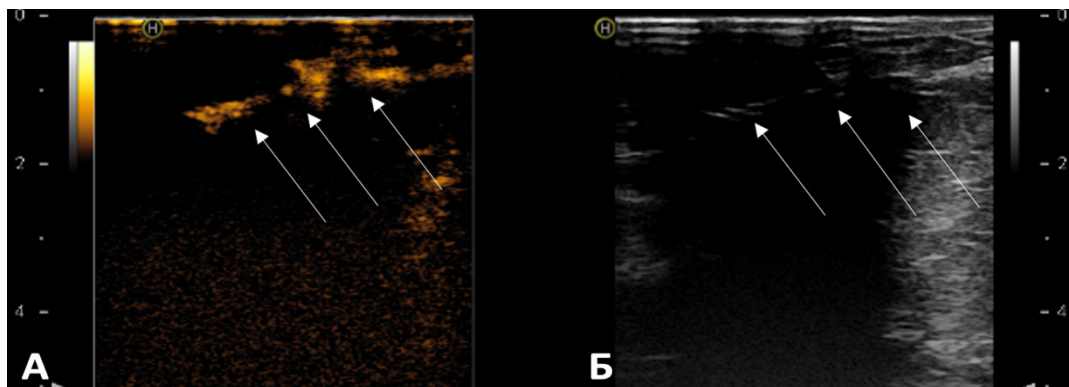


Рис. 1. Контрастное усиление от лимфатических сосудов после субареолярного введения МКП (стрелки):

А — лимфатический сосуд в режиме контрастной гармоник; Б — тот же лимфатический сосуд в В-режиме

Fig. 1. Contrast-enhanced visualization of lymphatic vessels following subareolar injection of a microbubble contrast agent (arrows). (A) A lymphatic vessel displayed in contrast harmonic imaging mode. (B) The same lymphatic vessel visualized in B-mode

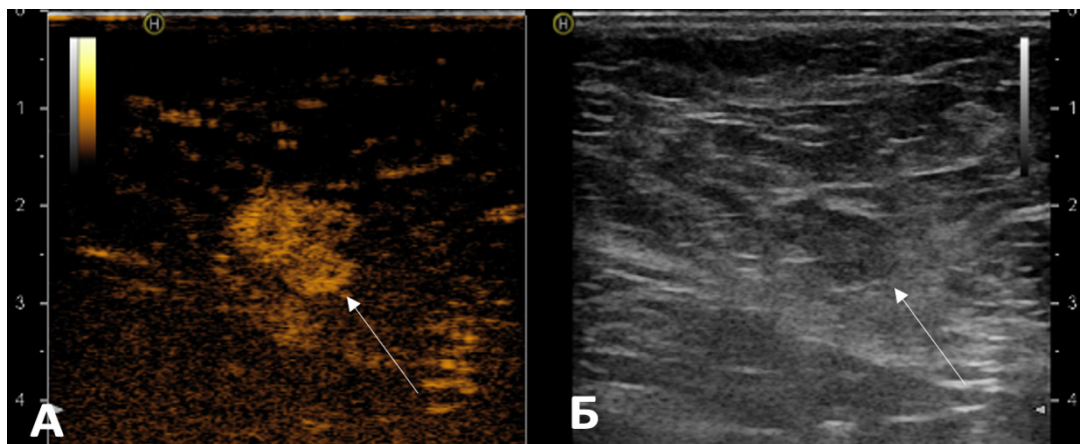


Рис. 2. Зона аккумуляции МКП в ипсилатеральной аксиллярной области после субареолярного введения эхоконтраста (стрелка):

А — ЛУ в режиме контрастной гармоник; Б — тот же ЛУ в В-режиме

Fig. 2. Area of microbubble contrast agent accumulation in the ipsilateral axillary region following subareolar injection of ultrasound contrast agent (arrow). (A) A lymph node visualized in contrast harmonic imaging mode. (B) The same lymph node in B-mode

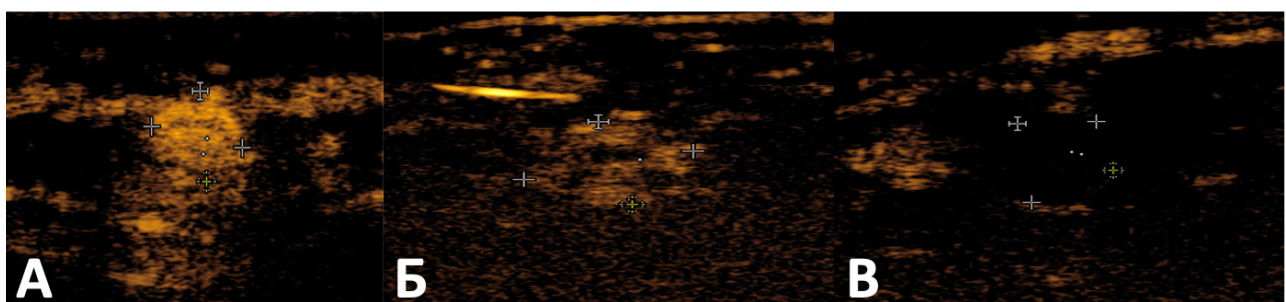


Рис. 3. Паттерны контрастирования ЛУ после субареолярного введения эхоконтраста в режиме контрастной гармоник (выделены курсорами): А — гомогенный; Б — гетерогенный; В — аконтрастный

Fig. 3. Lymph node contrast enhancement patterns following subareolar contrast administration, visualized in contrast harmonic imaging mode (delineated by cursors). (A) Homogeneous enhancement. (B) Heterogeneous enhancement. (B) Non-enhancing (akinetic) pattern

При отсутствии визуализации контрастирования ЛС и ЛУ проводили мягкое массажирование околоареолярной зоны с целью активизации лимфооттока. Сразу после этого выполнялось ультразвуковое сканирование аксиллярной области. Если эхоконтрастирование по-прежнему не фиксировалось, вводили дополнительную дозу МКП. Область, где в подмышечной зоне с соответствующей стороны впервые отмечалось накопление МКП, расценивали как СЛУ (рис. 2).

В зависимости от особенностей накопления МКП, в СЛУ выделяли следующие паттерны контрастирования:

- 1) Гомогенный — равномерное интенсивное контрастирование ЛУ (отличная визуализация).
- 2) Гетерогенный — в структуре ЛУ выявлялись участки со сниженным или отсутствующим контрастированием (частичная визуализация).
- 3) Аконтрастный — отсутствие накопления контрастного препарата в ЛУ (отсутствие визуализации) (рис. 3).

После идентификации СЛУ по данным КУУЗИ, в проекции ЛУ ставилась красная кожная метка. Далее с помощью гамма-детектора проводился поиск СЛУ с наибольшим накоплением РФП. Метка черного цвета на коже являлась местом предполагаемого СЛУ, выявленная с помощью РФП.

Если проекции кожных меток совпадали, тест считался положительным. Если нет, данные, полученные с помощью КУУЗИ, считались ошибочными.

Результаты

В ходе проведенного исследования визуализация ЛС с использованием КУУЗИ достигнута у всех пациенток ($n = 30$), что свидетельствует о высокой чувствительности метода на уровне лимфатического русла. Транзитное время после инъекции МКП до контрастного усиления первого аксиллярного ЛУ составило 10–60 сек. Для улучшения визуализации массаж околоареолярной области выполнялся 22 пациенткам (73,3 %).

Отток МКП по ЛС от места инъекции визуализировался в 100 % случаев. СЛУ были успешно идентифицированы в большинстве наблюдений (90,0 %), при этом характер контрастирования варьировал от равномерного интенсивного накопления до неоднородного распределения МКП в структуре узла. У 76,6 % ($n = 23$) была достигнута хорошая визуализация подмышечного ЛУ (гомогенный паттерн контрастирования ЛУ). Из них в 13,0 % ($n = 3$) определялось два ЛУ, что можно интерпретировать как один СЛУ и один ЛУ второго порядка. В 13,4 % ($n = 4$) достигнута частичная визуализация ЛУ (гетерогенный

паттерн контрастирования ЛУ). В 10,0 % ($n = 3$) визуализировать СЛУ с помощью КУУЗИ не удалось (аконтрастный паттерн).

Таким образом, при субареолярном введении МКП у пациенток с ранней стадией РМЖ удалось визуализировать ЛУ в 90,0 % случаев ($n = 27$).

Сравнительный анализ с результатами радионуклидного исследования продемонстрировал высокий уровень совпадения локализации СЛУ. Маркировка зоны совпала у 25 пациенток (83,3 %), в двух случаях визуализируемые с помощью МКП СЛУ не показали повышенное излучение при измерении гамма-зондом, что расценено как расхождение с радионуклидным методом.

По данным срочного гистологического исследования СЛУ, метастатическое поражение было выявлено в трех случаях. У одном из них СЛУ не был визуализирован с помощью МКП.

Анализ случаев отсутствия визуализации ЛУ ($n = 3$) показал, что эффективность метода может зависеть от индекса массы тела и гормонального статуса: затруднения чаще отмечались у пациенток в менопаузе и при избыточной массе тела, что может быть связано с фиброзно-жировыми изменениями тканей и особенностями лимфооттока.

Данные нашего исследования подтверждаются следующим клиническим наблюдением. Пациентка (50 лет) обратилась с жалобами на пальпируемое образование в правой молочной железе. По результатам маммографического исследования на фоне диффузного фиброаденоматоза (ACR₂) узловых образований не визуализировались — BI-RADS 0. По данным УЗИ с соноэластографией (СЭГ), в правой молочной железе на 9–10 часах выявлено гипозоногенное образование неправильной формы с нечеткими контурами размерами 6 × 5 мм. При компрессионной СЭГ образование картировалось 3–4 эластотипом — BI-RADS 4с. Метастатического изменения ипсилатеральных аксиллярных ЛУ, по данным УЗИ, выявлено не было (рис. 4).

По результатам биопсии был верифицирован инвазивный неспецифический РМЖ, G1, люминальный А молекулярный подтип, T₁N₀M₀. Маркировка СЛУ производилась двумя методами: с помощью МКП и РФП. Локализация предполагаемого СЛУ, по данным двух методов, совпала (рис. 4). Больной выполнена органосохраняющая операция правой молочной железы с БСЛУ.

Постоперационный материал. Инвазивная неспецифицированная (NST) карцинома правой молочной железы в виде двух узлов G2 (2 + 3 + 1) 6 и G2 (2 + 3 + 1) 5,3 мм в наибольшем измерении, с выраженным внутрипротоковым компонентом солидного и криброзного

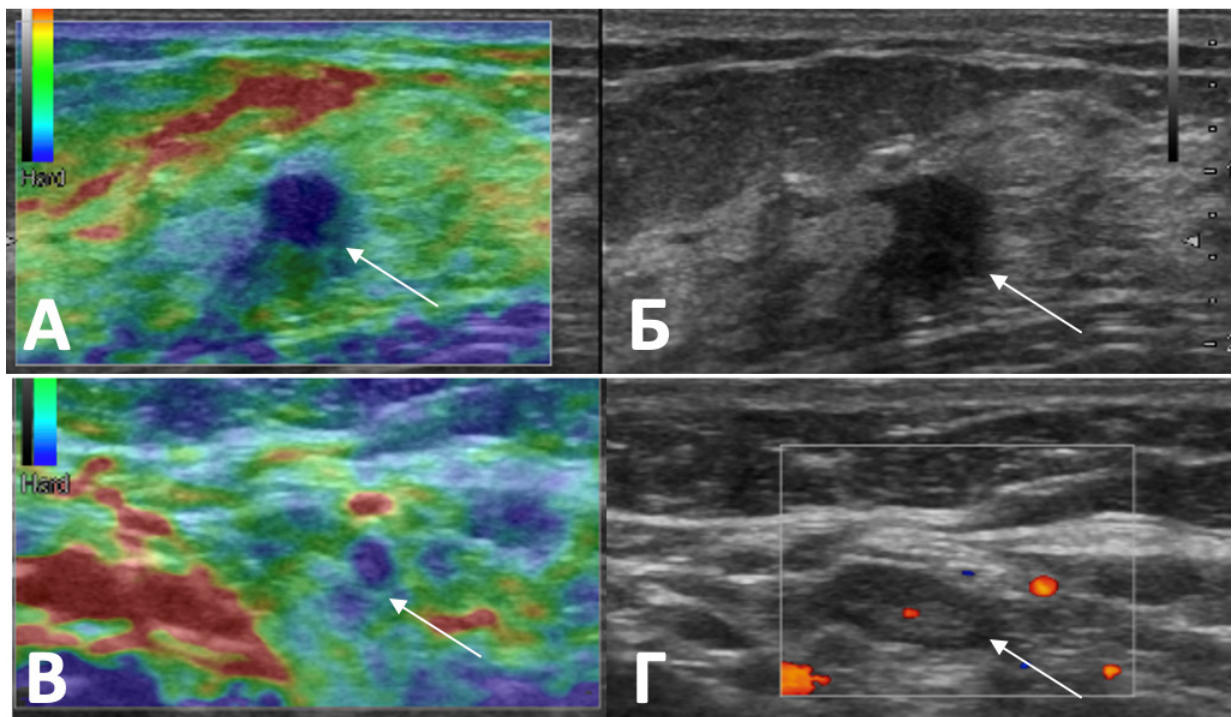


Рис. 4. Ультразвуковая картина образования правой молочной железы и аксиллярных ЛУ (стрелка): А — компрессионная СЭГ образования в молочной железе, 3–4 эластотип; Б — В-режим, гипоэхогенный очаг; В — компрессионная СЭГ ЛУ, 2 эластотип; Г — В-режим, неизменный ЛУ

Fig. 4. Ultrasound features of a right breast lesion and its associated axillary lymph nodes (arrow). (A) Strain elastography of the breast lesion, elasticity score 3–4. (Б) B-mode image demonstrating a corresponding hypoechoic mass. (В) Strain elastography of a regional lymph node, elasticity score 2. (Г) B-mode image of the same, unremarkable lymph node

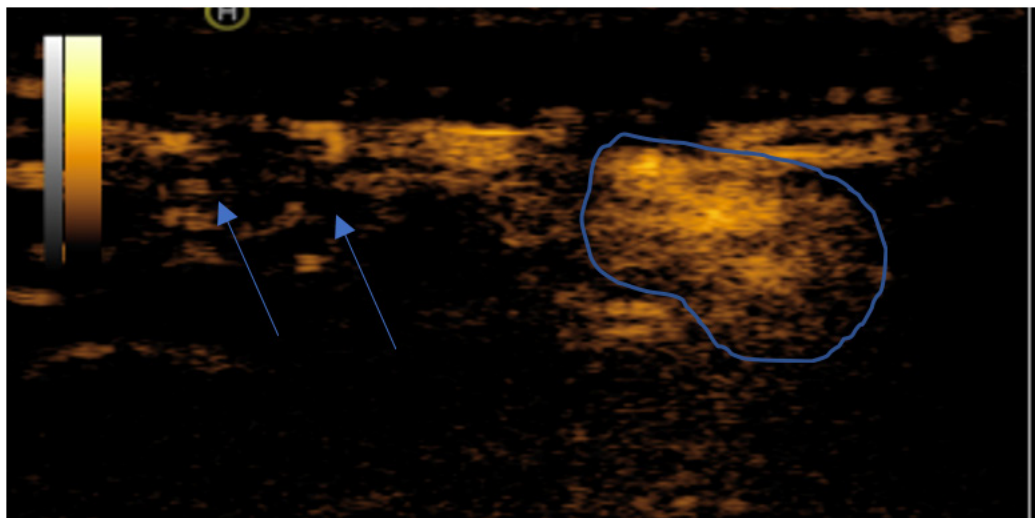


Рис. 5. КУУЗИ сигнального ЛУ, режим контрастной гармоник. Линия контрастного усиления от лимфатического сосуда (стрелка), подходящая к зоне аккумуляции контрастного препарата в СЛУ (синяя линия)

Fig. 5. Sentinel lymph node mapping via contrast-enhanced ultrasound in contrast harmonic imaging mode. A distinct, enhancing lymphatic vessel (arrow) is seen directly communicating with the focal microbubble accumulation within the sentinel lymph node (delineated by the blue contour)

типов pG2 с апикальными некрозами. Четыре исследованных ЛУ (из них один сигнальный) без метастазов. $T_{p1b(m)}N_0M_0$. Следует отметить, что второй опухолевый фокус методами лучевой диагностики не визуализировался.

Сравнительный анализ эффективности РФП и МКП в данном исследовании не проводился ввиду малой выборки. Основной целью была отработка методики поиска СЛУ с помощью

МКП и определение показаний и ограничений метода.

Для статистически значимых выводов требуется поперечное исследование с большей выборкой, включающее выполнение радиоизотопного исследования и КУУЗИ с последующей маркировкой СЛУ с помощью красителя или металлического проводника, с дальнейшим сопоставлением диагностической эффективности методов.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что КУУЗИ с субареолярным введением МКП является высокоинформативным и безопасным методом предоперационной визуализации лимфатического русла и СЛУ у пациенток с ранним РМЖ. Полученные данные согласуются с растущим объемом международных публикаций, подтверждающих клиническую целесообразность внедрения данной технологии в рутинную практику. Согласно данным обзора К. Omoto и соавт. (2024), КУУЗИ рассматривается как безопасная и технически доступная альтернатива радиоизотопным методам, позволяющая избежать лучевой нагрузки и упростить организационные аспекты предоперационной подготовки [14]. Авторы подчеркивают, что использование КУУЗИ обеспечивает визуализацию ЛС в режиме реального времени, что принципиально отличает его от методов, основанных на накоплении РФП.

В нашем исследовании визуализация СЛУ достигнута в 90 % случаев, а совпадение с радионуклидным методом составило 83,3 %. Эти показатели сопоставимы с данными проспективных исследований. Так, в работе Q. Cui и соавт. (2020), включавшей более 100 пациенток с ранними стадиями РМЖ, частота выявления СЛУ с помощью КУУЗИ составила 96,3 %, а конкордантность с традиционной методикой — 100 % [14]. Это подтверждает высокую воспроизводимость метода и его потенциальную клиническую применимость (продемонстрировано и в нашей работе). Авторы отмечают, что внедрение технологии способствует снижению числа необоснованных аксиллярных лимфодиссекций и, как следствие, уменьшению частоты послеоперационных осложнений [15].

Метаанализ X. Liu и соавт. (2023) продемонстрировал, что чувствительность КУУЗИ в выявлении метастатического поражения СЛУ достигает 88–90 %, а специфичность превышает 85 % [16]. Аналогичные данные представлены в крупном многоцентровом исследовании J. Li и соавт. (2022), где показано, что предоперационное применение КУУЗИ позволяет достоверно идентифицировать СЛУ и может использоваться как предоперационный вспомогательный инструмент для стадирования [17]. Полученные результаты, как и наши данные, подтверждают высокую диагностическую ценность КУУЗИ.

Следует отметить, что в ряде исследований подчеркивается возможность оценки не только локализации, но и морфофункциональных характеристик СЛУ, где ключевую роль играет анализ паттернов накопления МКП. В систематическом

обзоре Z. Niu и соавт. (2022) показано, что гетерогенное контрастирование, дефекты наполнения и асимметрия кортикального слоя являются надежными предикторами метастатического поражения [18]. В нашем исследовании гомогенный паттерн преобладал (76,6 %), что коррелирует с отсутствием метастазов в большинстве удаленных узлов. Эти результаты подтверждают потенциал КУУЗИ в стратификации пациентов по риску метастазирования и, как следствие, в снижении числа необоснованных аксиллярных лимфодиссекций.

Сравнивая полученные результаты с данными литературы, следует отметить, что показатель выявляемости СЛУ в нашем исследовании несколько ниже, чем в ряде зарубежных работ. Это может быть обусловлено меньшим количеством наблюдений, а также индивидуальными анатомо-физиологическими особенностями пациентов, в частности менопаузальным статусом и избыточной массой тела. В исследовании Y. Dong и соавт. (2025) было проведено подробное изучение анатомо-клинических факторов, влияющих на эффективность контрастного усиления [19].

Недавно опубликованный метаанализ X. Yuan и соавт. (2025) показал, что различные техники КУУЗИ обладают сопоставимой диагностической ценностью, однако стандартизация протокола исследования играет ключевую роль в повышении точности метода [20].

Важным достоинством КУУЗИ является возможность визуализации ЛС, что позволяет более точно определить путь лимфооттока и выявить альтернативные лимфатические коллекторы. В исследовании J. Luo и соавт. (2021) показано, что применение КУУЗИ позволяет выявлять вариабельность лимфатических путей, что имеет важное значение для индивидуализации хирургического вмешательства [21].

Следует также отметить, что КУУЗИ обладает рядом организационных преимуществ. Отсутствие необходимости использования радиоизотопов позволяет применять метод в условиях большинства лечебных учреждений, что существенно расширяет доступность и снижает затраты на проведение исследования.

Несмотря на очевидные достоинства, метод имеет ряд ограничений. К ним относятся: зависимость от оператора, необходимость стандартизации методики, а также отсутствие единых критериев интерпретации паттернов контрастирования. В этой связи представляется необходимым проведение крупных многоцентровых исследований, направленных на разработку унифицированных протоколов.

Таким образом, анализ собственных данных в сочетании с результатами современных иссле-

дований позволяет рассматривать КУУЗИ как перспективный и клинически значимый метод предоперационной оценки СЛУ при РМЖ.

Заключение

Применение КУУЗИ для поиска СЛУ у пациенток с РМЖ в нашей работе позволило визуализировать ЛС в 100 % случаев, ипсилатеральные ЛУ — в 90 %; совпадение локализации СЛУ при КУУЗИ и радионуклидном методе составило 83,3 % (25/30 пациенток). КУУЗИ является перспективным методом визуализации СЛУ, обладающим высокой диагностической ценностью с благоприятным профилем безопасности, однако для внедрения в предоперационный алгоритм обследования требуются дальнейшая стандартизация протокола и валидация в многоцентровых исследованиях.

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 пациенток были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. 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

The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria. All authors have made a substantial contribution to the publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revision and final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Под ред. А.Д. Каприна, С.В. Иванова, А.Е. Шабада и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025. [Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence). Ed. by A.D. Kaprin, S.V. Ivanov, A.E. Shabad, et al. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia. 2025. (In Rus)].
3. Мерабишвили В.М., Семглазов В.Ф., Бусько Е.А. Возрастные особенности распространенности, ранней диагностики и выживаемости больных раком молочной железы (клинико-популяционное исследование). *Вопросы онкологии.* 2024; 70(3): 450-459.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-450-459. [Merabishvili V.M., Semiglazov V.F., Busko E.A. Age-related features of prevalence, early diagnosis and survival in breast cancer patients (clinical and population-based study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(3): 450-459.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-450-459 (In Rus)].
4. Ge I., Erbes T., Juhasz-Böss I. Prognostic value and management of regional lymph nodes in locoregional breast cancer recurrence: a systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2022; 306(4): 943-957.-DOI: 10.1007/s00404-021-06352-9.
5. Криворотко П.В., Табагва Т.Т., Новиков С.Н., et al. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(3): 516-525.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525. [Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Novikov S.N., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Experience of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(3): 516-525.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-516-525 (In Rus)].
6. Табагва Т.Т., Криворотко П.В., Амиров Н.С., et al. 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. [Tabagua T.T., Krivorotko P.V., Amirov N.S., et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with clinically positive lymph nodes after neoadjuvant therapy: comparison of long-term outcomes of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in ycN0 status. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(3): 476-488.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2315 (In Rus)].
7. Рак молочной железы: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М. 2021. [Breast cancer: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2021 (In Rus)].
8. Табагва Т.Т., Левченко В.Е., Мортада В.В., et al. Роль обратного лимфогенного картирования при проведении процедуры биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(3): 499-505.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-499-505. [Tabagua T.T., Levchenko V.E., Mortada V.V., et al. The role of reverse lymphatic mapping in sentinel lymph

- node biopsy procedure in breast cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 499-505.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-499-505 (In Rus)].
9. Huang T., Wang W., Sun X. Sentinel lymph node biopsy omission in early-stage breast cancer: current evidence and clinical practice. *Front Oncol*. 2025; 15: 1598730.-DOI: 10.3389/fonc.2025.1598730.
 10. Rocco N., Velotti N., Pontillo M., et al. New techniques versus standard mapping for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg*. 2023; 75(6): 1699-1710.-DOI: 10.1007/s13304-023-01560-1.
 11. Deng H., Lei J., Jin L., Shi H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node in breast cancer under percutaneous contrast-enhanced ultrasound: an updated meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2021; 12(21): 2849-2856.-DOI: 10.1111/1759-7714.14139.
 12. Любимская Э.С., Бусько Е.А., Гончарова А.Б., et al. Визуализация микрососудистого русла при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании в диагностике опухолей мягких тканей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2025; 24(1): 31-38.-DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-1-31-38. [Lyubinskaya E.S., Busko E.A., Goncharova A.B., et al. Visualization of microvascular bed in contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of soft tissue tumors. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2025; 24(1): 31-38.-DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-1-31-38 (In Rus)].
 13. Rautiainen S., Sudah M., Joukainen S., et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided axillary lymph node core biopsy: Diagnostic accuracy in preoperative staging of invasive breast cancer. *Eur J Radiol*. 2015; 84(11): 2130-2136.-DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.08.006.
 14. Omoto K., Futsuhara K., Watanabe T. Sentinel lymph node identification using contrast-enhanced ultrasound in breast cancer: review of the literature. *J Med Ultrason*. 2024; 51(4): 581-585.-DOI: 10.1007/s10396-023-01313-y.
 15. Cui Q., Dai L., Li J., Xue J. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1): 112.-DOI: 10.1186/s12957-020-01890-z.
 16. Liu X., Wang M., Wang Q., Zhang H. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node metastasis in breast cancer: an updated meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2023; 202(2): 221-231.-DOI: 10.1007/s10549-023-07063-2.
 17. Li J., Li H., Guan L., et al. The value of preoperative sentinel lymph node contrast-enhanced ultrasound for breast cancer: a large, multicenter trial. *BMC Cancer*. 2022; 22: 455.-DOI: 10.1186/s12885-022-09551-y.
 18. Niu Z., Xiao M., Ma L., et al. The value of contrast-enhanced ultrasound enhancement patterns for the diagnosis of sentinel lymph node status in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg*. 2022; 12(2): 936-948.-DOI: 10.21037/qims-21-416.
 19. Dong Y., Liu J., Jia W., et al. Factors affecting preoperative sentinel lymph nodes contrast-enhanced ultrasound in breast cancer. *Quant Imaging Med Surg*. 2025; 15(9): 8125-8136.-DOI: 10.21037/qims-2024-2879.
 20. Yuan X.W., Cao C.L., Li W.X., et al. Diagnostic value of different contrast-enhanced ultrasound (CEUS) methods for sentinel lymph node metastasis in patients with breast neoplasms: a meta-analysis and indirect comparison. *Quant Imaging Med Surg*. 2025; 15(6): 5660-5673.-DOI: 10.21037/qims-24-317.
 21. Luo J., Feng L., Zhou Q., et al. The value of contrast-enhanced ultrasound in determining the location of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer Imaging*. 2021; 21: 143.-DOI: 10.1186/s40644-021-00397-4.

Поступила в редакцию / Received / 15.04.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 29.04.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

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

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

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

Надежда Ивановна Рожкова / Nadezhda I. Rozhkova / ORCID ID: 0000-0003-0920-1549; eLibrary SPIN: 8478-1840; Author ID (Scopus): 7006577356.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: 0000-0002-7185-1967; eLibrary SPIN: 7346-0687; Author ID (Scopus): 7202404433.

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

Эльвира Сергеевна Филонова / Elvira S. Filonova / ORCID ID: 0000-0002-2038-3964; eLibrary SPIN: 9755-2866; Author ID (Scopus): 58786066100.

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

Анна Андреевна Чеминава / Anna A. Cheminaeva / ORCID ID: 0009-0002-2265-0402; eLibrary SPIN: 7095-0103.

Елена Игоревна Бусько / Elena I. Busko / ORCID ID: 0009-0002-1783-5226; eLibrary SPIN: 9269-5794.

Илья Александрович Буровик / Ilya A. Burovik / ORCID ID: 0000-0002-4714-1228; eLibrary SPIN: 1923-6457; Author ID (Scopus): 57190569907.

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





© Е.В. Преображенская^{1,2}, К.А. Асадулаева¹, М.В. Сёмина¹,
Е.О. Беляева¹, Т.Ю. Велюхова¹, А.А. Романько¹, Я.В. Бельшева¹, А.Е. Ломакова¹,
С.Н. Алексахина¹, А.П. Соколенко^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Генетическая детерминанта рака молочной железы: результаты таргетного секвенирования расширенной панели генов и анализа крупных генных перестроек

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena V. Preobrazhenskaya^{1,2}, Karimat A. Asadulaeva¹, Maria V. Syomina¹,
Ekaterina O. Belyaeva¹, Tatiana Yu. Velyukhova¹, Alexandr A. Romanko¹, Yana V. Belysheva¹,
Alexandra E. Lomakova¹, Svetlana N. Aleksakhina¹, Anna P. Sokolenko^{1,2}, Evgeny N. Imyaninov^{1,2}

Genetic Determinants of Breast Cancer: Results from Targeted Sequencing of an Expanded Panel and Large Genomic Rearrangement Analysis

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

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Более 10 % случаев рака молочной железы (РМЖ) приходится на наследственные и семейные случаи заболевания. Основой стандартного генетического анализа наследственного характера РМЖ являются хорошо изученные гены *BRCA1* и *BRCA2*. Между тем, значительная доля случаев РМЖ детерминирована мутациями в других генах. Кроме того, рутинная клиническая молекулярная диагностика, как правило, ограничивается анализом микромутаций, не идентифицируя крупные структурные перестройки с изменением копияности локусов (CNV, *copy number variation*). При этом до 10 % наследственных дефектов в генах *BRCA1/2* и их партнеров относятся к этому типу альтераций.

Цель. Анализ частоты и спектра патогенных вариантов, включая крупные генные перестройки, на расширенной панели генов у больных РМЖ.

Материалы и методы. При помощи таргетного секвенирования нового поколения кодирующая последовательность генов *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCD2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53* была проанализирована у 7840 больных РМЖ. Биоинформатический анализ включал детекцию однонуклеотидных замен и микроделетий/инсерций, а также анализ копияности экзонов. Обнаруженные нарушения копияности локусов были верифицированы с помощью цифровой капельной ПЦР.

Результаты. Наследственная причина РМЖ была обнаружена у 16,4 % (n = 1291) больных. В 43 случаях было зарегистрировано сочетание двух патогенных вариантов. Встречаемость патогенных вариантов коррелировала с семейным анамнезом и первично-множественным характером заболевания. Корреляция с молодым возрастом пациентов зарегистрирована только для мутаций в генах *BRCA1/2*. В спектре микромутаций преобладали нарушения в генах

Introduction. More than 10 % of breast cancer (BC) cases are hereditary or familial. The standard genetic analysis for hereditary BC focuses on the well-characterized *BRCA1* and *BRCA2* genes. However, a significant proportion of cases are associated with mutations in other genes. Furthermore, routine clinical molecular diagnostics is typically limited to the analysis of micromutations, and does not identify large genomic rearrangements involving copy number variations (CNVs), which account for up to 10 % of pathogenic alterations in *BRCA1/2* and associated partner genes.

Aim. To analyze the frequency and spectrum of pathogenic germline variants, including large genomic rearrangements, in BC patients using an expanded gene panel.

Materials and Methods. Targeted next-generation sequencing of the coding regions of the *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCD2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, and *TP53* genes was performed on 7,840 BC patients. Bioinformatic analysis included detection of single-nucleotide variants, micro insertions/deletions, and exon-level copy number analysis. Identified CNVs were verified using digital droplet PCR.

Results. A hereditary genetic cause was identified in 16.4 % (n = 1,291) of patients. A combination of two pathogenic variants was detected in 43 cases. The frequency of pathogenic variants correlated with a positive family history and the presence of multiple primary cancers. Correlation with young age at diagnosis was observed only for *BRCA1/2* mutations. Alterations in *BRCA1* (26.9 %), *BRCA2* (26 %), and *CHEK2* (13.5 %) were predominated. Over a quarter of

BRCA1 (26,9 %), *BRCA2* (26 %) и *CHEK2* (13,5 %). Более четверти обнаруженных микромутаций были уникальными, а 41 % представляли частые повторяющиеся варианты. Крупные структурные перестройки составили 9,2 % всех найденных мутаций. Чаще всего CNV обнаруживались в генах *CHEK2* и *BRCA1*: доля мутаций в этих генах, приходящаяся на CNV, составила 35,4 и 7,1 % соответственно. Нарушения копийности экзонов также были обнаружены в генах *ATM*, *BLM*, *BRCA2*, *PALB2* и *RAD51C*.

Выводы. Расширение панели исследуемых генов и внедрение CNV-анализа, наряду с поиском микромутаций, позволит улучшить стратификацию пациентов с наследственным РМЖ и оптимизировать выбор терапевтических стратегий.

Ключевые слова: рак молочной железы; наследственная предрасположенность; CNV; *BRCA1/2*; *CHEK2*; *PALB2*

Для цитирования: Преображенская Е.В., Асадулаева К.А., Сёмина М.В., Беляева Е.О., Велюхова Т.Ю., Романько А.А., Бельшева Я.В., Ломакова А.Е., Алексашина С.Н., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Генетическая детерминанта рака молочной железы: результаты таргетного секвенирования расширенной панели генов и анализа крупных генных перестроек. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 682-691.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2666

✉ Контакты: Асадулаева Каримат Амирхановна, k.s.ch.a@mail.ru

Введение

Существенная роль в патогенезе рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) принадлежит наследственным факторам. В контексте генетической предрасположенности наиболее изученными генами являются *BRCA1* и *BRCA2*, инактивация которых приводит к нарушению процесса репарации двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации (*homologous recombination repair*, HRR) и увеличению риска злокачественной трансформации клетки. Кумулятивный риск развития РМЖ при наличии герминальной мутации в гене *BRCA1* к 80 годам достигает 72 %, а в гене *BRCA2* — 69 %. Для РЯ соответствующие показатели составляют 44 % и 17 % [1].

Однако для носителей мутаций в генах *BRCA1/2* риск развития злокачественных новообразований не ограничивается данными локализациями: ассоциация с носительством патогенных вариантов также продемонстрирована для рака поджелудочной железы, рака предстательной железы и рака желудка [2]. Кроме того, обязательное генетическое тестирование должно быть выполнено для всех мужчин с карциномами грудной железы, при этом, в отличие от женщин, мутации в гене *BRCA2* для них более характерны [3].

Помимо мутаций в генах *BRCA1/2*, наличие патогенных вариантов в других генах HRR, таких как *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*, также связано с увеличением риска развития РМЖ и РЯ [4]. Встречаемость мутаций в данных генах, а также их вклад в предраспо-

ложенность к развитию РМЖ и РЯ отличается от генов *BRCA1/2*. Так, у носителей патогенного варианта гена *ATM* абсолютные риски развития РМЖ составляют 21–24 %, а РЯ — 2–3 %. Мутация в гене *CHEK2* не связана с риском развития РЯ, однако риск развития РМЖ составляет около 30 % [5].

Conclusion. Expanding the gene panel and implementing routine CNV analysis alongside point mutation detection can allow for better BC patient stratification and optimization of therapeutic strategies.

Keywords: breast cancer; hereditary predisposition; copy number variation (CNV); *BRCA1/2*; *CHEK2*; *PALB2*

For Citation: Elena V. Preobrazhenskaya, Karimat A. Asadulaeva, Maria V. Syomina, Ekaterina O. Belyaeva, Tatiana Yu. Velyukhova, Alexandr A. Romanko, Yana V. Belysheva, Alexandra E. Lomakova, Svetlana N. Aleksakhina, Anna P. Sokolenko, Evgeny N. Imyaninov. Genetic determinants of breast cancer: Results from targeted sequencing of an expanded panel and large genomic rearrangement analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 682-691.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2666

ложенность к развитию РМЖ и РЯ отличается от генов *BRCA1/2*. Так, у носителей патогенного варианта гена *ATM* абсолютные риски развития РМЖ составляют 21–24 %, а РЯ — 2–3 %. Мутация в гене *CHEK2* не связана с риском развития РЯ, однако риск развития РМЖ составляет около 30 % [5].

Генетическая гетерогенность синдрома наследственного РМЖ и РЯ (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, HBOC) обуславливает необходимость тестирования пациентов с использованием мультигенных панелей, включающих высоко- и среднепенетрантные гены, ассоциированные с развитием данных форм рака [5]. Тем не менее в клинической практике нередки случаи, когда у пациентов с выраженными признаками наследственной предрасположенности не удается выявить генетическую причину [6].

Существование данной проблемы отчасти может быть связано с особенностями рутинной генетической диагностики. Стандартный молекулярно-генетический анализ, как правило, ограничивается определением точечных мутаций и микроделений/инсерций. В то же время крупные геномные перестройки (*large genomic rearrangements*, LGRs) — делеции и дупликации, затрагивающие один или несколько экзонов — зачастую остаются за пределами внимания исследователей.

Анализ нарушений копийности локусов генов (*copy number variations*, CNVs) является непростой задачей, связанной с техническими и финансовыми трудностями, такими как необходимость закупки дополнительного оборудования, высокая

стоимость исследований, низкая производительность или недостаточная чувствительность. Применение секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) в контексте поиска CNV также сталкивается с рядом технических проблем: на достоверность результатов влияет неравномерность покрытия, низкая плотность зондов, обогащение только кодирующих областей генов, тогда как разрывы, приводящие к CNV, часто находятся в интронах [7].

Однако по данным литературы, до 10 % наследственных дефектов в генах *BRCA1/2* относятся к CNV и имеют патогенные последствия [8, 9]. Анализ CNV при проведении генетического тестирования необходим для полноценной оценки онкологических рисков у пациентов и их родственников, а также для расширения терапевтических подходов для данной категории пациентов за счет возможности применения препаратов платины и ингибиторов поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARPi) [10]. Настоящее исследование направлено на изучение спектра генетических факторов предрасположенности к раку молочной железы в российской популяции, в том числе крупных структурных перестроек.

Материалы и методы

В исследование вошло 7840 пациенток с диагнозом РМЖ, материал которых был направлен на молекулярно-генетическое исследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с февраля 2025 по март 2026 г. Клиническая характеристика случаев представлена в табл. 1. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Выделение нуклеиновых кислот из лейкоцитов периферической крови для генетического анализа проводили стандартным мето-

дом фенол-хлороформной экстракции. Во всех образцах были проанализированы кодирующие последовательности генов *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCD2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53* методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Пробоподготовка ДНК-библиотек осуществлялась набором SG-GM (Raissol, Россия). Обогащение с использованием кастомной панели зондов проводили при помощи реагентов KAPA HyperPlus (Roche) по протоколу производителя. Секвенирование проводили по стандартному протоколу на приборах FastaSeq (GeneMind, Китай) и GenoLab M (GeneMind, Китай) в режиме двуконцевых парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону. Биоинформатическая идентификация однонуклеотидных замен и микроделений/инсерций проводилась инструментарием GATK4 [https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germline-short-variant-discovery-SNPs-Indels-]. Поиск нарушений копийности локусов осуществлялся с использованием инструмента gCNV в режиме когортного анализа с оптимизацией гиперпараметров: встречаемости активных интервалов (--p-active 1.0E-4), а также вариативности глубины образцов (--sample-psi-scale 1.0E-3) и интервалов (--interval-psi-scale 1.0E-2).

Результаты биоинформатического анализа CNV подвергались верификации путем таргетного анализа копийности экзонов, окружающих границы крупной структурной перестройки, методом цифровой капельной ПЦР на приборе DropDX-2044 (RainSure) в режиме мультиплексирования трех таргетных локусов и фрагмента гена-рефери *RPPH1*.

Статистический анализ проводился с использованием точного критерия Фишера.

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных раком молочной железы

	РМЖ (n = 7840)
Возраст (медиана)	18–82 (51)
≤ 50 лет	3822 (48,8 %)
> 50 лет	4018 (51,2 %)
Первично-множественные злокачественные образования	279 (3,6 %)
Билатеральный РМЖ	159 (2 %)
РМЖ + РЯ	43 (0,6%)
РМЖ + опухоли иных локализаций	77 (1 %)
РМЖ/РЯ у родственников первой линии	
да	1023 (13 %)
нет	1931 (24,6 %)
нет данных	4886 (62,4 %)

Table 1. Characteristics of the breast cancer patients included in the study

	BC (n = 7,840)
Age (median)	18–82 (51)
≤ 50 years	3822 (48.8 %)
> 50 years	4018 (51.2 %)
Multiple primary malignant neoplasms	279 (3.6 %)
Bilateral breast cancer	159 (2 %)
Breast cancer + ovarian cancer	43 (0.6%)
Breast cancer + tumors of other sites	77 (1 %)
Breast cancer / ovarian cancer in first-degree relatives	
Yes	1023 (13 %)
No	1931 (24.6 %)
No data available	4886 (62.4 %)

Результаты

В исследованной группе выявлено 1334 патогенных варианта у 1291/7840 (16,4 %) больных РМЖ, спектр обнаруженных в тестируемых генах повреждений приведен на рис. 1. Встречаемость патогенных вариантов коррелирует с возрастом пациенток, семейным анамнезом и первично-множественным характером заболевания. При билатеральной форме РМЖ мутации в исследуемых генах детектированы в 40/159 (25,1 %), при сочетании РМЖ и РЯ — в 25/43 (58,1 %) случаев. Данные о семейном анамнезе были доступны для 2954 пациенток: носительство патогенных вариантов было достоверно ассоциировано с семейным анамнезом (197/1023 (19,3 %) vs. 244/1931 (12,6 %), у пациенток с анамнезом и без, соответственно, $p < 0,0001$). У пациенток до 50 лет альтерации в исследуемых генах обнаруживались достоверно чаще (696/3822 (18,2 %) по сравнению с больными старше 50 лет (515/4018 (12,8 %), $p < 0,0001$). Однако связь носительства мутаций с возрастом имела достоверную значимость только для мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (*BRCA1*: 222/3822 (5,8 %) vs. 103/4018 (2,6 %), $p < 0,0001$ и *BRCA2*: 191/3822 (5 %) vs. 123/4018 (3,1 %), $p < 0,0001$, при манифестации заболевания до и после 50 лет).

У 43 пациенток было обнаружено одновременное носительство двух патогенных вариантов, при этом 30 (69,8 %) из них были моложе 50 лет. В пяти случаях наблюдалось

сочетание двух мутаций в гене *CHEK2*, в одном — в гене *ATM*, а в остальных 37 случаях наблюдалось сочетанное гетерозиготное носительство мутаций в разных генах. У трех пациенток одновременно присутствовали мутации в высокопенетрантных генах: *BRCA1* & *BRCA2*, *BRCA1* & *PALB2*, *BRCA2* & *PALB2*. В 22 случаях только один из поврежденных генов относился к высокопенетрантным, а в 18 оба варианта были обнаружены в генах умеренной пенетрантности (*ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *NBN*).

Однонуклеотидные замены и микроделеции/инсерции составили 90,8 % ($n = 1211$) от всех обнаруженных патогенных вариантов, в то время как на долю крупных структурных перестроек пришлось 9,2 % ($n = 123$).

В спектре микромутаций преобладали нарушения в генах *BRCA1* 325/1211 (26,9 %) и *BRCA2* 314/1211 (26 %), причем 79/325 (24,3 %) *BRCA1*-мутаций приходилось на мажорный *founder*-вариант с.5266dupC [p.Gln1756fs, rs80357906]. На третьем месте по встречаемости у больных РМЖ были нарушения в гене *CHEK2* 164/1211 (13,5 %). Патогенные варианты также были обнаружены в генах *ATM* — 7,1 % ($n = 86$), *BARD1* — 3,1 % ($n = 38$), *BLM* — 3,9 % ($n = 47$), *BRIP1* — 0,9 % ($n = 11$), *FANCD2* — 0,8 % ($n = 10$), *NBN* — 5,3 % ($n = 64$), *PALB2* — 7,6 % ($n = 94$), *RAD51A* — 0,08 % ($n = 1$), *RAD51B* — 0,08 % ($n = 1$), *RAD51C* — 12,4 % ($n = 15$), *RAD51D* — 0,3 % ($n = 4$), *RAD54L* — 1,7 % ($n = 20$), *TP53* — 1,4 % ($n = 17$).

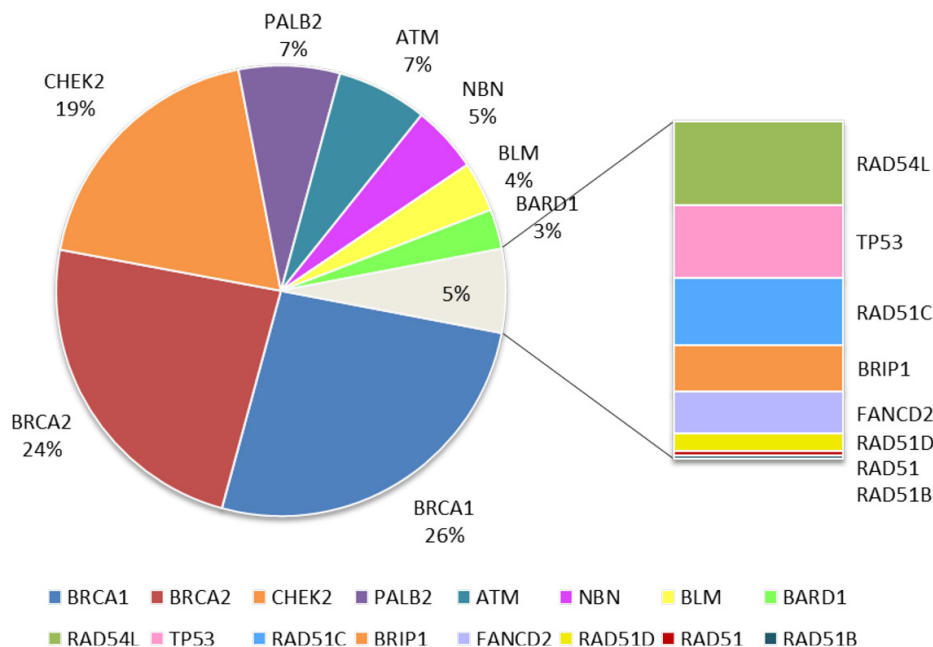


Рис. 1. Спектр патогенных вариантов ($n = 1\,334$), обнаруженных у больных раком молочной железы, суммарно для однонуклеотидных замен, микроделеций/инсерций и крупных структурных перестроек

Fig. 1. Spectrum of pathogenic germline variants ($n = 1,334$) detected in BC patients, encompassing single-nucleotide variants (SNVs), microindels, and large genomic rearrangements

Таблица 2. Перечень повторяющихся патогенных однонуклеотидных замен и микроделений/инсерций, обнаруженных более 10 раз в выборке больных раком молочной железы (n = 7 840)

Патогенный вариант	Число случаев	Доля среди мутаций в гене
<i>ATM</i> c.5932G>T [p.Glu1978Ter; rs587779852]	20	23,3 %
<i>BARD1</i> c.1690C>T [p.Gln564Ter; rs587780021]	10	26,3 %
<i>BLM</i> c.1642C>T [p.Gln548Ter; rs200389141]	38	80,9 %
<i>BRCA1</i> c.181T>G [p.Cys61Gly; rs28897672]	21	6,5 %
<i>BRCA1</i> c.1961del [p.Lys654fs; rs80357522]	10	3,1 %
<i>BRCA1</i> c.4035del [p.Glu1346fs; rs80357711]	12	3,7 %
<i>BRCA1</i> c.5152+1G>T [rs80358094]	10	3,1 %
<i>BRCA1</i> c.5266dupC [p.Gln1756fs; rs80357906]	80	24,6 %
<i>BRCA2</i> c.3847_3848del [p.Val1283fs; rs80359405]	12	3,8 %
<i>BRCA2</i> c.658_659del [p.Val220fs; rs80359604]	22	7,0 %
<i>CHEK2</i> c.1100del [p.Thr367fs; rs555607708]	52	31,7 %
<i>CHEK2</i> c.319+2T>A [rs587782401]	11	6,7 %
<i>CHEK2</i> c.444+1G>A [rs121908698]	57	34,8 %
<i>CHEK2</i> c.592+3A>T [rs587782849]	24	14,6 %
<i>NBN</i> c.657_661del [p.Lys219fs; rs587776650]	59	92,2 %
<i>PALB2</i> c.1592del [p.Leu531fs; rs180177102]	19	20,2 %
<i>PALB2</i> c.172_175del [p.Gln60fs; rs180177143]	10	10,6 %
<i>PALB2</i> c.509_510del [p.Arg170fs; rs515726123]	19	20,2 %
<i>RAD54L</i> c.2044C>T [p.Arg682Ter; rs368105178]	10	50,0 %

Table 2. List of recurrent pathogenic single-nucleotide substitutions and microdeletions/microinsertions detected more than 10 times in the cohort of BC patients (n = 7,840)

Pathogenic variant	Number of cases	Proportion among mutations in the gene
<i>ATM</i> c.5932G>T [p.Glu1978Ter; rs587779852]	20	23.3 %
<i>BARD1</i> c.1690C>T [p.Gln564Ter; rs587780021]	10	26.3 %
<i>BLM</i> c.1642C>T [p.Gln548Ter; rs200389141]	38	80.9 %
<i>BRCA1</i> c.181T>G [p.Cys61Gly; rs28897672]	21	6.5 %
<i>BRCA1</i> c.1961del [p.Lys654fs; rs80357522]	10	3.1 %
<i>BRCA1</i> c.4035del [p.Glu1346fs; rs80357711]	12	3.7 %
<i>BRCA1</i> c.5152+1G>T [rs80358094]	10	3.1 %
<i>BRCA1</i> c.5266dupC [p.Gln1756fs; rs80357906]	80	24.6 %
<i>BRCA2</i> c.3847_3848del [p.Val1283fs; rs80359405]	12	3.8 %
<i>BRCA2</i> c.658_659del [p.Val220fs; rs80359604]	22	7.0 %
<i>CHEK2</i> c.1100del [p.Thr367fs; rs555607708]	52	31.7 %
<i>CHEK2</i> c.319+2T>A [rs587782401]	11	6.7 %
<i>CHEK2</i> c.444+1G>A [rs121908698]	57	34.8 %
<i>CHEK2</i> c.592+3A>T [rs587782849]	24	14.6 %
<i>NBN</i> c.657_661del [p.Lys219fs; rs587776650]	59	92.2 %
<i>PALB2</i> c.1592del [p.Leu531fs; rs180177102]	19	20.2 %
<i>PALB2</i> c.172_175del [p.Gln60fs; rs180177143]	10	10.6 %
<i>PALB2</i> c.509_510del [p.Arg170fs; rs515726123]	19	20.2 %
<i>RAD54L</i> c.2044C>T [p.Arg682Ter; rs368105178]	10	50.0 %

Среди микромутаций 324 (26,8 %) были уникальными и 887 (73,2 %) являлись повторяющимися (т. е. обнаружены два и более раз). На 19 вариантов, обнаруженных в исследуемой выборке более 10 раз, приходится 496 (41 %) всех найденных микромутаций (табл. 2). На мажорный в нашей популяции вариант *BRCA1* с.5266dupC [p.Gln1756fs, rs80357906] (n = 80) приходится 24,6 % всех обнаруженных микромутаций *BRCA1*, при этом 22,1 % (n = 72) представлены уникальными вариантами. В гене *NBN* 92,2 % (n = 59) представлены единственным вариантом с.657_661del [p.Lys219fs; rs587776650]. Мутации *CHEK2* с.444+1G>A [rs121908698] (n = 57)

и *CHEK2* с.1100del [p.Thr367fs; rs555607708] (n = 52) совокупно составляют 66,5 % мутаций гена *CHEK2*. В гене *BLM* 80,9 % (n = 38) приходится на славянский вариант с.1642C>T [p.Gln548Ter, rs200389141]. Более половины мутаций в гене *PALB2* относятся к одному из трех вариантов, представленных в табл. 2. Несмотря на то, что мутации в гене *RAD54L* при РМЖ встречаются редко, 50 % (n = 10) случаев представлены одним повторяющимся вариантом.

Крупные структурные перестройки, приводящие к нарушению копийности экзонов, были обнаружены в 123/7840 (1,6 %) исследованных случаях РМЖ. На известный повторяющийся

Таблица 3. Крупные структурные перестройки, обнаруженные у больных раком молочной железы

ID	Возраст	Диагноз	Вариант структурной перестройки
69622	64	РМЖ	<i>ATM</i> exon 60-63 del
61847	56	РМЖ	<i>BLM</i> exon 21 del
66678	35	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 12 del
61159	37	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
68877	57	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
69060	40	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
77237	41	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
61366	46	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 12 dup
73840	39	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 12 dup
77422	74	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 1-23 del
61418	37	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 13-16 del
65317	53	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 13-16 del
72301	41	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 1-5 del
79255	65	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 15-16 del
67204	37	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 1-7 del
75888	37	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 1-7 del
70041	68	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 17-19 dup
73087	39	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 18 del
61189	69	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 19 del
74158	35	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 3 del
70286	39	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 3-5 del
79067	39	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 4-20 dup
70441	42	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 4-6 del
67152	58	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 7 del
67812	65	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 7 del
77578	35	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 8-11 del
67133	42	РМЖ	<i>BRCA1</i> exon 9-12 del
71876	67	РМЖ	<i>BRCA2</i> exon 22-24 del
75548	65	РМЖ	<i>BRCA2</i> exon 11-24 dup
78016	42	РМЖ	<i>CHEK2</i> exon 5 del
75713	43	РМЖ	<i>PALB2</i> exon 10 del
69011	43	РМЖ	<i>PALB2</i> exon 6-7 del
67582	66	РМЖ	<i>PALB2</i> exon 9-10 del
60488	51	РМЖ	<i>RAD51C</i> exon 5 del

Table 3. Pathogenic large genomic rearrangements identified in BC patients

Patient ID	Age	Diagnosis	Copy number variation (CNV)
69622	64	BC	<i>ATM</i> exon 60-63 del
61847	56	BC	<i>BLM</i> exon 21 del
66678	35	BC	<i>BRCA1</i> exon 12 del
61159	37	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
68877	57	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
69060	40	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
77237	41	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-2 del
61366	46	BC	<i>BRCA1</i> exon 12 dup
73840	39	BC	<i>BRCA1</i> exon 12 dup
77422	74	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-23 del
61418	37	BC	<i>BRCA1</i> exon 13-16 del
65317	53	BC	<i>BRCA1</i> exon 13-16 del
72301	41	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-5 del
79255	65	BC	<i>BRCA1</i> exon 15-16 del
67204	37	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-7 del
75888	37	BC	<i>BRCA1</i> exon 1-7 del
70041	68	BC	<i>BRCA1</i> exon 17-19 dup
73087	39	BC	<i>BRCA1</i> exon 18 del
61189	69	BC	<i>BRCA1</i> exon 19 del
74158	35	BC	<i>BRCA1</i> exon 3 del
70286	39	BC	<i>BRCA1</i> exon 3-5 del
79067	39	BC	<i>BRCA1</i> exon 4-20 dup
70441	42	BC	<i>BRCA1</i> exon 4-6 del
67152	58	BC	<i>BRCA1</i> exon 7 del
67812	65	BC	<i>BRCA1</i> exon 7 del
77578	35	BC	<i>BRCA1</i> exon 8-11 del
67133	42	BC	<i>BRCA1</i> exon 9-12 del
71876	67	BC	<i>BRCA2</i> exon 22-24 del
75548	65	BC	<i>BRCA2</i> exon 11-24 dup
78016	42	BC	<i>CHEK2</i> exon 5 del
75713	43	BC	<i>PALB2</i> exon 10 del
69011	43	BC	<i>PALB2</i> exon 6-7 del
67582	66	BC	<i>PALB2</i> exon 9-10 del
60488	51	BC	<i>RAD51C</i> exon 5 del

вариант *CHEK2* exon 9-10 del [11] пришлось 73,2 % (n = 90) обнаруженных CNV. Остальные 33 случая протяженных делеций/дупликаций представлены широким спектром вариантов (табл. 3). За исключением указанного выше варианта, чаще всего повреждения такого типа встречаются в гене *BRCA1* 25/33 (75,8 %). Несколько случаев CNV также были обнаружены в генах *PALB2* (n = 3) и *BRCA2* (n = 2), по одному случаю в генах *ATM* и *BLM*, а также один новый вариант перестройки в гене *CHEK2*. В исследуемой выборке крупные делеции значительно преобладают над дупликациями (del: 28/33 (84,8 %) vs. dup: 5/33 (15,2 %), среди новых вариантов). Зарегистрированы повторяющиеся паттерны

CNV в гене *BRCA1*: вариант *BRCA1* exon 1-2 del был обнаружен у четырех пациенток, и еще четыре варианта встретились по два раза.

Вклад CNV в спектр патогенных вариантов исследуемых генов совокупно составляет 9,2 %, но значительно различается между генами. Так, крупными перестройками представлено 35,4 % обнаруженных патогенных вариантов в гене *CHEK2*, 7,1 % в гене *BRCA1* и 6,3 % в гене *RAD51C*. В генах *ATM*, *BLM*, *BRCA2*, *PALB2* на долю CNV приходится 1,1 %, 2,1 %, 0,6 % и 3,1 % мутаций соответственно. Нарушения копийности экзонов в генах *BARD1*, *BRIPI*, *FANCD2*, *NBN*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53* в исследуемой выборке пациентов обнаружены не были.

Обсуждение

В данной работе представлены результаты исследования генетических детерминант РМЖ у российских больных. Наше исследование — первый крупный анализ спектра наследственных патогенных вариантов, включая крупные структурные перестройки, в генах *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCD2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53*. Нарушения в исследуемых генах обнаружены у 16,4 % пациенток, что согласуется с данными литературы [12]. Лишь три четверти найденных мутаций приходится на «традиционные» мишени молекулярной диагностики РМЖ (*BRCA1/BRCA2/CHEK2/PALB2*), 23,8 % объясняются мутациями в других генах. Гены семейства *RAD51* ассоциированы преимущественно с РЯ [13], тем не менее мы обнаружили 22 случая носительства мутаций в этих генах у больных РМЖ.

Синдромом множественных наследуемых неопластических аллелей — крайне редкое явление, которое осложняет оценку рисков и клиническое ведение пациентов. Данные о влиянии двойных мутаций на тяжесть заболевания противоречивы: одни исследования предполагают возможный синергетический эффект, другие выдвигают гипотезу о доминировании одного «драйверного» гена, определяющего фенотип опухоли [14, 15].

В текущем исследовании в 43 случаях было зарегистрировано одновременное присутствие двух мутаций. У 30 (69,8 %) пациенток заболевание обнаружили в молодом возрасте, что, вероятно, подтверждает синергетический эффект генетической предрасположенности. Особого внимания заслуживают случаи с сочетанием повреждений в высокопенетрантных генах (*BRCA1&BRCA2*, *BRCA1&PALB2*, *BRCA2&PALB2*).

Представленные данные подтверждают, что вероятность обнаружения мутаций достоверно выше у пациенток < 50 лет. Но данная закономерность была показана только для генов *BRCA1/2* и не подтвердилась для альтераций в других исследуемых генах, которые составляют половину обнаруженных мутаций. Таким образом, полноформатное генетическое тестирование должно быть рекомендовано больным РМЖ всех возрастов.

«Эффект основателя» до недавнего времени определял стратегию молекулярной диагностики РМЖ в России, причем был сфокусирован на славянских *founder*-вариантах. Недавние работы продемонстрировали, что эффект основателя характерен и для ряда других национальностей, проживающих в России [16, 17]. Достаточный

объем выборки данного исследования позволил оценить вклад «эффекта основателя» в структуру наследственных мутаций в исследуемых генах в полиэтнической когорте российских пациентов: 73,2 % обнаруженных мутаций были повторяющимися. Более половины таких случаев ограничены 19 вариантами в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *NBN*, *RAD54L*. В генах *BLM* и *NBN* на один мажорный вариант приходится более 80 % найденных в этих генах мутаций. Более половины *CHEK2*-ассоциированных случаев ограничены двумя *founder*-вариантами, и для гена *PALB2* — тремя. Самый известный *founder*-вариант с.5266dupC [p.Gln1756fs, rs80357906] объясняет лишь четверть *BRCA1*-зависимых случаев. На уникальные варианты пришлось 26,8 % обнаруженных мутаций, что подтверждает целесообразность использования ограниченных несколькими вариантами диагностических панелей.

В данном исследовании впервые проведен масштабный анализ наследственных CNV: 9,2 % обнаруженных мутаций представляют собой крупные структурные изменения. Часть таких мутаций приходится на вариант *CHEK2* exon 9-10 del, доступный для детекции методом ПЦР [11]. Но более четверти обнаруженных CNV не доступны для протоколов стандартной молекулярной диагностики. Ограничение поиска патогенных вариантов только микромутациями привело бы к потере информации о генетической детерминанте в 7,1 % *BRCA1*-, 6,3 % *RAD51C*- и 3,1 % *PALB2*-зависимых карцином.

Вариации числа копий (CNV) представляют собой потерю или дублирование части гена, затрагивают протяженные участки ДНК, вплоть до целого гена. Такие мутации могут приводить к потере функции белка (loss of function) и иметь патогенные последствия [18].

В контексте генов-супрессоров опухолей, появление инактивирующих CNV может приводить к возникновению дефицита гомологичной репарации (*Homologous recombination deficiency*, HRD), что ассоциировано с чувствительностью опухоли к ДНК-повреждающим агентам и ингибиторам PARP [19, 20].

В исследованиях на других популяциях показан различный вклад CNV в структуру мутаций у больных РМЖ/РЯ. В масштабном исследовании китайских ученых 2 % РМЖ ассоциированы с CNV [21]. Частота CNV среди всех положительных результатов в Италии составила всего 1,4 %: наибольшая доля CNV — 66,7 % — пришлась на ген *PALB2*, причем CNV представляли собой 62,2 % всех патогенных вариантов в этом гене и сопровождалась «эффектом основателя» [22]. «Эффект основателя»

в отношении CNV мутаций продемонстрирован на некоторых этнически-однородных популяциях [22–25]. В текущем исследовании, кроме известного founder-варианта *CHEK2* exon 9-10 del [11], остальные крупные структурные перестройки отличаются значительным разнообразием. Нами были обнаружены идентичные паттерны нарушения копияности экзонов, 4/25 CNV в гене *BRCA1* представлены делецией 1-2 экзонов, но об их повторяющемся характере можно будет судить только после картирования границ перестроек.

Заключение

Генетическая детерминанта обнаружена у каждой шестой пациентки с опухолью молочной железы. Наиболее часто встречаются мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, тогда как 23,8 % случаев объясняются мутациями в других генах. Более половины обнаруженных альтераций не являются founder-вариантами. Внедрение в исследование анализа нарушения копияности экзонов увеличило количество обнаруженных вариантов более чем на 10 %.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Протокол № 1 от 23.01.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical standards

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 1, dated January 23, 2020). The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent for the collection and use of their data for scientific purposes.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 24-45-10007.

Funding

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (Project No. 24-45-10007).

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' contribution

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. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-2416.-DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
2. Li S., Silvestri V., Leslie G., et al. Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *J Clin Oncol*. 2022; 40(14): 1529-1541.-DOI: 10.1200/JCO.21.02112
3. Valentini V., Bucalo A., Conti G., et al. Gender-specific genetic predisposition to breast cancer: BRCA genes and beyond. *Cancers*. 2024; 16(3): 579.-DOI: 10.3390/cancers16030579
4. Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021; 384(5): 428-439.-DOI: 10.1056/NEJMoa1913948
5. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for genetics/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic. Version 3.2026. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network. 2026.-URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bopp.pdf (09.04.2026).
6. Breit C., Ablah E., Ward M., et al. Breast cancer risk assessment in patients who test negative for a hereditary cancer syndrome. *Am J Surg*. 2020; 219(3): 430-433.-DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.015.
7. Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Apessos A., et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 535.-DOI: 10.1186/s12885-019-5756-4.
8. Caputo S.M., Telly D., Briaux A., et al. Region large genomic rearrangements in the BRCA1 gene in french families: Identification of a tandem triplication and nine distinct deletions with five recurrent breakpoints. *Cancers*. 2021; 13(13): 3171.-DOI: 10.3390/cancers13133171.
9. Chandrasekaran D., Sobocan M., Blyuss O., et al. Implementation of multigene germline and parallel somatic genetic testing in epithelial ovarian cancer: SIGNPOST study. *Cancers*. 2021; 13(17): 4344.-DOI: 10.3390/cancers13174344.
10. Wang S.S.Y., Jie Y.E., Cheng S.W., et al. PARP inhibitors in breast and ovarian cancer. *Cancers*. 2023; 15(8): 2357.-DOI: 10.3390/cancers15082357.
11. Apostolou P., Fostira F., Mollaki V., et al. Characterization and prevalence of two novel CHEK2 large deletions in Greek breast cancer patients. *J Hum Genet*. 2018; 63(9): 961-970.-DOI: 10.1038/s10038-018-0466-3.
12. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 184(1): 229-235.-DOI: 10.1007/s10549-020-05827-8.
13. Ngeow J., Chiang J., Astiazaran-Symonds E., et al. Management of individuals with heterozygous germline pathogenic variants in RAD51C, RAD51D, and BRIP1: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2025; 27(11): 101557.-DOI: 10.1016/j.gim.2025.101557.
14. Megid T.B.C., Barros-Filho M.C., Pisani J.P., et al. Double heterozygous pathogenic variants prevalence in a cohort of patients with hereditary breast cancer. *Front Oncol*. 2022; 12: 873395.-DOI: 10.3389/fonc.2022.873395.
15. Zuradelli M., Peissel B., Manoukian S., et al. Four new cases of double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 gene muta-

- tions: clinical, pathological, and family characteristics. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124(1): 251-258.-DOI: 10.1007/s10549-010-0853-8.
16. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., et al. Ethnicity-specific BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 203(2): 307-315.-DOI: 10.1007/s10549-023-07135-3.
 17. Sokolenko A.P., Sultanova L.V., Stepanov I.A., et al. Strong founder effect for BRCA1 c.3629_3630delAG pathogenic variant in Chechen patients with breast or ovarian cancer. *Cancer Med.* 2023; 12(3): 3167-3171.-DOI: 10.1002/cam4.5159
 18. Póczy T., Grolmusz V.K., Papp J., et al. Germline structural variations in cancer predisposition genes. *Front Genet.* 2021; 12: 634217.-DOI: 10.3389/fgene.2021.634217
 19. Robson M., Im S.A., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523-533.-DOI: 10.1056/NEJMoa1706450
 20. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 753-763.-DOI: 10.1056/NEJMoa1706450
 21. Sun Z., Bai C., Su M., et al. Comprehensive profiling of pathogenic germline large genomic rearrangements in a pan-cancer analysis. *Mol Oncol.* 2023; 17(9): 1917-1929.-DOI: 10.1002/1878-0261.13430
 22. Bonamici L., Artuso L., Marino M., et al. Characterization of copy number variants in hereditary cancer patients through NGS shows a distinctive PALB2 contribution to the diagnostic yield. *Hum Mutat.* 2026; 2026: 6601291.-DOI: 10.1155/humu/6601291
 23. Sidoti D., Margotta V., Calosci D., et al. Alu-mediated duplication and deletion of exon 11 are frequent mechanisms of PALB2 Inactivation, predisposing individuals to hereditary breast-ovarian cancer syndrome. *Cancers.* 2024; 16(23): 4022.-DOI: 10.3390/cancers16234022
 24. Alday-Montañez F.D., Dickens-Terrazas D., Mejia-Carmena G.E., et al. Pathogenic variants in BRCA1 and BRCA2 genes associated with female breast and ovarian cancer in the Mexican population. *J Med Life.* 2025; 18(1): 38-47.-DOI: 10.25122/jml-2024-0213
 25. Bozsik A., Póczy T., Papp J., et al. Complex characterization of germline large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes in high-risk breast cancer patients-novel variants from a large national center. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4650.-DOI: 10.3390/ijms21134650

Поступила в редакцию / Received / 15.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 08.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Васильевна Преображенская / Elena V. Preobrazhenskaya / ORCID ID: 0000-0001-7800-013X; SPIN: 4813-0480.

Каримат Амирхановна Асадулаева / Karimat A. Asadulaeva / ORCID ID: 0000-0002-4203-6306.

Мария Вячеславовна Сёмина / Maria V. Syomina / ORCID ID: 0009-0003-3206-2871.

Екатерина Олеговна Беляева / Ekaterina O. Belyaeva / ORCID ID: 0009-0000-8836-7218.

Татьяна Юрьевна Велюхова / Tatiana Yu. Velyukhova / ORCID ID: 0009-0006-8243-9800.

Александр Андреевич Романько / Alexandr A. Romanko / ORCID ID: 0000-0002-6549-8378.

Яна Вадимовна Бельшева / Yana V. Belysheva / ORCID ID: 0009-0000-1513-1204.

Александра Евгеньевна Ломакова / Alexandra E. Lomakova / ORCID ID: 0009-0008-1216-7103.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: 0000-0002-2149-7728.

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: 0000-0001-6304-1609.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: 0000-0003-4529-7891; SPIN: 1909-7323.





© Е.Д. Мангазеева^{1,2}, А.А. Студеникина^{1,2}, Е.С. Михайлова^{1,2}, С.Е. Титов^{3,4},
 С.Л. Рыжикова³, А.П. Богачук⁵, В.М. Липкин⁵, А.И. Аутеншлюс^{1,2}

Влияние пептида HLDF-6 на экспрессию генов *MYC*, *SOX2*, *PAX5a*, *PAX5b* и продукцию цитокинов в биоптатах опухолей молочной железы *in vitro*

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» — структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Российская Федерация

³Акционерное общество «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

© Ekaterina D. Mangazeeva^{1,2}, Anastasiia A. Studenikina^{1,2}, Elena S. Mikhailova^{1,2}, Sergei E. Titov^{3,4},
 Svetlana L. Ryzhikova³, Anna P. Bogachouk⁵, Valeriy M. Lipkin⁵, Alexander I. Autenshlyus^{1,2}

Effect of the HLDF-6 Peptide on the Expression of *MYC*, *SOX2*, *PAX5a*, *PAX5b* Genes and Cytokine Production in Breast Tumor Bioplates *In Vitro*

¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

²Research Institute of Molecular Biology and Biophysics – a branch of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, the Russian Federation

³Vector-Best Joint Stock Company, Novosibirsk, the Russian Federation

⁴Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, the Russian Federation

⁵Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, the Russian Federation

Введение. Поиск средств, способных не только тормозить пролиферацию, но и усиливать дифференцировку опухолевых клеток, актуален для терапии злокачественных новообразований, в том числе и рака молочной железы. Одним из таких агентов является ацетил-амидная форма синтетического пептида HLDF-6 — короткий фрагмент белка HLDF, обладающий дифференцирующим и иммуномодулирующим потенциалом.

Цель. Оценка влияния ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию генов *MYC*, *SOX2*, *PAX5a* и *PAX5b* в биоптатах злокачественных и доброкачественных образований молочной железы *in vitro*, а также выявление сопряженности между уровнем экспрессии этих генов и продукцией цитокинов, отражающих функциональное состояние клеток опухоли и ее микроокружения.

Материалы и методы. В нашей работе исследованы биоптаты 44 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа и 13 женщин с доброкачественными заболеваниями молочной железы. Проведен анализ экспрессии генов *MYC*, *SOX2*, *PAX5a* и *PAX5b* методом RT-PCR, продукции цитокинов методом ИФА и патогистологическая оценка степени дифференцировки опухолевых клеток в биоптатах без и

Introduction. The search for agents capable of not only inhibiting proliferation but also enhancing the differentiation of tumor cells is relevant for the treatment of malignant neoplasms, including breast cancer. One promising candidate is the acetylamide form of the synthetic peptide HLDF-6, a short fragment of the HLDF protein, which possesses both differentiation-inducing and immunomodulatory potential.

Aim. To evaluate the *in vitro* effect of the acetylamide form of the synthetic peptide HLDF-6 on the expression of the *MYC*, *SOX2*, *PAX5a*, and *PAX5b* genes in biopsies of malignant and benign breast tumors, and to identify correlations between the expression levels of these genes and the production of cytokines, which reflect the functional state of both the tumor cells and their microenvironment.

Materials and Methods. The study analyzed biopsy samples from 44 patients with invasive breast carcinoma of no special type (NST) and 13 women with benign breast diseases. The expression of *MYC*, *SOX2*, *PAX5a*, and *PAX5b* genes was assessed by RT-PCR, cytokine production was measured by immunoassay, and a histopathological assessment of the degree of tumor cell differentiation was performed in biopsies with and without exposure to the acetamide form of the synthetic peptide HLDF-6.

при воздействии ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6.

Результаты. HLDF-6 статистически значимо повышал экспрессию MYC и снижал долю низкодифференцированных клеток в образцах инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа. Отмечены статистически значимые изменения в продукции ряда цитокинов, включая повышение GM-CSF, а также отрицательные корреляции между его уровнем и экспрессией генов MYC, SOX2 и PAX5b.

Заключение. Полученные данные подтверждают дифференцирующий эффект HLDF-6 и предполагают его роль как потенциального модулятора функциональной активности клеток опухоли и ее микроокружения при раке молочной железы.

Ключевые слова: ацетил-амидная форма синтетического пептида HLDF-6; рак молочной железы; MYC; дифференцировка клеток; цитокины

Для цитирования: Мангазеева Е.Д., Студеникина А.А., Михайлова Е.С., Титов С.Е., Рыжикова С.Л., Богачук А.П., Липкин В.М., Аутеншлюс А.И. Влияние пептида HLDF-6 на экспрессию генов MYC, SOX2, PAX5a, PAX5b и продукцию цитокинов в биоптатах опухолей молочной железы *in vitro*. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 692-700.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2432>

✉ Контакты: Мангазеева Екатерина Дмитриевна, lpaiir@211.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) отличается высокой молекулярной и патоморфологической гетерогенностью, что существенно затрудняет подбор эффективной терапии [1]. Такая неоднородность способствует ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора, нарушению процессов дифференцировки и усилению пролиферативной активности, что ведет к формированию более агрессивного фенотипа и, как следствие, к повышению злокачественного потенциала [2]. Эти изменения, в свою очередь, обуславливают повышенную устойчивость опухоли к стандартным противоопухолевым агентам [3]. Поиск новых молекул, способных модулировать опухолевый фенотип и функциональную активность клеток опухоли и ее микроокружения, остается актуальной задачей экспериментальной онкологии.

Одним из перспективных подходов к преодолению злокачественного потенциала опухоли является модуляция дифференцировочного статуса клеток. В этом контексте интерес представляет Human Leukemia Differentiation Factor (HLDF) — белок, первоначально выделенный при исследовании линии HL-60 (клеток промиелоцитарного лейкоза человека), обладающий способностью индуцировать дифференцировку опухолевых клеток [4]. Позднее был синтезирован его короткий фрагмент — шестичленный пептид HLDF-6 (Thr-Gly-Glu-Asn-His-Arg), сохраняющий биологическую активность HLDF и демонстрирующий эффект на некоторых экс-

Results. HLDF-6 induced a statistically significant increase in MYC gene expression and reduced the proportion of poorly differentiated cells in samples of invasive breast carcinoma NST. Statistically significant changes in the production of several cytokines were also observed, including an increase in GM-CSF. Furthermore, negative correlations were found between GM-CSF levels and the expression of MYC, SOX2, and PAX5b genes.

Conclusion. The obtained data confirm the differentiation-promoting effect of HLDF-6 and suggest its potential role as a modulator of the functional activity of tumor cells and their microenvironment in breast cancer.

Keywords: acetylamide form of synthetic peptide HLDF-6; breast cancer; MYC; cell differentiation; cytokines

For Citation: Ekaterina D. Mangazeeva, Anastasiia A. Studenikina, Elena S. Mikhailova, Sergei E. Titov, Svetlana L. Ryzhikova, Anna P. Bogachouk, Valeriy M. Lipkin, Alexander I. Autenshlyus. The effect of the HLDF-6 peptide on the expression of MYC, SOX2, PAX5a, PAX5b genes and cytokine production in breast tumour bioplates *in vitro*. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 692-700.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2432>

периментальных моделях злокачественных новообразований. Благодаря меньшему размеру HLDF-6 обладает более высокой стабильностью, длительным периодом полураспада и технологической доступностью по сравнению с полно-размерным белком, что делает его удобным для применения в клеточных системах [5].

В своих исследованиях мы использовали ацетил-амидную форму синтетического пептида HLDF-6, ранее показавшую способность снижать относительное содержание низкодифференцированных клеток в биоптатах инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа при культивировании *in vitro* [6]. Кроме того, было выявлено, что HLDF-6 влияет на уровень продукции цитокинов клетками опухоли и ее микроокружения [6, 7].

Это указывает на возможный дифференцирующий и иммуномодулирующий эффект пептида в опухолевой ткани. Однако молекулярные механизмы действия HLDF-6 на опухолевые клетки остаются неясными. Одним из потенциальных векторов действия пептида может быть его возможное влияние на экспрессию генов, участвующих в регуляции пролиферации, дифференцировки и клеточной пластичности. Для проверки этой гипотезы были выбраны гены MYC, SOX2, PAX5a и PAX5b.

Выбор этих генов обусловлен данными литературы об их участии в ключевых сигнальных каскадах, регулирующих клеточную идентичность и пластичность. Указанные гены ассоциированы с процессами пролиферации и дифференцировки, а также способны активировать

онкогенные или супрессорные пути в зависимости от молекулярных характеристик опухоли и ее микроокружения [8, 9, 10].

Кроме того, потенциальная связь между экспрессией этих генов и цитокиновым профилем опухоли и ее микроокружения может играть ключевую роль в понимании механизмов действия пептида. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию генов *MYC*, *SOX2*, *PAX5a* и *PAX5b* в биоптатах злокачественных и доброкачественных образований молочной железы *in vitro*, а также выявление сопряженности между уровнем экспрессии этих генов и продукцией цитокинов, отражающих функциональное состояние клеток опухоли и ее микроокружения.

Материалы и методы

Материалом исследования служили биоптаты опухолей молочной железы, полученные от 44 женщин с инвазивной карциномой неспецифического типа II степени злокачественности и 13 пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы (в том числе 11 с фиброаденомой и две с очаговым фиброаденоматозом), проходивших лечение в отделении опухолей молочной железы городской клинической

больницы № 1 (г. Новосибирск). Средний возраст пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями составил 63 и 38,5 лет соответственно. Критериями исключения являлись: наличие отдаленных метастазов, проведение неоадьювантной терапии до забора биопсии, а также обострения хронических заболеваний.

Из каждого биоптата формировали две параллельные пробы (объем — 8 мм³), которые помещали в два флакона. Первый содержал 1 мл среды DMEM-F12 (контроль), второй — 1 мл той же среды с добавлением синтетического пептида HLDF-6 в концентрации 20 мкг/мл. Обе пробы инкубировали при температуре 37°C в течение 72 ч. По завершении инкубации кусочки опухоли извлекали из среды; обе пробы фиксировали в 10 % нейтральном формалине с последующей проводкой и заливкой в парафин для патоморфологического анализа. Степень злокачественности опухоли (G) дополнительно определялась патоморфологом; для целей настоящего исследования отбор случаев проводили ретроспективно: в анализ включали только G2, случаи G1 и G3 исключали.

Анализ экспрессии генов *MYC*, *SOX2*, *PAX5a* и *PAX5b* а также GAPDH проводился методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR). Экстракцию

Таблица 1. Последовательность праймеров, использованных в работе

MYC	прямой	5'TGAGGAGACACCGCCAC3'
	обратный	5'CAACATCGATTTCTTCCTCATCTTC3'
SOX2	прямой	5'GAGCTTTGCAGGAAGTTTGC3'
	обратный	5'GCAAGAAGCCTCTCCTTGAA3'
PAX5a	прямой	5'CCTGTCCATTCCATCAAGTCTCTG3'
	обратный	5'TTTTGCTGACACAACCATGGCTGAC3'
PAX5b	прямой	5'CCCGATGGAAATACACTGTAAGCAC3'
	обратный	5'TTTTGCTGACACAACCATGGCTGAC3'
GAPDH	прямой	5'TCAATGGAAATCCCATCACCA3'
	обратный	5'TGATTTTGGAGGGATCTCGCT3'

Table 1. Sequence of primers used in the study

MYC	Forward	5'TGAGGAGACACCGCCAC3'
	Reverse	5'CAACATCGATTTCTTCCTCATCTTC3'
SOX2	Forward	5'GAGCTTTGCAGGAAGTTTGC3'
	Reverse	5'GCAAGAAGCCTCTCCTTGAA3'
PAX5a	Forward	5'CCTGTCCATTCCATCAAGTCTCTG3'
	Reverse	5'TTTTGCTGACACAACCATGGCTGAC3'
PAX5b	Forward	5'CCCGATGGAAATACACTGTAAGCAC3'
	Reverse	5'TTTTGCTGACACAACCATGGCTGAC3'
GAPDH	Forward	5'TCAATGGAAATCCCATCACCA3'
	Reverse	5'TGATTTTGGAGGGATCTCGCT3'

РНК из парафиновых срезов производилась с помощью набора «РеалБестПараМаг» (АО Вектор-Бест, Россия) согласно инструкции производителя. Для выделения были использованы три среза толщиной 10 мкм, парафин расплавлялся при температуре 90 °С и специально не удалялся из раствора, далее ткань обрабатывалась протеиназой К, а после этого выдерживалась 30 мин при температуре 90 °С. Дальнейшее выделение РНК производилось с помощью магнитных частиц. Для получения комплементарной ДНК использовали набор реагентов для обратной транскрипции «СИНТОЛ», Россия и специфические праймеры (табл. 1). RT-PCR проводили в присутствии красителя EvaGreen «СИНТОЛ» в соответствии с инструкцией производителя. Протокол амплификации: 95 °С — 5 мин, затем 45 циклов (95 °С — 10 сек, 58 °С — 35 сек), флуоресценцию измеряли в течение 78 циклов постепенно снижая температуру 94 °С до 55 °С. Уровни экспрессии генов *MYC*, *SOX2*, *PAX5a* и *PAX5b* были нормализованы по гену «домашнего хозяйства» *GAPDH*. Для сравнительного анализа использовали метод $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ [11].

Проведено патоморфологическое исследование срезов толщиной 4–5 мкм, приготовленных и окрашенных гематоксилином-эозином по стандартной методике. Оценку относительного содержания клеток различной степени дифференцировки проводили методом световой микроскопии на парафиновых срезах обеих проб (контроль/HLDF-6). При выделении популяций руководствовались морфологическими признаками клеточной зрелости; при этом учитывали критерии ядерной атипии, согласованные с одним из принципов Ноттингемской системы [12] — ядерным плеоморфизмом (вариабельность формы и размеров ядра, степень хроматиновой конденсации, выраженность и число ядрышек) — однако использованный нами показатель является морфометрическим индикатором клеточного уровня и не тождественен суммарному баллу по Nottingham (который применялся патоморфологом для определения грейда опухоли).

Клетки относили к категориям дифференцировки по следующим критериям:

- *высокодифференцированные* — морфология, близкая к нормальным клеткам молочной железы: сравнительно небольшие округлые/овальные ядра с ровными контурами, мелкодисперсный хроматин, единичное мелкое ядрышко/его отсутствие, сохраненная цитоплазма;
- *умеренно дифференцированные* — промежуточные признаки: умеренный ядерный плеоморфизм, увеличение размеров ядра, появление отдельных ядрышек;
- *низкодифференцированные* — выраженная ядерная атипия: крупные ядра с неровными кон-

турами, множественные и/или крупные ядрышки, гиперхромия, высокий ядерно-цитоплазматический индекс, скудная цитоплазма.

С целью определения цитокинпродуцирующего резерва супернатантов опухолей, полученных после извлечения биоптатов и осаждения клеток путем центрифугирования при 2 000 об/мин в течение 15 мин, определяли концентрации цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1 β , IL-1ra, TNF α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF-A, MCP-1) с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов российского производства.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения R Studio версия 2023.06.1 Build 524 (R версия 4.4.1). Перед проведением описательной статистики нормальность распределения данных проверяли тестом Шапиро – Уилка. Для сравнения групп были применены непараметрические тесты (критерий Вилкоксона), поскольку распределение отличалось от нормального. Дополнительно был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Уровень статистической значимости установлен на $p < 0,05$.

Результаты

Основные результаты анализа экспрессии целевых генов после воздействия синтетического пептида HLDF-6 представлены на рис. 1. Установлено, что экспрессия гена *MYC* достоверно повышалась в обеих группах. Так, в группе доброкачественных заболеваний отмечено статистически значимое повышение уровня экспрессии после воздействия пептида в 1,87 раз ($\approx$ на 87 %). В группе с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа также зафиксировано повышение экспрессии *MYC*, хотя и менее выраженное.

Изменения экспрессии генов *SOX2*, *PAX5a* и *PAX5b* после воздействия HLDF-6 не достигли уровня статистической значимости ни в одной из исследуемых групп ($p > 0,05$).

Дополнительно проведен патоморфологический анализ биоптатов злокачественных новообразований. Полученные результаты подтверждают и расширяют ранее проведенные нами исследования: после воздействия синтетического пептида HLDF-6 наблюдается статистически значимое снижение относительного содержания низкодифференцированных клеток в образцах по сравнению с инкубацией без добавления пептида (рис. 2) [6].

Выявленные изменения уровня экспрессии *MYC* в обеих группах, наряду со снижением относительного содержания низкодифференцированных клеток в образцах РМЖ, позволили

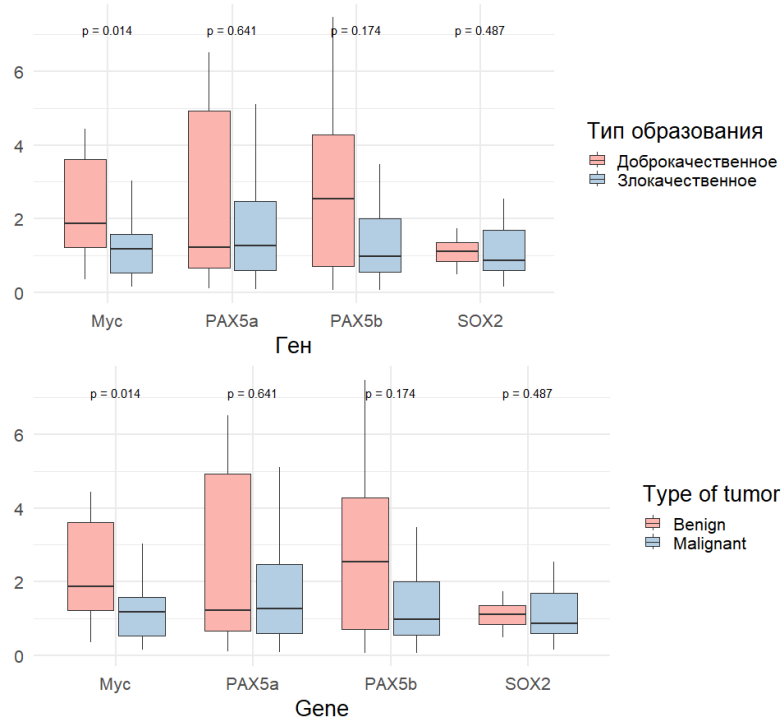


Рис. 1. Влияние пептида HLDF-6 на уровень экспрессии генов *MYC*, *PAX5a*, *PAX5b* и *SOX2* в биоптатах злокачественных и доброкачественных заболеваний молочной железы. Представлены значения, рассчитанные методом $2^{(\Delta\Delta C_t)}$. Указаны значения p по сравнению с контролем

Fig. 1. Effect of HLDF-6 peptide on the expression levels of *MYC*, *PAX5a*, *PAX5b*, and *SOX2* genes in biotates of malignant and benign breast diseases. Values calculated using the $2^{(\Delta\Delta C_t)}$ method are presented. p-values are indicated in comparison with the control

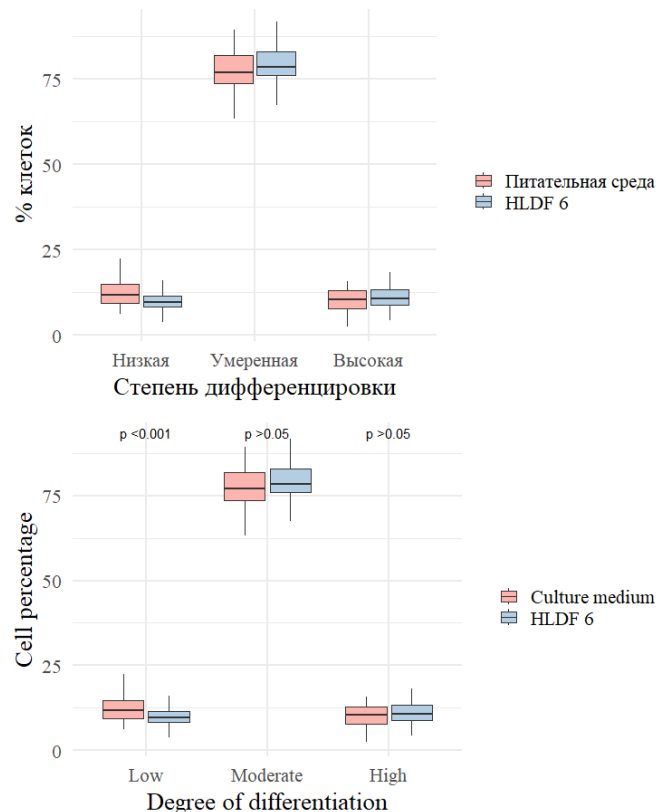


Рис. 2. Соотношение клеток различной степени дифференцировки в биоптатах инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа без и после инкубации с HLDF-6. Наблюдается статистически значимое снижение относительного содержания низкодифференцированных клеток ($p < 0,001$); различия по умеренно- и высокодифференцированным клеткам не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$)

Fig. 2. Ratio of cells with varying degrees of differentiation in biotates of invasive breast carcinoma of a non-specific type before and without incubation with HLDF-6. There is a statistically significant decrease in the relative content of low-differentiated cells ($p < 0.001$); differences in moderately and highly differentiated cells did not reach statistical significance ($p > 0.05$)

предположить, что эффект пептида HLDF-6 может реализовываться и через модуляцию функциональной активности опухолевого микроокружения. В связи с этим была проанализирована продукция цитокинов в супернатантах биоптатов без и после инкубации с изучаемым пептидом.

В группе злокачественных новообразований после воздействия HLDF-6 были зафиксированы статистически значимые изменения: снижение концентрации IL-6 ($p = 0,044$), IL-17 ($p = 0,005$), IL-18 ($p < 0,001$), IL-1 β ($p < 0,001$) и VEGF ($p = 0,009$), а также повышение концентрации IL-10 ($p < 0,001$) и GM-CSF ($p = 0,01$).

В группе доброкачественных образований молочной железы достоверное увеличение было отмечено для IL-10 ($p = 0,004$) и TNF- α ($p = 0,008$). Концентрации остальных цитокинов статистически значимо не изменялись. Эти данные в целом согласуются с ранее опубликованными результатами для полноразмерного HLDF [7], что подтверждает способность HLDF и его производных модулировать цитокиновый профиль опухолевой ткани.

В дальнейшем, для более глубокого понимания механизмов действия пептида, а также выявления возможной связи между его влиянием на функциональную активность опухоли и

ее микроокружения и экспрессией генов, был проведен корреляционный анализ между уровнем продукции цитокинов и экспрессией генов *MYC*, *SOX2*, *PAX5a* и *PAX5b* в каждой из групп без и после инкубации с HLDF-6. В группе доброкачественных образований статистически значимых корреляций выявлено не было. В то же время в группе злокачественных опухолей обнаружены множественные корреляционные связи ($p < 0,05$), представленные в табл. 2.

Так, наиболее устойчивой оказалась обратная корреляционная связь между экспрессией гена *SOX2* и уровнем IL-1 β , сохранявшаяся как без, так и после воздействия HLDF-6. После инкубации с пептидом выявлены новые обратные корреляции: GM-CSF — с экспрессией генов *MYC*, *SOX2* и *PAX5b*; IL-10 — с экспрессией *PAX5bG*; IL-18 — с экспрессией *SOX2G*. Примечательно, что все цитокины, сопряженные с экспрессией генов в этой группе, демонстрировали статистически значимое изменение концентрации после воздействия пептида HLDF-6, преимущественно в сторону повышения, за исключением IL-18, продукция которого снижалась. Эти данные могут указывать на функциональную взаимосвязь между экспрессией изучаемых генов и цитокиновым профилем в условиях воздействия пептида.

Таблица 2. Статистически значимые корреляции между экспрессией генов и уровнем продукции цитокинов в биоптатах инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа без и после инкубации с пептидом HLDF-6

Ген	Цитокин	r	p-значение	Период
MYC	GM-CSF	-0,44	0,004	После HLDF-6
SOX2	IL-1 β	-0,43	0,004	Без HLDF-6
	IL-1 β	-0,36	0,019	После HLDF-6
	IL-18	-0,42	0,005	
	GM-CSF	-0,46	0,002	
	TNF- α	-0,46	0,002	
PAX5b	IL-10	-0,42	0,005	После HLDF-6
	GM-CSF	-0,48	0,001	

Table 2. Statistically significant correlations between gene expression and cytokine levels in biopsy samples of invasive breast carcinoma (no special type, NST) at baseline and after incubation with the HLDF-6 peptide

Gene	Cytokine	r	p-value	Treatment period
MYC	GM-CSF	-0.44	0.004	Before HLDF-6
SOX2	IL-1 β	-0.43	0.004	Without HLDF-6
	IL-1 β	-0.36	0.019	Before HLDF-6
	IL-18	-0.42	0.005	
	GM-CSF	-0.46	0.002	
	TNF- α	-0.46	0.002	
PAX5b	IL-10	-0.42	0.005	Before HLDF-6
	GM-CSF	-0.48	0.001	

Обсуждение

Проведенное исследование выявило статистически значимое повышение экспрессии гена *MYC* под влиянием синтетического пептида HLDF-6 в образцах как злокачественных, так и доброкачественных образований молочной железы. На первый взгляд это противоречит устоявшимся представлениям, согласно которым *MYC* рассматривается преимущественно как пролиферативный онкоген, ассоциированный с агрессивным ростом и неблагоприятным прогнозом [9]. Однако в последнее время в научной литературе все чаще подчеркивается контекстуальная двойственность функции *MYC*: в зависимости от типа ткани, клеточного микроокружения и сигнального фона он может не только усиливать пролиферацию, но и запускать процессы дифференцировки, клеточного старения и даже апоптоза [13]. Так, в эпидермальных стволовых клетках было показано, что активация *MYC* приводит не к усилению пролиферации, а к выходу клеток из стволового пула и индукции терминальной дифференцировки [14, 15]. Это явление рассматривается как один из механизмов «защитного ограничения» самообновления. Более того, согласно современным исследованиям, роль *MYC* в дифференцировке оказывается фазозависимой: на ранних этапах он необходим для запуска программ дифференцировки, в то время как в поздних стадиях может поддерживать пролиферативную активность уже дифференцированных клеток [16].

В нашем исследовании повышение экспрессии *MYC* может отражать не проопухолевую активацию, а напротив — компенсаторный механизм перестройки опухолевых клеток в сторону более зрелого, а значит и менее агрессивного фенотипа. Это предположение подкрепляется результатами патоморфологического анализа: после воздействия HLDF-6 отмечено статистически значимое снижение доли низкодифференцированных клеток, что согласуется с ранее проведенными исследованиями и подтверждает воспроизводимость дифференцирующего действия пептида. Мы предполагаем, что повышение экспрессии *MYC* в сочетании со снижением доли низкодифференцированных клеток может отражать адаптивный механизм, при котором экспрессия гена *MYC* способствует завершению интерфазы и переходу клеток к дифференцированному фенотипу, особенно в условиях иммуномодулирующего воздействия HLDF-6.

Дополнительный интерес представляют выявленные в группе злокачественных опухолей корреляции между уровнем продукции цитокинов и экспрессией изучаемых генов. Особенно

показательной является ситуация с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором GM-CSF: его продукция статистически значимо увеличивалась после воздействия пептида HLDF-6. При проведении корреляционного анализа мы установили, что повышение GM-CSF сопровождалось статистически значимыми обратными сопряженностями с экспрессией всех исследуемых генов (табл. 2).

На первый взгляд, выявленная обратная связь между уровнем GM-CSF и экспрессией *MYC* может показаться парадоксальной, особенно с учетом того, что под влиянием HLDF-6 они оба демонстрируют тенденцию к повышению. Однако это расхождение может указывать на фазовую асинхронность или пространственную гетерогенность сигнального ответа при влиянии пептида: например, экспрессия *MYC* может активироваться в одной субпопуляции опухолевых клеток, тогда как повышение продукции GM-CSF связано с функциональной активностью другой — возможно, более дифференцированной части опухолевого пула или компонентов микроокружения. Дополнительно следует учитывать, что GM-CSF способен запускать сигнальные каскады (включая JAK-STAT, MAPK и PI3K), которые, в зависимости от контекста, могут не только усиливать дифференцировку, но и подавлять транскрипцию пролиферативных генов, включая *MYC* [17]. Таким образом, статистически значимое повышение продукции GM-CSF при воздействии HLDF-6 может запускать сигнальную цепь, способствующую дифференцировке опухолевых клеток, при этом одновременно действуя как «тормозящий» фактор для гена *MYC*: именно это и проявляется как обратная корреляция между ними, несмотря на общую тенденцию к повышению. Подобное наблюдение согласуется с современными представлениями о GM-CSF как медиаторе иммуномодуляции и пластичности опухолевых клеток, способном запускать дифференцировочные программы и стабилизировать фенотип опухоли [18].

Следует также отметить, что были выявлены дополнительные достоверные корреляционные связи, в том числе между продукцией IL-10, IL-18, IL-1 β и экспрессией *SOX2* и *PAX5b*. Однако, учитывая отсутствие достоверных изменений уровня экспрессии этих генов при воздействии пептида HLDF-6, трактовка этих взаимосвязей требует осторожности и представляется предварительной. Тем не менее полученные данные могут служить основанием для постановки гипотез о роли функциональной активности клеток опухоли и ее микроокружения в опосредовании эффектов HLDF-6.

Заключение

Таким образом, наши корреляционные данные впервые демонстрируют возможную связь между экспрессией *MYC* и цитокиновым ремоделированием в опухолевой ткани, опосредованным воздействием пептида HLDF-6. Эти результаты позволяют рассматривать ацетил-амидную форму синтетического пептида HLDF-6 не только как дифференцирующий агент, но и как потенциальный модулятор противоопухолевого иммунного ответа, открывающий перспективы для разработки комбинированных иммунодифференцирующих стратегий терапии. Полученные данные требуют подтверждения в расширенных клинических когортах и на доклинических моделях, что станет важным шагом к валидации ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 как компонента персонализированной терапии РМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках темы государственного задания (регистрационный номер 124022900076-5) и в рамках темы НИР ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики (регистрационный номер 125031203556-7).

Funding

This study was supported by a state assignment (Registration No. 124022900076-5) and conducted within the framework of the research project at the Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine, specifically by the Research Institute of Molecular Biology and Biophysics (Registration No. 125031203556-7).

Соблюдение правил биоэтики

Все процедуры соответствовали принципам Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено этическим комитетом (протокол № 28 от 27.09.2023), все пациентки подписали информированное согласие.

Compliance with the rules of bioethics

All procedures complied with the principles of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee (Protocol No. 28 dated September 27, 2023). Written informed consent was obtained from all individual participants included 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, and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guo L., Kong D., Liu J., et al. Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy. *Exp Hematol Oncol.* 2023; 12(1): 3.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00363-1>.
- Li J., Stanger B.Z. How tumor cell dedifferentiation drives immune evasion and resistance to immunotherapy. *Cancer Research.* 2020; 80(19): 4037-4041.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1420>.
- Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest.* 2011; 121(10): 3786-3788.-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI60534>.
- Гибанова Н.В., Ракитина Т.В., Липкин В.М. и др. Индуктор дифференцировки гранулоцитов, гексапептид HLDF-6, снижает цитотоксический эффект фактора некроза опухоли на клеточную линию HL-60. *Биохимия (Москва).* 2007; 49–60.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297907010063> [Gibanova N.V., Rakitina T.V., Lipkin V.M., et al. The granulocyte differentiation inducer, hexapeptide HLDF-6, reduces the cytotoxic effect of tumor necrosis factor on the HL-60 cell line. *Biochemistry (Moscow).* 2007; 49–60.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297907010063>]
- Костанян И.А., Астапова М.В., Наволоцкая Е.В., et al. Биологически активный фрагмент фактора дифференцировки клеток линии HL-60. Идентификация и свойства. *Биоорганическая химия.* 2000; 26(7): 505-511. [Kostanyan I.A., Astapova M.V., Navolotskaya E.V., et al. Biologically active fragment of differentiation factor of HL-60 cell line: identification and properties. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2000; 26(7): 505-511 (In Rus)].
- Студеникина А.А., Мангазеева Е.Д., Богачук А.П., et al. Влияние ацетиламидного синтетического пептида HLDF-6 на дифференцировку клеток при раке молочной железы. *Архив патологии.* 2025; 87(2): 5-10.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2025870215>. [Studenikina A.A., Mangazeeva E.D., Bogachuk A.P., et al. The effect of acetylamide synthetic peptide HLDF-6 on cell differentiation in breast cancer. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2025; 87(2): 5-10.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2025870215> (In Rus)].
- Аутеншлюс А.И., Студеникина А.А., Михайлова Ю.С., и др. Влияние фактора дифференцировки HLDF на продукцию цитокинов биоптатами ткани молочной железы при ее незлокачественных заболеваниях и при инвазивной карциноме неспецифического типа. *Биомедицинская химия.* 2020; 66(6): 485-493.-DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20206606485>. [Autenshlyus A.I., Studenikina A.A., Mikhailova Yu.S., et al. Effect of HLDF differentiation factor on cytokine production by breast tissue biopsy specimens in benign diseases and invasive carcinoma of no special type. *Biomedical Chemistry.* 2020; 66(6): 485-493.-DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20206606485> (In Rus)].
- Benzina S., Beauregard A., Guerrette R., et al. Pax-5 is a potent regulator of E-cadherin and breast cancer malignant processes. *Oncotarget.* 2017; 8: 12052-12066.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14511>.
- Gao F.Y., Li X.T., Xu K., et al. c-MYC mediates the cross-talk between breast cancer cells and tumor microenvironment. *Cell Commun Signal.* 2023; 21(1): 28.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01043-1>.
- Zhang S., Xiong X., Sun Y. Functional characterization of SOX2 as an anticancer target. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5: 135.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00242-3>.

11. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta CT$ method. *Methods*. 2001; 25(4): 402-408.-DOI: <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.
12. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Lee A.H., et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26(19): 3153-3158.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5986>.
13. Edwards-Hicks J., Su H., Mangolini M., et al. MYC sensitises cells to apoptosis by driving energetic demand. *Nat Commun*. 2022; 13: 4674.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32368-z>.
14. Arnold I., Watt F.M. c-Myc activation in suprabasal differentiating keratinocytes leads to apoptosis. *Oncogene*. 2001; 20(47): 7013-7021.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204866>.
15. Waikel R.L., Kawachi Y., Waikel P.A., et al. Deregulated expression of c-Myc depletes epidermal stem cells. *Nature Genetics*. 2001; 28(2): 165-168.-DOI: <https://doi.org/10.1038/88889>.
16. McFerrin L.G., Atchley W.R. Phase-specific roles of MYC in the regulation of differentiation and proliferation of stem and progenitor cells. *Front Cell Dev Biol*. 2024; 12: 1342872.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1342872>.
17. Hamilton J.A. GM-CSF in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol*. 2014; 35(8): 420-428.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.06.001>.
18. Kumar A., Taghi Khani A., Sanchez Ortiz A., Swaminathan S. GM-CSF: A double-edged sword in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2022; 13: 901277.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.901277>.

Поступила в редакцию / Received / 10.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 06.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Екатерина Дмитриевна Мангазеева / Ekaterina D. Mangazeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3916-0233>.

Анастасия Александровна Студеникина / Anastasiia A. Studenikina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3936-1316>; eLibrary SPIN: 8785-5526.

Елена Семеновна Михайлова / Elena S. Mikhailova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8364-819X>; eLibrary SPIN: 1267-0585.

Сергей Евгеньевич Титов / Sergei E. Titov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>.

Светлана Леонидовна Рыжикова / Svetlana L. Ryzhikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3169-3747>; eLibrary SPIN: 146582.

Анна Пайзеновна Богачук / Anna P. Bogachouk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-8286>.

Валерий Михайлович Липкин / Valeriy M. Lipkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6400-6714>.

Александр Исаевич Аутеншлюс / Alexander I. Autenshlyus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-010X>; eLibrary SPIN: 1742-2175.





© Н.С. Бендерский¹, С.В. Тимофеева¹, С.Ю. Филиппова¹, Н.В. Гненная¹,
 Т.В. Чембарова¹, И.В. Межевова¹, Л.Ю. Владимирова¹, Ю.С. Шатова¹, Е.Н. Черникова¹,
 Е.Ю. Златник¹, А.Б. Сагакянц¹, М.К. Шатова², О.Н. Буров³, Е.А. Дженкова¹, А.Н. Шевченко¹,
 М.А. Коновальчик¹, Е.А. Лисутина⁴, А.Ю. Максимов¹, О.И. Кит¹

Цитостатическая активность нового синтетического соединения куркумоберберина и его межлекарственное взаимодействие с доксорубицином на культурах клеток рака молочной железы

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

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

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Nikita S. Benderskii¹, Sofia V. Timofeeva¹, Svetlana Yu. Filippova¹, Nadezhda V. Gnennaya¹,
 Tatiana V. Chembarova¹, Irina V. Mezhevoval¹, Lyubov Yu. Vladimirova¹, Iuliana S. Shatova¹,
 Elena N. Chernikova¹, Elena Yu. Zlatnik¹, Alexander B. Sagakyants¹, Mariia K. Shatova²,
 Oleg N. Burov³, Elena A. Dzhenskova¹, Alexey N. Shevchenko¹, Maria A. Konovalchik¹,
 Elizaveta A. Lisutina⁴, Alexey Yu. Maksimov¹, Oleg I. Kit¹

Cytostatic Activity of a Novel Synthetic Curcumberberine Conjugate and its Pharmacological Interaction with Doxorubicin in Breast Cancer Cell Cultures

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, the Russian Federation

³Southern Federal University, Rostov-on-Don, the Russian Federation

⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Введение. Актуальность проблемы лечения рака молочной железы (РМЖ) обуславливает непрерывный поиск новых противоопухолевых агентов. Вторичные метаболиты растений обладают высоким терапевтическим потенциалом, однако их практическое применение лимитировано низкой биодоступностью, что диктует необходимость химического конструирования новых водорастворимых молекул.

Цель. Изучить цитостатическое действие нового синтетического водорастворимого соединения куркумоберберина на культуры постоянных клеточных линий РМЖ *in vitro* в самостоятельном варианте и при сочетанном применении с доксорубицином.

Материалы и методы. Исследование антипролиферативных свойств синтезированного конъюгата проведено на клеточных линиях РМЖ MDA-MB-453 (HER2+), BT-474 (люминальный с экспрессией HER2+) и BT-20 (трижды негативный), а также на интактных фибробластах кожи. Клетки инкубировали 48 ч с куркумоберберинем (в диапазоне концентраций от 0,195 до 50 мкМ), доксорубицином или их комбинациями. Оценку жизнеспособности осуществляли с помощью колориметрического МТТ-теста с расчетом IC₅₀. Характер фармакодинамического взаимо-

Introduction. The persistent challenge of treating breast cancer (BC) drives the search for novel antitumor agents. Plant secondary metabolites offer significant therapeutic potential, but their clinical application is often hindered by low bioavailability, creating a need for the rational design of new, water-soluble molecules.

Aim. To evaluate the *in vitro* cytotoxic activity of a novel, synthetic, water-soluble compound named curcumberberine against established breast cancer cell lines, both as a monotherapy and in combination with doxorubicin.

Materials and Methods. The antiproliferative effects of the synthesized conjugate were assessed on the following BC cell lines: MDA-MB-453 (HER2+), BT-474 (luminal, HER2-expressing), and BT-20 (triple-negative), as well as on normal skin fibroblasts. Cells were incubated for 48 hours with curcumberberine (0.195 to 50 μM), doxorubicin, or their combinations. Viability was measured using a colorimetric MTT assay, and half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values were calculated. The nature of the drug interaction (synergy, additivity, or antagonism) was analyzed

действия препаратов анализировали с использованием модели Zero interaction potency (ZIP) в программной среде SynergyFinderPlus.

Результаты. При моновоздействии куркумоберберин продемонстрировал умеренную дозозависимую цитостатическую активность. Значения IC_{50} составили $54,2 \pm 13,3$ мкМ для линии MDA-MB-453, $68,0 \pm 5,7$ мкМ для BT-20 и $70,5 \pm 10,4$ мкМ для BT-474. Достоверное снижение жизнеспособности опухолевых клеток по сравнению с неопухолевыми фибробластами регистрировалось преимущественно при концентрациях 25–50 мкМ. При сочетанном применении куркумоберберина и доксорубина синергетического взаимодействия не выявлено ни на одной из линий. Наиболее выраженный фармакологический антагонизм зафиксирован на клетках BT-474 (интегральный показатель синергии составил –19,0), где комбинация препаратов индуцировала эффект гормезиса. В культурах BT-20 и MDA-MB-453 регистрировалось взаимодействие со слабовыраженным антагонизмом (от –8 до –10).

Выводы. Новый водорастворимый конъюгат куркумоберберин обладает дозозависимым цитостатическим действием в отношении культур клеток РМЖ при концентрациях 25–50 мкМ. Комбинированное применение данного соединения с доксорубином нецелесообразно ввиду развития выраженного фармакологического антагонизма. Исследуемый агент требует дальнейшего изучения механизмов внутриклеточного метаболизма и тестирования в комбинации с препаратами иных фармакологических групп.

Ключевые слова: вторичные метаболиты растений; рак молочной железы; куркумин; берберин; куркумоберберин; доксорубин

Для цитирования: Бендерский Н.С., Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Владимирова Л.Ю., Шатова Ю.С., Черникова Е.Н., Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Шатова М.К., Буров О.Н., Дженкова Е.А., Шевченко А.Н., Коновальчик М.А., Лисутина Е.А., Максимов А.Ю., Кит О.И. Цитостатическая активность нового синтетического соединения куркумоберберина и его межлекарственное взаимодействие с доксорубином на культурах клеток рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 701-710.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2669>

using the Zero Interaction Potency (ZIP) model in the SynergyFinderPlus software.

Results. As a monotherapy, curcumberberine demonstrated moderate dose-dependent cytostatic activity. The IC_{50} values were 54.2 ± 13.3 μ M for the MDA-MB-453 line, 68.0 ± 5.7 μ M for BT-20, and 70.5 ± 10.4 μ M for BT-474. A statistically significant decrease in tumor cell viability compared to non-tumor fibroblasts was recorded predominantly at concentrations of 25–50 μ M. The combined application of curcumberberine and doxorubicin did not exhibit synergy in any tested cell line. The most pronounced pharmacological antagonism was observed in BT-474 cells (integral synergy score: –19.0), where the drug combination induced a hormetic effect (hormesis). Interactions characterized by mild antagonism (scores between –8 and –10) were registered in BT-20 and MDA-MB-453 cultures.

Conclusion. The novel water-soluble conjugate, curcumberberine, exhibits dose-dependent cytostatic activity against BC cell cultures at concentrations of 25–50 μ M. Its combined use with doxorubicin is not recommended due to the development of pronounced pharmacological antagonism. Further investigation into the intracellular metabolism of this agent and its testing in combination with drugs from other pharmacological classes is warranted.

Keywords: plant secondary metabolites; breast cancer; curcumin; berberine; curcumberberine; doxorubicin

For Citation: Sofia V. Timofeeva, Svetlana Yu. Filippova, Nadezhda V. Gnennaya, Tatiana V. Chembarova, Irina V. Mezhdevova, Nikita S. Benderskii, Lyubov Yu. Vladimirova, Iuliana S. Shatova, Elena N. Chernikova, Elena Yu. Zlatnik, Mariia K. Shatova, Oleg N. Burov, Elena A. Dzhenskova, Alexey N. Shevchenko, Maria A. Konovalchik, Elizaveta A. Lisutina, Alexey Yu. Maksimov, Oleg I. Kit. Cytostatic activity of a novel synthetic curcumberberine conjugate and its pharmacological interaction with doxorubicin in breast cancer cell cultures. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 701-710.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2669>

✉ Контакты: Бендерский Никита Сергеевич, cornance@yandex.ru

Введение

Злокачественные новообразования молочной железы (РМЖ) продолжают оставаться одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной клинической онкологии. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируется более 2,3 млн новых случаев заболевания, при этом показатель смертности достигает 670 тыс. случаев в год [1]. Высокая эпидемиологическая значимость данной нозологии обуславливает масштабные социально-экономические потери для мирового сообщества, объем которых оценивается в 2,54 трлн долларов США, что составляет порядка 1,65 % мирового ВВП [2].

Актуальные протоколы ведения пациенток с РМЖ основаны на комплексном применении хирургических вмешательств, лучевой и системной

лекарственной терапии. В структуре последней, несмотря на значительный прогресс в области разработки таргетных препаратов, классическая цитотоксическая химиотерапия по-прежнему остается одним из фундаментальных и неотъемлемых методов лечения. В частности, препараты антрациклинового ряда, включая доксорубин, сохраняют свою значимость в качестве базовых компонентов стандартизированных схем химиотерапевтического воздействия [3–5].

Тем не менее эффективность применения традиционных схем химиотерапии ограничивается неизбирательным цитотоксическим действием на интактные ткани и развитием резистентности опухолевых клеток. В этой связи преодоление существующих клинических барьеров путем создания перспективных фармакологически активных структур с противоопухолевым действием определяет приоритетное направление развития современной онкологии [6].

Учитывая, что фундаментальной базой для синтеза подавляющего большинства внедренных в клиническую практику химиотерапевтических агентов послужили именно природные макромолекулы, закономерным этапом развития данной области становится всестороннее изучение биологически активных комплексов растительной природы [7]. Одним из наиболее изученных классов таких веществ являются вторичные метаболиты растений, которые представляют собой обширную группу соединений (включая полифенолы, алкалоиды, терпены и т. д.), способных проявлять плейотропное, цитостатическое и проапоптотическое действие. В частности, куркумин (полифенольное соединение) и берберин (изохинолиновый алкалоид) по результатам доклинических исследований продемонстрировали способность модулировать внутриклеточные сигнальные каскады, что обуславливает ингибирование пролиферации, миграции и инвазивного потенциала опухолевых клеток [8, 9].

Тем не менее непосредственное использование нативных растительных экстрактов и субстанций в клинической практике невозможно и сопряжено с рядом фундаментальных ограничений [10, 11]. В частности, эффективность чистого куркумина и берберина как самостоятельных противоопухолевых агентов ограничивается их физико-химическими характеристиками: низкой растворимостью в водной среде, ускоренной системной элиминацией, слабой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и критически низкой биодоступностью [12, 13].

Для преодоления указанных фармакокинетических барьеров методами направленного химического синтеза было получено новое гибридное органическое соединение — куркумоберберин (рис. 1) [14]. Ковалентное связывание молекул берберина и куркумина посредством гидролизуемой связующей группы направлено на существенное улучшение физико-химических характеристик обоих исходных компонентов,

обеспечивая водорастворимость и структурную стабильность итоговой молекулы. Ожидается, что подобная структурная модификация позволит не только повысить общую биодоступность, но и обеспечить избирательность действия и проникающую способность соединения в отношении опухолевых клеток с последующим высвобождением активных метаболитов под действием внутриклеточных эстераз. Цель исследования — изучить цитостатическое действие нового синтетического соединения куркумоберберина на культуры клеток РМЖ *in vitro* в самостоятельном варианте и при сочетанном применении с доксорубицином.

Материалы и методы

Исследуемое синтетическое соединение куркумоберберин (9-(2-(4-((1E,6E)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1-yl)-2-methoxyphenoxy)-2-oxoacetoxy)-10-methoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium chloride) было получено путем направленного химического синтеза. К раствору 1 ммоль (340 мг) берберрубина в 10 мл абсолютного ацетонитрила по каплям добавляли раствор 1,5 ммоль оксалилхлорида в 5 мл абсолютного ацетонитрила при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке в течение 10 мин до изменения цвета реакционной смеси с красного на желто-оранжевый. На следующем этапе в систему по каплям вводили раствор 2 ммоль куркумина в абсолютном ацетонитриле с последующим перемешиванием в течение 15 мин до формирования оранжевого осадка. Полученный осадок отфильтровывали с использованием фильтра Шотта, промывали холодным ацетонитрилом и диэтиловым эфиром, после чего перекристаллизовывали из ацетонитрила и высушивали над ангидроном в вакуум-эксикаторе (выход продукта составил 76 %, температура плавления — 124–126 °C) [14]. Синтезированное

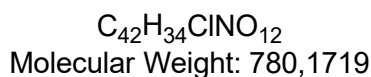
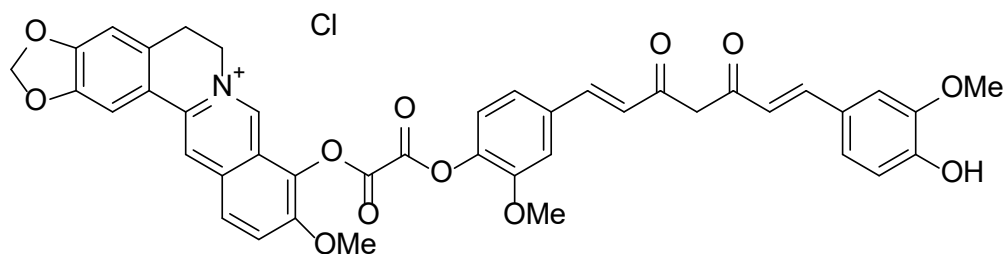


Рис. 1. Структурная формула куркумоберберина
Fig. 1. Chemical structure of curcumberberine

соединение, в отличие от нативного куркумина, обладало полной растворимостью в воде. Для проведения экспериментов *in vitro* препарат растворяли с получением базового стокового раствора. В качестве препарата сравнения и агента для оценки сочетанного воздействия применялся коммерческий препарат доксорубина (Доксорубин-ЛЭНС®, 50 мг/25 мл).

Биологическая активность соединений оценивалась на постоянных клеточных линиях РМЖ человека: MDA-MB-453 (ER-, PR-, HER2+), BT-474 (ER+, PR+, HER2+) и BT-20 (ER-, PR-, HER2-), полученных из коллекции культур клеток позвоночных ФГБУН Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург). В качестве неопухолевого контроля использовались первичные фибробласты, выделенные путем ферментативной обработки (коллагеназа I типа, 300 ед/мл, ПанЭко, Россия) фрагментов интактной кожи, полученных при хирургическом лечении РМЖ в отделении опухолей костей, кожи и мягких тканей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону). Клеточные культуры поддерживали в стандартных инкубационных условиях при 37 °С и содержании CO₂ 5,0 % в полной питательной среде на основе DMEM (глюкоза — 25 ммоль/л) (Servicebio, Китай) с добавлением 10 % (для опухолевых линий) или 20 % (для фибробластов) фетальной телячьей сыворотки (Hyclone, США), 1 % L-глутамин (Биолот, Россия) и антибиотиков (1 % пенициллина-стрептомицина для опухолевых культур или 1 % гентамицина для культуры фибробластов, Биолот, Россия).

Оценку цитотоксического и цитостатического действия соединений осуществляли с помощью

колориметрического МТТ-теста [15]. Клеточную суспензию высевали в 96-луночные планшеты в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в 100 мкл полной питательной среды. После адгезии монослоя культуральную среду заменяли на среду, содержащую исследуемые препараты в серии двукратных разведений. В рамках оценки монодействия клетки инкубировали с куркумоберберин в диапазоне концентраций от 0,195 до 50 мкМ и доксорубином в концентрациях от 0,058 до 15 мкМ. Каждый вариант опыта ставили в 8 повторах. Время экспериментальной экспозиции составило 48 ч. После чего оптическую плотность растворов формазана регистрировали при длине волны 540 нм, рассчитывая жизнеспособность клеток в процентах по отношению к интактному контролю. Каждый независимый эксперимент воспроизводили трехкратно. Показатель полумаксимального ингибирования (IC₅₀) вычисляли на основе построения логарифмических кривых «доза-ответ» с использованием онлайн-инструмента IC₅₀ Calculator (AAT Bioquest, Inc., США).

Для определения характера фармакодинамического взаимодействия при совместном применении куркумоберберина (в концентрациях 6,25; 12,5; 25 и 50 мкМ) и доксорубина (1,875; 3,75; 7,5 и 15 мкМ) применяли вычислительную математическую модель нулевой эффективности взаимодействия (Zero interaction potency, ZIP). Интегральный показатель оценки синергии (Synergy Score, SS) рассчитывали с использованием аналитического веб-инструмента SynergyFinderPlus (<https://synergyfinderplus.org/>). Согласно используемой методологии, значения SS > 10 интерпретировались как выраженный

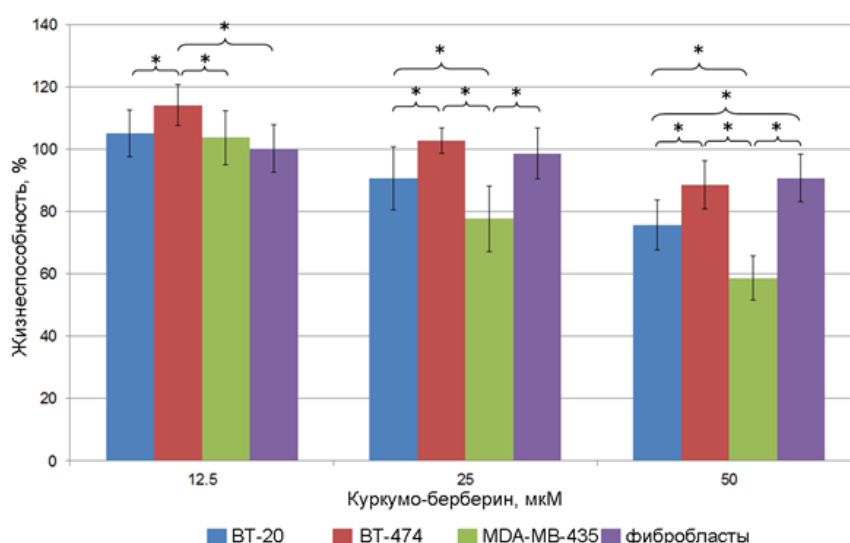


Рис. 2. Антипролиферативное действие алкалоида куркумоберберина в отношении культур РМЖ MDA-MB453, BT-474 и BT-20 и фибробластов подкожной клетчатки; * различия между средними значениями достоверны, $p < 0.05$

Fig. 2. Antiproliferative effect of the alkaloid curcumberberine against breast cancer (BC) cell lines (MDA-MB-453, BT-474, and BT-20) and subcutaneous tissue fibroblasts; * statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to the respective control

синергизм, значения в диапазоне от -10 до 10 свидетельствовали об аддитивном характере взаимодействия, а показатели < -10 указывали на антагонизм препаратов [16].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в программном обеспечении MS Excel с вычислением среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка цитостатического действия синтезированного соединения куркумоберберина в монорежиме продемонстрировала его способность ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, однако статистически значимая разница в чувствительности между опухолевыми и интактными клетками регистрировалась преимущественно при использовании высоких концентраций (рис. 2).

Анализ данных МТТ-теста показал, что статистически значимые различия в показателях жизнеспособности между нормальными фибробластами кожи и опухолевой линией MDA-MB-453 фиксировались только при концентрациях КБ 25 и 50 мкМ. В частности, при воздействии 50 мкМ КБ выживаемость клеток MDA-MB-453 снижалась до $58,6 \pm 7,1 \%$, тогда как в культуре интактных фибробластов она составляла $90,7 \pm 7,6 \%$ ($p < 0,05$). Для клеточной культуры BT-20 достоверное цитотоксическое действие по сравнению с неопухолевым контролем наблюдалось исключительно при максимальной исследованной дозе препарата (50 мкМ, $p < 0,05$).

Наименьшую чувствительность к действию КБ продемонстрировала линия BT-474 — на всем диапазоне тестируемых концентраций уровень выживаемости клеток статистически значимо не отличался от такового в культуре фибробластов ($p > 0,05$), а при концентрации 12,5 мкМ даже незначительно его превышал ($114,1 \pm 6,5 \%$ против $100,2 \pm 7,6 \%$ соответственно, $p > 0,05$).

Сравнительный анализ ингибирующей активности выявил, что КБ обладает умеренным цитостатическим потенциалом (рис. 3). Расчетные значения полумаксимального ингибирования (IC_{50}) составили $54,2 \pm 13,3$ мкМ для линии MDA-MB-453, $68,0 \pm 5,7$ мкМ для BT-20 и $70,5 \pm 10,4$ мкМ для BT-474. Препарат сравнения доксорубицин ожидаемо проявил значительно более выраженную противоопухолевую активность с показателями IC_{50} — $0,94 \pm 0,1$ мкМ, $0,51 \pm 0,04$ мкМ и $10,4 \pm 1,8$ мкМ соответственно.

Оценка фармакодинамического взаимодействия КБ и доксорубицина при их сочетанном применении выявила отсутствие синергетического эффекта на всех исследованных клеточных линиях РМЖ (рис. 4).

Наиболее выраженный фармакологический антагонизм препаратов зарегистрирован на культуре BT-474, для которой интегральный показатель оценки синергии (SS) по модели ZIP составил -19 ($p = 2,74 \times 10^{-37}$). Нарастание антагонистического взаимодействия на данной линии наблюдалось при увеличении концентрации КБ от 6,25 до 25 мкМ, что сопровождалось прогрессирующим снижением цитотоксической эффективности антрациклина во всем диапазоне его дозировок. Более того, при комбинации 25 мкМ КБ с 3,75–7,5 мкМ доксорубицина фиксировался парадоксальный эффект гормезиса — вместо ожидаемого снижения жизнеспособности клеток

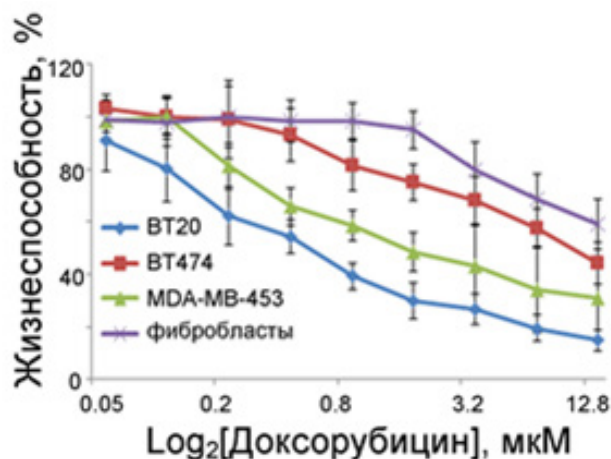
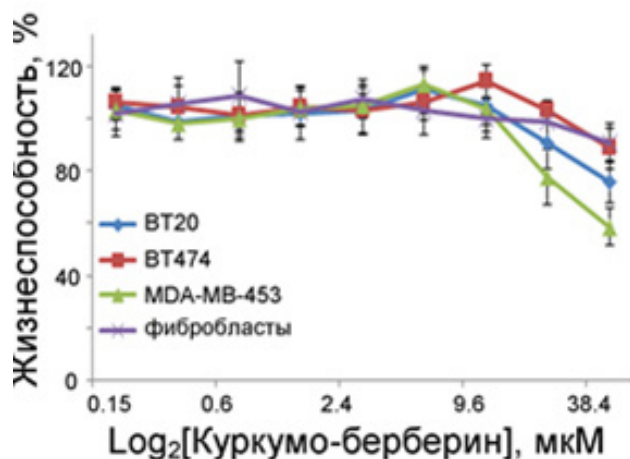


Рис. 3. Цитостатическая активность алкалоида куркумоберберина в отношении клеточных культур РМЖ MDA-MB453, BT-474 и BT-20 в сравнении с доксорубицином

Fig. 3. Cytostatic activity of curcumberberine compared to doxorubicin in MDA-MB-453, BT-474, and BT-20 BC cell lines

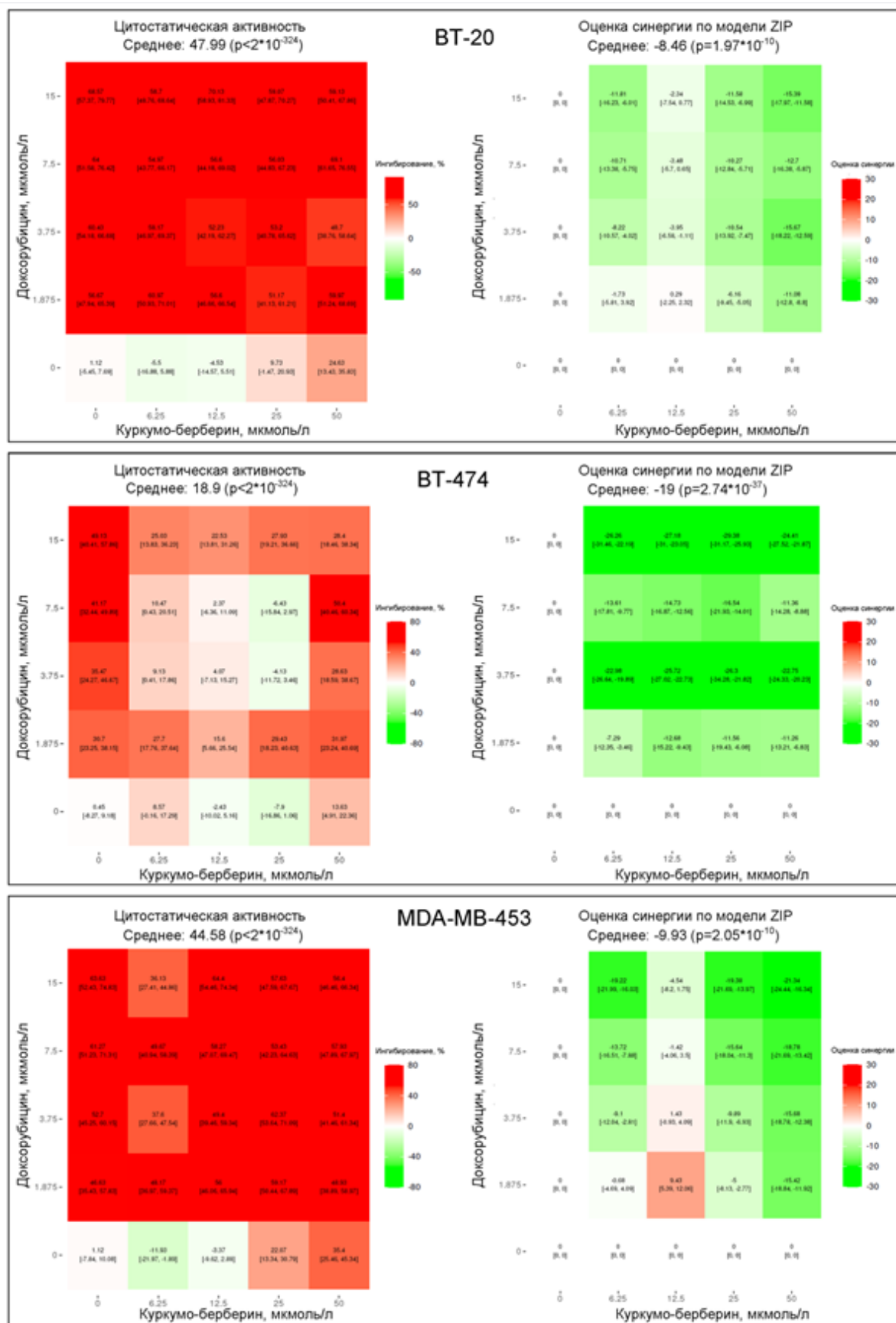


Рис. 4. Цитостатическое действие доксорубина и алкалоида куркумоберберина на клетки культур рака молочной железы при совместном применении и показатель оценки синергии для сочетания двух тестируемых соединений
Fig. 4. Cytostatic effect of doxorubicin and the alkaloid curcumberberine on BC cell cultures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

(на 35,47–41,17 %) наблюдался ее прирост на 4,13–6,43 %. Необходимо отметить, что применение КБ в данной концентрации в самостоятельном варианте также индуцировало эффект гормезиса, вызывая незначительное увеличение жизнеспособности культуры BT-474 по сравнению с контрольной группой.

В культурах BT-20 и MDA-MB-453 характер взаимодействия двух соединений расценивался как аддитивный со слабовыраженным антагонизмом — интегральный показатель SS находился в диапазоне от -8 до -10 (для линии BT-20 средний SS составил -8,46, $p = 1,97 \times 10^{-10}$; для линии MDA-MB-453 средний SS составил -9,93, $p = 2,05 \times 10^{-10}$). Наименьшие значения SS (наиболее выраженный антагонизм) фиксировались в области низких концентраций обоих агентов. В отличие от культуры BT-474, в зонах проявления эффекта гормезиса для линий BT-20 и MDA-MB-453 наблюдалось локальное снижение уровня антагонизма. При этом наиболее эффективное совместное ингибирование опухолевых клеток данных линий достигалось при использовании куркумоберберина в концентрации 12,5 мкМ.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования была осуществлена комплексная оценка противоопухолевой активности нового водорастворимого синтетического конъюгата — куркумоберберина. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у данного соединения дозозависимого цитостатического действия, избирательность которого варьирует в зависимости от молекулярно-биологического профиля опухолевых клеток. Установлено, что статистически значимый цитотоксический эффект, превосходящий таковой в отношении интактных фибробластов, достигается преимущественно при использовании высоких концентраций препарата. Это указывает на наличие определенного терапевтического окна, однако умеренные значения полумаксимального ингибирования (IC_{50}) свидетельствуют о том, что прямая цитотоксичность куркумоберберина значительно уступает классическим антрациклинам.

Особого внимания заслуживает гетерогенность клеточного ответа различных линий РМЖ. Наибольшую резистентность к моновоздействию продемонстрировала люминальная HER2-позитивная линия BT-474, в которой при воздействии определенных концентраций фиксировался эффект гормезиса — стимуляция клеточной жизнеспособности в ответ на воздействие потенциально токсического агента. Подобный феномен может быть обусловлен активацией ком-

пенсаторных механизмов клеточного выживания и стресс-ответа [17]. Вероятно, полифенольная составляющая гибридной молекулы в сублетальных дозах способна индуцировать внутриклеточные антиоксидантные системы, что нивелирует цитотоксический стресс и парадоксальным образом способствует сохранению пролиферативного потенциала опухолевой клетки.

Анализ фармакодинамического взаимодействия куркумоберберина с доксорубицином выявил принципиально важный антагонистический характер их сочетанного действия, наиболее выраженный на культуре BT-474. Данный факт требует детального осмысления с позиций молекулярной фармакологии. Известно, что одним из ключевых механизмов цитотоксического действия доксорубицина является генерация активных форм кислорода (АФК) и индукция оксидативного повреждения ДНК [18]. В то же время гибридная молекула куркумоберберина, сохраняющая структурные элементы куркумина, потенциально обладает антиоксидантной активностью. Взаимоисключающие механизмы действия могут приводить к тому, что куркумоберберин выступает в роли клеточного протектора, перехватывая свободные радикалы и блокируя доксорубицин-индуцированный апоптоз [19]. Кроме того, нельзя исключать вероятность фармакокинетического антагонизма на уровне клеточных транспортных систем. Совместное применение исследуемых препаратов может приводить к их конкуренции за инфлюксные переносчики (семейство SLC) или к модуляции активности эффлюксных помп множественной лекарственной устойчивости (в частности, ABCB1/P-гликопротеина), что в конечном итоге приводит к парадоксальному снижению внутриклеточной концентрации основного цитостатика [20, 21].

Подобное концентрационно-зависимое изменение характера фармакодинамического ответа не является единичным наблюдением и находит подтверждение в современной научной литературе при изучении других комбинаций антрациклинов с алкалоидами растительного происхождения [22, 23]. В частности, в фундаментальной работе S. Ghosh и соавт. (2020), посвященной оценке эффективности сочетанного применения доксорубицина и винкристина на моделях РМЖ, было убедительно продемонстрировано, что синергетическое усиление цитотоксического эффекта регистрируется лишь в строго определенном диапазоне доз. Дальнейшее повышение концентрации растительного алкалоида в данной комбинации закономерно приводило к развитию выраженного антагонизма [24]. Это подтверждает гипотезу о том, что межлекарственные взаимодействия полифенольно-алкалоидных комплексов с традиционными химио-

терапевтическими агентами носят выраженный нелинейный характер и критически зависят от дозового соотношения компонентов [25].

Следовательно, несмотря на успешное решение фундаментальной физико-химической проблемы нативных вторичных метаболитов растений (достижение абсолютной водорастворимости), биологическое поведение синтезированного гибрида в условиях комбинированного применения оказалось сложнее предполагаемого аддитивного или синергетического эффекта. Выявленный фармакологический антагонизм с антрациклинами накладывает существенные ограничения на перспективу их одновременно-го использования.

Заключение

В представленном исследовании осуществлена комплексная оценка биологической активности нового синтетического водорастворимого соединения куркумоберберина на моделях РМЖ *in vitro*. Установлено, что исследуемый конъюгат при моновоздействии обладает умеренным дозозависимым цитостатическим действием. Статистически значимое снижение жизнеспособности опухолевых клеток, превосходящее цитотоксическое влияние на интактный контроль, регистрируется преимущественно в диапазоне высоких концентраций (25–50 мкМ). Выявлена гетерогенность клеточного ответа, зависящая от молекулярно-биологического фенотипа: наибольшей устойчивостью к воздействию изучаемого агента охарактеризовалась культура люминального HER2-позитивного подтипа (линия BT-474).

Оценка фармакодинамического профиля при сочетанном применении куркумоберберина и доксорубина продемонстрировала отсутствие синергетического взаимодействия на всех исследованных клеточных моделях. Комбинация данных соединений инициирует развитие выраженного фармакологического антагонизма, а в ряде случаев провоцирует парадоксальный эффект гормезиса, сопровождающийся повышением жизнеспособности опухолевых клеток.

Таким образом, включение куркумоберберина в схемы терапии совместно с препаратами антрациклинового ряда представляется нецелесообразным, т. к. приводит к снижению общей цитотоксической эффективности базового химиотерапевтического агента. Последующие фундаментальные изыскания необходимо направить на детализацию механизмов внутриклеточного метаболизма куркумоберберина, а также на изучение его потенциала в комбинации с противоопухолевыми средствами иных фармакологических групп, механизм действия которых не

связан с индукцией оксидативного повреждения клеточных структур.

Благодарности

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

Acknowledgments

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

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

This study was supported by 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 the equipment of the Center for Collective Use of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (registration No. 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

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. Пациентки подписывали информированное согласие на дачу биологического материала.

Compliance with patient rights and the rules of bioethics

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The protocol was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don (Protocol No. 5/223, dated September 6, 2024). All patients provided written informed consent for the use of their biological material.

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. Бендерский Н.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа; Тимофеева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и обработка полученных данных эксперимента;

Филиппова С.Ю. — анализ и обработка полученных данных эксперимента;
Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Шатова М.К., Коновальчик М.А., Лисутина Е.А. — получение данных для анализа;
Владимирова Л.Ю., Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Шевченко А.Н., Максимов А.Ю., Кит О.И. — курирование эксперимента;
Шатова Ю.С., Черникова Е.Н. — предоставление биоматериала для исследования;
Буров О.Н. — разработка и предоставление химических веществ.

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.

Benderskii N.S.: drafted the manuscript, reviewed relevant literature, and collected data for analysis.

Timofeeva S.V.: drafted the manuscript, reviewed relevant literature, and analyzed and processed the experimental data.
Filippova S.Yu.: analyzed and processed the experimental data.

Gnennaya N.V., Chembarova T.V., Mezhevova I.V., Shatova M.K., Konvalchik M.A., Lisutina E.A.: collected data for analysis.

Vladimirova L.Yu., Zlatnik E.Yu., Sagakyanz A.B., Dzhenskova E.A., Shevchenko A.N., Maksimov A.Yu., Kit O.I.: supervised the experiment.

Shatova Yu.S., Chernikova E.N.: provided biological materials for the study.

Burov O.N.: developed and supplied the chemical substances.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: 10.3322/caac.21834.
- Mao Y., Chu X., Xie F., et al. Estimates and projections of the global economic cost of breast cancers from 2021 to 2050. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025; 16: 1692619.-DOI: 10.3389/fendo.2025.1692619.
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., et al. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Злокачественные опухоли.* 2025; 15(3s2): 35-83. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., et al. *Breast cancer.* RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant Tumors. 2025; 15(3s2): 35-83 (In Rus)].-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01].
- 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)].-URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13290>
- Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., et al. Антипролиферативные свойства нового растительного алкалоида в отношении клеточных культур колоректального рака. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2025; 6(4): 16-25. [Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Chembarova T.V. et al. Antiproliferative properties of a new plant alkaloid against colorectal cancer cell cultures. *South-Russian Journal of Oncology.* 2025; 6(4): 16-25. 2025; 6(4): 16-25 (In Rus)].-DOI: 10.37748/2686-9039-2025-6-4-2.
- 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.
- Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020; 83(3): 770-803.-DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
- Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Непомнящая Е.М., et al. Возможности применения вторичных метаболитов растений как противоопухолевых средств. *Казанский медицинский журнал.* 2024; 105(5): 813-824. [Zlatnik E.Y., Sagakyanz A.B., Nepomnyashchaya E.M., et al. Possibilities of using secondary plant metabolites as antitumor agents. *Kazan Med Zh.* 2024; 105(5): 813-824. (In Rus)].-DOI: 10.17816/KMJ634368
- Тимофеева С.В., Златник Е.Ю., Ващенко Л.Н., Енин Я.С., Непомнящая Е.М. Молекулярные механизмы влияния берберина на опухолевые клетки. *Казанский медицинский журнал.* 2025; 106(2): 267-276. [Timofeeva S.V., Zlatnik E.Yu., Vaschenko L.N., et al. Molecular mechanisms of berberine action on tumor cells. *Kazan Med Zh.* 2025; 106(2): 267-276. (In Rus)].-DOI: 10.17816/KMJ643366
- Sanjai C., Gaonkar S.L., Hakkimane S.S. Harnessing nature's toolbox: naturally derived bioactive compounds in nanotechnology enhanced formulations. *ACS Omega.* 2024; 9(43): 43302-43318.-DOI: 10.1021/acsomega.4c07756.
- Heinrich M., Appendino A., Efferth T., et al. Best practice in research: overcoming common challenges in phytopharmacological research. *J Ethnopharmacol.* 2020; 246: 112230.-DOI: 10.1016/j.jep.2019.112230.
- Silvestre F., Santos C., Silva V., et al. Pharmacokinetics of curcumin delivered by nanoparticles and the relationship with antitumor efficacy: a systematic review. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(7): 943.-DOI: 10.3390/ph16070943.
- Javed Iqbal M., Quispe C., Javed Z., et al. Nanotechnology-based strategies for berberine delivery system in cancer treatment: pulling strings to keep berberine in power. *Front Mol Biosci.* 2021; 7: 624494.-DOI: 10.3389/fmolb.2020.624494.
- RU Patent 2853910, Златник Е.Ю., Филиппова С.Ю., Сагакянц А.Б. et al. Применение соединения, содержащего молекулы куркумина и берберина, в качестве средства, обладающего цитотоксической активностью против опухолевых клеток. Рос. Фед. 2025. [RU Patent 2853910, Zlatnik E.Yu., Filippova S.Yu., Sagakyanz A.B. et al. Use of a compound containing curcumin and berberine molecules as an agent with cytotoxic activity against tumor cells. Russian Federation. 2025 (In Rus)].
- 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.
- Zheng S., Wang W., Aldahdooh J., et al. SynergyFinder plus: toward better interpretation and annotation of drug combinationscreening datasets. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2022; 20: 587-596.-DOI: 10.1016/j.gpb.2022.01.004.
- Calabrese E.J. Hormesis and medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66(5): 594-617.-DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03243.x.
- Conklin K.A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther.* 2004; 3(4): 294-300.-DOI: 10.1177/1534735404270335.

19. Chou T.C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3): 621-681.-DOI: 10.1124/pr.58.3.10.
20. Li J., Wang S., Tian F., et al. Advances in pharmacokinetic mechanisms of transporter-mediated herb-drug interactions. *Pharmaceuticals.* 2022; 15(9): 1126.-DOI: 10.3390/ph15091126.
21. Kiełbowski K., Bakinowska M., Dobrzyński M.A., et al. The role of ABCB1, ABCG2, and SLC transporters in pharmacokinetic parameters of selected drugs and their involvement in drug-drug interactions. *Pharmaceutics.* 2024; 16(11): 1420.-DOI: 10.3390/membranes14110223.
22. Pinmai K., Chunlaratthanaphorn S., Matsuda H., et al. Synergistic growth inhibitory effects of *Phyllanthus emblica* and *Terminalia bellerica* extracts with conventional cytotoxic agents: Doxorubicin and cisplatin against human hepatocellular carcinoma and lung cancer cells. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(10): 1491-1497.-DOI: 10.3748/wjg.14.1491.
23. Di Giacomo S., Mazzanti G., Di Sotto A. Chemosensitizing properties of β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide in combination with doxorubicin in human cancer cells. *Anti-cancer Res.* 2017; 37(3): 1191-1196.-DOI: 10.21873/anticancer.11434.
24. 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/nmm-2020-0169.
25. Jakobušić Brala C., Karković Marković A., Kugić A., et al. Combination chemotherapy with selected polyphenols in preclinical and clinical studies — an update overview. *Molecules.* 2023; 28(9): 3746.-DOI: 10.3390/ijms24098056.

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Никита Сергеевич Бендерский / Nikita S. Benderskii / ORCID ID: 0000-0002-7636-1684; eLibrary SPIN: 5966-0480; Author ID (Scopus): 57874496000.

Софья Владимировна Тимофеева / Sofia V. Timofeeva / ORCID ID: 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: 0000-0002-4558-5896; eLibrary SPIN: 9586-2785; ResearcherID (WOS): AAN-4408-2020; Author ID (Scopus): 57189618843.

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

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

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

Любовь Юрьевна Владимирова / Liubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: 0000-0002-4822-5044; eLibrary SPIN: 4857-6202; Researcher ID (WOS): U-8132-2019; Author ID (Scopus): 7004401163.

Юлиана Сергеевна Шатова / Iuliana S. Shatova / ORCID ID: 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.

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

Александр Борисович Сагакянц / Alexander B. Sagakyants / ORCID ID: 0000-0003-0874-5261; eLibrary SPIN: 7272-1408.

Мария Кирилловна Шатова / Mariia K. Shatova / ORCID ID: 0009-0009-2067-3492.

Олег Николаевич Буров / Oleg N. Burov / ORCID ID: 0000-0002-7704-033X.

Елена Алексеевна Дженкова / Elena A. Dzhenkova / ORCID ID: 0000-0002-3561-098X.

Алексей Николаевич Шевченко / Alexey N. Shevchenko / ORCID ID: 0000-0002-9468-134X.

Мария Алексеевна Коновальчик / Maria A. Konovalchik / ORCID ID: 0000-0002-9962-7318.

Елизавета Александровна Лисутина / Elizaveta A. Lisutina / ORCID ID: 0009-0006-4518-1441.

Алексей Юрьевич Максимов / Alexey Yu. Maksimov / ORCID ID: 0000-0002-9471-3903.

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





© Ахмед Хамид Хумаири^{1,2,3,6}, В.В. Новочадов⁵, Н.В. Чердынцева⁴, В.В. Удут³

Противоопухолевые эффекты новых производных метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина при тестировании на культурах клеток рака молочной железы MCF-7, MDA-MB231 и BT-474*

- ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Российская Федерация
²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» г. Томск, Российская Федерация
³НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
⁴НИИ онкологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
⁵Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный университет», г. Волгоград, Российская Федерация
⁶Университет Аль-Мустакбаль, Хилла, Вавилон, Республика Ирак

© Ahmed Hamid Humairi^{1,2,3,6}, Valeriy V. Novochadov⁵, Nadezda V. Cherdyntseva⁴, Vladimir V. Udut³

Antitumor Activity of New Methylpyrazolotriazine and Pyrazolobenzotriazine Derivatives Tested on MCF-7, MDA-MB-231, and BT-474 Breast Cancer Cell Lines

- ¹Volgograd State Medical University, Volgograd, the Russian Federation
²National Research Tomsk State University, Tomsk, the Russian Federation
³Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
⁴Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
⁵Volgograd State University, Volgograd, the Russian Federation
⁶Al-Mustaqbal University, Hillah, Babylon, Republic of Iraq

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний по частоте заболеваемости и смертности у женщин во всем мире. Из-за высокой гетерогенности опухолевых клеток и морфофункциональных вариаций подбор эффективных схем лечения часто вызывает затруднения. Ключевыми проблемами при терапии РМЖ является развитие устойчивости к применяемым препаратам, что делает необходимым поиск новых лекарственных средств.

Цель. Оценить потенциал двух новых производных метилпиразолотриазина (МПТА 1, МПТА 2) и двух производных пиразолобензотриазина (ПБТА 1, ПБТА 2) на предмет возможности их применения в качестве противоопухолевых средств, в том числе для химиотерапии РМЖ.

Материалы и методы. Основной методикой явилось изучение цитотоксической (ЦТА) и цитостатической активности (ЦСА) этих производных в концентрациях от 0,25 до 10,0 мкмоль/л в культурах клеток РМЖ MCF-7, MDA-MB-231 и BT-474, а также нетрансформированных клеток эпителия молочной железы человека MCF-10a. ЦТА определяли методом метилтетразолиевого теста (MTT). Для

Introduction. Breast cancer (BC) remains a leading cause of cancer incidence and mortality among women worldwide. The high heterogeneity of tumor cells and their morphological and functional variability often complicate the selection of effective treatment regimens. A primary challenge in BC therapy is the development of drug resistance, underscoring the need for novel therapeutic agents.

Aim. To evaluate the potential of two new methylpyrazolotriazine derivatives (MPTA 1, MPTA 2) and two new pyrazolobenzotriazine derivatives (PBTA 1, PBTA 2) as anticancer agents, including their application in BC chemotherapy.

Materials and Methods. The study assessed the cytotoxic (CTA) and cytostatic (CSA) activity of these derivatives at concentrations ranging from 0.25 to 10.0 μ M. The effects were tested on BC cell lines MCF-7, MDA-MB-231, and BT-474, and on non-tumorigenic human breast epithelial cells MCF-10A. CTA was determined using the methyl tetrazolium (MTT) assay, with the half-maximal cytotoxic concentration (IC_{50}) calculated. CSA was evaluated after longer cultivation time

*Полный текст статьи на английском языке доступен по ссылке <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/3-26-Antitumor-Activity>

оценки эффекта рассчитывали $IC_{50}T$ — концентрацию, вызывающую 50 %-ную гибель клеток. ЦСА изучали при более длительной культивации (72 ч), рассчитывая $IC_{50}S$ как концентрацию, тормозящую прирост клеток на 50 %. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических тестов (Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни) при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Наиболее высокая ЦТА в отношении клеток линии MCF-7 выявлена для производного МПТА 1 ($IC_{50}T$ 8,15 мкмоль/л), клеток линии MDA-MB-231 — для производного ПБТА 3 ($IC_{50}T$ 3,79 мкмоль/л), клеток линии BT474 — для производных МПТА 1 ($IC_{50}T$ 4,48 мкмоль/л) и МПТА 2 ($IC_{50}T$ 6,15 мкмоль/л). Все тестируемые соединения проявили сходную ЦСА в отношении клеток линии MCF-7 в среднем в 1,20–1,45 раза выше активности препарата сравнения Темозоломида (минимальная жизнеспособность клеток — 55 %). В культурах MDA-MB-231 и BT-474 МПТА 1 и МПТА 2 проявляли более высокую ЦСА по сравнению с эффектами ПБТА 1, ПБТА 2 и темозоломида в 1,16–1,50 раза. Все исследованные производные метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина и препарат сравнения Темозоломид продемонстрировали низкую ЦСА в отношении неопухлевых эпителиальных клеток линии MCF-10a; их $IC_{50}S$ лежала за пределами диапазона измерения 10,0 мкмоль/л. Новые производные метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина по возрастанию совокупности ЦТА и ЦСА расположены в порядке: МПТА 2, ПБТА 1 < темозоломид < ПБТА 2 < МПТА 1.

Выводы. Таким образом, МПТА 1 (3-(3'-Фенил-4'-метоксикарбонил-изоксазол-7-метилпиразоло[5,1-c][1,2,4] триазин) является лидером по ЦТА и ЦСА среди протестированных новых соединений и рекомендуется для дальнейших доклинических испытаний.

Ключевые слова: пиразолотриазины; цитотоксическая активность; цитостатическая активность; рак молочной железы; MCF-7; MDA-MB-231, BT-474, MCF-10a

Для цитирования: Хумаири Ахмед Хамид, Новочадов В.В., Чердынцева Н.В., Удут В.В. Противоопухолевые эффекты новых производных метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина при тестировании на культурах клеток рака молочной железы MCF-7, MDA-MB-231 и BT-474. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 711-718.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2446

✉ Контакты: Хумаири Ахмед Хамид, ahmed.h.mneahil@gmail.com

Введение

Среди злокачественных новообразований рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний по частоте заболеваемости и смертности у женщин во всем мире. По данным Международного агентства по изучению рака, число вновь выявленных заболеваний за год в мире приближается к миллиону, а ежегодные потери женского населения от РМЖ составляют 0,67 млн [1, 2].

Именно генетическое и морфологическое разнообразие РМЖ часто становится препятствием на пути подбора эффективных программ лечения [3], что вкупе с постоянно возрастающей химиорезистентностью опухолевых клеток диктует необходимость в разработке новых лекарственных средств для борьбы с заболеванием [4, 5].

(72 hours), with the $IC_{50}S$ defined as the concentration that inhibited cell growth by 50 %. Statistical analysis employed nonparametric tests (Kruskal–Wallis and Mann–Whitney) with a significance level of $p < 0.05$.

Results. The highest CTA against MCF-7 cells was observed for derivative MPTA 1 ($IC_{50}T$ 8.15 μ M), against MDA-MB-231 cells for PBTA 3 ($IC_{50}T$ 3.79 μ M), and against BT-474 cells for MPTA 1 ($IC_{50}T$ 4.48 μ M) and MPTA 2 ($IC_{50}T$ 6.15 μ M). All tested compounds exhibited similar CSA against MCF-7 cells, averaging 1.20–1.45 times higher than the reference drug temozolomide (minimum cell viability 55 %). In MDA-MB-231 and BT-474 cultures, MPTA 1 and MPTA 2 exhibited superior CSA compared to PBTA 1, PBTA 2, and temozolomide, with a 1.16–1.50-fold increase. All the investigated derivatives of methylpyrazolotriazine and pyrazolobenzotriazine and the reference drug temozolomide showed low CSA against non-cancerous epithelial MCF-10A cells, with $IC_{50}S$ values exceeding the tested concentration range ($> 10.0 \mu$ M). Ranking the new methylpyrazolotriazine and pyrazolobenzotriazine derivatives by the combined potency of CTA and CSA yields the following order: MPTA 2, PBTA 1 < temozolomide < PBTA 2 < MPTA 1.

Conclusion. Derivative MPTA 1 (3-(3'-Phenyl-4'-methoxycarbonyl-isoxazolyl)-7-methyl-pyrazolo[5,1-c]triazine) demonstrated the highest CTA and CSA among the tested derivatives and is recommended for further preclinical studies.

Keywords: pyrazolotriazines; cytotoxic activity; cytostatic activity; breast cancer; MCF-7; MDA-MB-231; BT-474; MCF-10A

For Citation: Ahmed Hamid Humairi, Valeriy V. Novochadov, Nadezda V. Cherdynseva, Vladimir V. Udut. Antitumor activity of new methylpyrazolotriazine and pyrazolobenzotriazine derivatives tested on MCF-7, MDA-MB-231, and BT-474 breast cancer cell lines. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 711-718.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2446

Основой комплексной химиотерапии метастатического РМЖ являются алкилирующие агенты [5]. Среди этих противоопухолевых препаратов мы изучали эффекты новых производных азолоазинов, которые с успехом используются в клинике и наиболее известным из которых является темозоломид [7]. К сожалению, как и для большинства классов химиотерапевтических средств, к темозоломиду в настоящее время резистентны многие опухоли, и актуален поиск новых производных пиразолотетразина и пиразолотриазина [8]. Цель исследования — проверить потенциал двух новых производных метилпиразолотриазина (МПТА) и двух производных пиразолобензотриазина (ПБТА) в качестве новых противоопухолевых препаратов путем изучения их цитотоксической (ЦТА) и цитостатической (ЦСА) активности на культурах клеток рака молочной железы.

Материалы и методы

В работе исследовано четыре производных пиразолотриазина: 3-(3'-Фенил-4'-метоксикарбонил-изоксазолил)-7-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (метилпиразолотриазин 1, МПТА 1); 3-(4'-Метоксикарбонил-тиадиазолил)-7-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (метилпиразолотриазин 2, МПТА 2); 6,8-Диметокси-2-(п-толил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]бензо[е]триазин (пиразодобензотриазин 1, ПБТА 1); 6,8-Диметокси-2-(п-хлорфенил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]бензо[е]триазин (пиразодобензотриазин 2, ПБТА 2), синтезированных в Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Как видно из структурных формул соединений, МПТА 1 и МПТА 2 в своей основе содержат молекулу метилпиразолотриазина, а ПБТА 1 и ПБТА 2 являются производными пиразодобензотриазина (рис. 1).

Чистота тестируемых соединений по результатам спектрального анализа, проведенного при их синтезе, составила от 96,2 до 98,1 %. Темозоломид производства АО «Исследовательский институт химического разнообразия» (Россия, серия 04630030160045, годен до 20.10.26) был использован в качестве препарата сравнения.

Исследование проводили на трех линиях клеток РМЖ человека, полученных из Банка клеточных линий Института цитологии РАН (Санкт-Петербург): MCF-7 — линия клеток РМЖ люминального типа, положительная по рецепторам эстрогена и прогестерона и отрицательная по рецепторам HER2; MDA-MB-231, представленная клетками тройного негативного РМЖ базального типа и общепризнанная в качестве тест-системы для тестирования потенциальных химиотерапевтических средств; BT-474 является клеточной моделью тройного позитивного РМЖ люминального типа с наиболее неблагоприятным клиническим прогнозом. Для определения влияния исследуемых веществ на нетрансформированные клетки использовали

линию MCF-10a люминального эпителия молочной железы человека. После размораживания клеток их дважды отмывали в растворе Хенкса, осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 500 g. Клетки культивировали в CO₂ инкубаторе MCO-19M производства Sanyo (Япония) во флаконах емкостью 10 мл в среде состава Eagle MEM/DMEM, дополнительно содержащей 1 % глутамина, смесь 1 % стрептомицина и 1 % пенициллина с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (все компоненты производства ПанЭко, Россия) при температуре 37 °C в присутствии 5 % CO₂ в газовой фазе до получения монослоя. После этого удаляли питательную среду, переводили клетки в суспензию с помощью 0,25 % раствора трипсин-ЭДТА, осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 500 g, ресуспензировали в питательной среде и перемещали на 96-луночные планшеты из расчета 10⁴ клеток в 100 мкл на лунку для проведения тестов.

Для определения ЦТА использовали метилтетразолиевый тест [9] в модификации [10], конкретизирующей оптимальное число высеваемых клеток и время адаптации и инкубации с учетом особенностей клеток РМЖ. Конечная концентрации тестируемых веществ в лунках составила 0,25; 1,0; 2,5; 5,0 и 10,0 мкмоль/л. Эти концентрации были ранее подобраны эмпирически при тестировании других производных азолазинов [11]. Отрицательный контроль содержал 1 % раствор ДМСО, положительный контроль — 10 % раствор ДМСО. После распыливания планшетов их инкубировали в течение 1 ч при 37 °C, затем заменяли среду на 1 % раствор метилтетразолия, инкубировали еще 2 ч для выпадения кристаллов формазана, которые растворяли в 96 % растворе ДМСО. Оптическую плотность конечных растворов в лунках измеряли на планшетном фотометре MARK (BioRad, США) при 530 нм, из которой сразу вычитали фоновую плотность при 620 нм. Рассчитывали процент жизнеспособных клеток как отношение

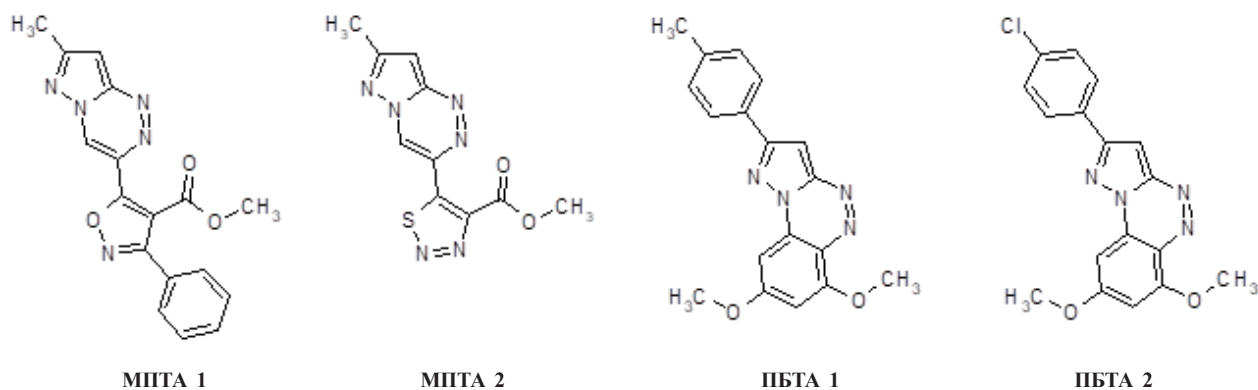


Рис. 1. Структурные формулы тестируемых производных метилпиразолотриазина и пиразодобензотриазина

оптической плотности образца и отрицательного контроля в %%. Концентрацию вещества, вызывающего 50 % гибель клеток ($IC_{50}T$, мкмоль/л) рассчитывали, используя программное обеспечение OriginLab Corporation (США).

По современным представлениям, цитостатический механизм, заключающийся в сдерживании пролиферации опухолевых клеток, является клинически более эффективным, так как не вызывает усиления вторичного опухолевого роста за счет заселения освободившегося пространства и расселения клеток по организму. Поэтому препарат должен обладать не только ЦТА, но и цитостатическим потенциалом [12]. Для определения ЦСА использовали аналогичный протокол, но для первоначального выращивания высевали в 96-луночные планшеты по 5000 клеток в 100 мкл питательной среды эмпирически подобранное время тестирования составило 72 ч. ЦСА определяли как отношение оптической плотности в лунках с тестируемыми соединениями и лунках с отрицательным контролем, рассчитывали концентрацию вещества, вызывающего 50 % торможение пролиферации клеток ($IC_{50}S$, мкмоль/л). Подобный вариант использования метилтетразолиевого теста достаточно распространен при фенотипическом скрининге потенциальных противоопухолевых веществ [13].

Статистический анализ. Для анализа использовался пакет программ Statistica 12.0 (Dell, США). После исключения нормального распределения в тесте Шапиро — Уилка данные были представлены в виде медианы и квартильного интервала ($Me [Q1 \div Q3]$). Внутригрупповой сравнительный анализ проводили по критерию Краскела — Уоллиса, сравнение между группами — по критерию Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Цитотоксическая активность исследуемых веществ. Сравнение ЦТА и ЦСА четырех новых производных пиразолотриазина на клеточных

культурах трех различных молекулярно-генетических типов РМЖ показало, что, несмотря на сходную структуру и физико-химические свойства, эти соединения проявляют неодинаковую активность в отношении опухолевых клеток.

В отношении опухолевых клеток МСF-7 МПТА 1 демонстрировал умеренный цитотоксический эффект при концентрациях 5,0 и 10,0 мкмоль/л, сопоставимый с препаратом сравнения темозоломидом. МПТА 2 и ПБТА 4 обладали меньшей ЦТА, у ПБТА 1 она практически отсутствовала (табл. 1).

Для клеток линии MDA-MB-231 снижение процента жизнеспособных клеток при воздействии тестируемых соединений во всех случаях превышало эффект препарата сравнения. При в целом близких величинах показателя максимальной ЦТА была зафиксирована для ПБТА 1 и достигалась при концентрации соединения 10,0 мкмоль/л.

В культуре опухолевых клеток BT-474 введение МПТА 1 и МПТА 2 сопровождалось снижением процента жизнеспособных клеток в 2,5 раза, что превышало аналогичный эффект темозоломида в среднем в 1,39 раза. Соединения ПБТА 1 и ПБТА 2 демонстрировали меньшую ЦТА по сравнению с МПТА 1 и МПТА 2 и сопоставимую с препаратом сравнения. Все описанные эффекты были достигнуты при концентрациях пиразолотриазин 10,0 мкмоль/л.

МПТА 1 в умеренной степени вызвал снижение жизнеспособности неопухолевых клеток линии MCF-10a на всем диапазоне концентраций, минимальный процент жизнеспособных клеток наблюдался при концентрациях 5,0 и 10,0 мкмоль/л. МПТА 2, ПБТА 1, ПБТА 2 и препарат сравнения имели более низкую ЦТА, минимальная жизнеспособность клеток линии MCF-10a при их введении колебалась в узком диапазоне от 67 до 76 %. В этом случае максимальные эффекты достигались при использовании концентраций, равных 5,0 мкмоль/л (МПТА 2 и ПБТА 1) или 10,0 мкмоль/л (МПТА 1, ПБТА 2, темозоломид).

Таблица 1. Процент жизнеспособных клеток ($Me [Q1 \div Q3]$) после введения в культуральную среду максимально токсической дозы тестируемых соединений (10,0 мкмоль/л)

Соединение	Клеточная линия			
	MCF-7	MDA-MB-231	BT-474	MCF-10a
Метилпиразолотриазин 1	47 [42 ÷ 53] #	52 [45 ÷ 57] \$	39 [35 ÷ 42] *#	59 [52 ÷ 65]
Метилпиразолотриазин 2	61 [55 ÷ 67] *	44 [39 ÷ 48] *#	40 [35 ÷ 44] *#	67 [60 ÷ 75]
Пиразолобензотриазин 1	88 [79 ÷ 97] *\$	40 [35 ÷ 42] *#	56 [50 ÷ 63] #\$	76 [70 ÷ 85] \$
Пиразолобензотриазин 2	70 [63 ÷ 79] *\$	45 [40 ÷ 51] *#	50 [43 ÷ 56] #\$	72 [65 ÷ 80]
Темозоломид	41 [36 ÷ 45] #	61 [55 ÷ 68]	55 [48 ÷ 61] #	69 [62 ÷ 75]

В этой и следующей таблице: * — статистически значимые различия со значениями при воздействии темозоломида, # — различия между значениями в культурах опухолевых и неопухолевых клеток, \$ — различия между максимально активной и остальными производными в одной культуре.

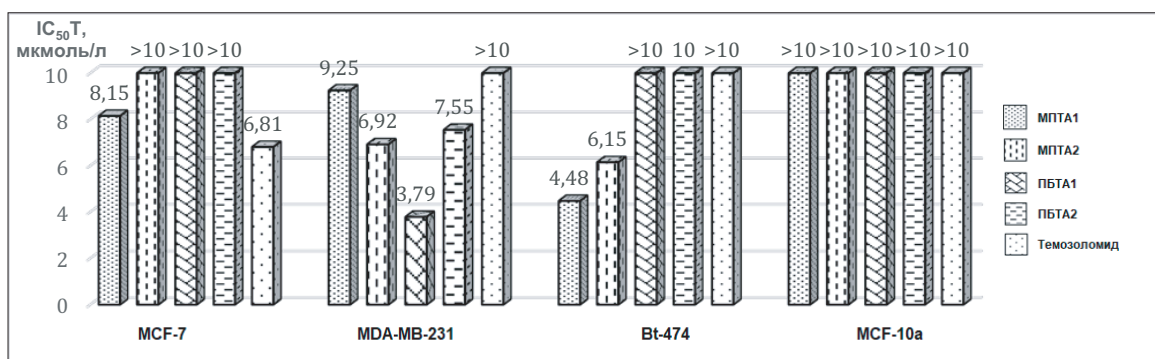


Рис. 2. Концентрация, вызывающая 50 %-ную гибель клеток ($IC_{50}T$, мкмоль/л) после введения в культуральную среду тестируемых соединений

Таблица 2. Жизнеспособность клеток (Me [Q1÷Q3], %, по отношению к отрицательному контролю) после введения в культуральную среду максимально токсической дозы тестируемых соединений (10,0 мкмоль/л)

Показатель	Клеточная линия			
	MCF-7	MDA-MB-231	BT-474	MCF-10a
Метилпиразолотриазин 1	43 [38 ÷ 47] *#	42 [37 ÷ 48] *#	40 [34 ÷ 45] *#	71 [63 ÷ 78]
Метилпиразолотриазин 2	38 [34 ÷ 43] *#	36 [33 ÷ 41] *#	35 [33 ÷ 39] *#	67 [60 ÷ 75]
Пиразолобензотриазин 1	42 [38 ÷ 47] *#	55 [49 ÷ 62] *#	46 [41 ÷ 52] *#	75 [67 ÷ 84]
Пиразолобензотриазин 2	46 [41 ÷ 52] *#	44 [40 ÷ 49] *#	41 [35 ÷ 47] *#	69 [61 ÷ 77]
Темозоломид	55 [48 ÷ 60] #	54 [48 ÷ 60] *	46 [39 ÷ 51] *#	69 [62 ÷ 77]

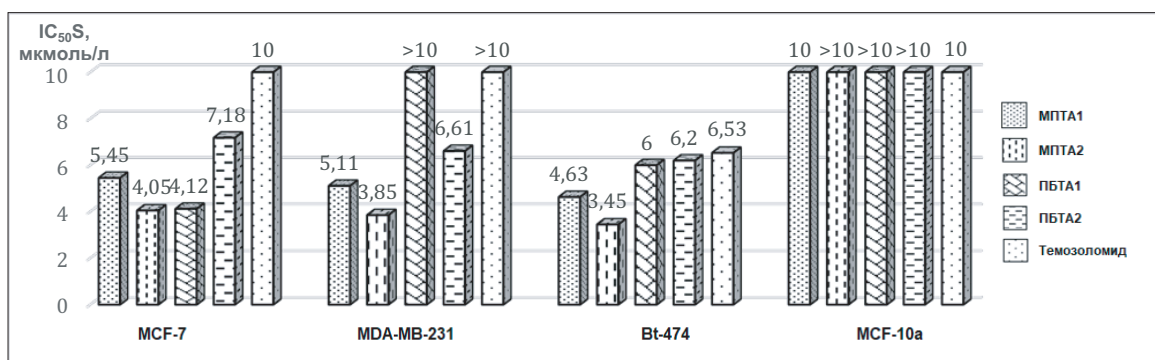


Рис. 3. Концентрация вещества, вызывающего 50 %-ное торможение роста клеток ($IC_{50}S$, мкмоль/л)

Расчет концентрации вещества, вызывающей 50 % гибель клеток ($IC_{50}T$) для линии MCF-7, показал, что только для МПТА 1 и темозоломида она менее 10 мкмоль/л. В остальных случаях расчетная $IC_{50}T$ не была достигнута, поскольку превышала максимальную концентрацию тестируемых соединений, что свидетельствует в этих случаях о меньшей ЦТА (рис. 2).

В отношении опухолевых клеток линии MDA-MB-231 по результатам расчета $IC_{50}T$ максимальным эффектом обладал ПБТА 1, несколько меньшим эффектом — МПТА 2 и ПБТА 2, минимальным — МПТА 1 и препарат сравнения Темозоломид.

Для клеток тройного негативного РМЖ BT-474 самая низкая $IC_{50}T$ была показана для МПТА 1, несколько меньшей активностью обладал МПТА 2; остальные соединения, включая

темозоломид, продемонстрировали величины показателя выше 10,0 мкмоль/л, что свидетельствовало о сравнительно меньшей ЦТА в отношении клеток данной линии.

В отношении неопухолевых эпителиальных клеток линии MCF 10a все исследованные соединения показали меньшую цитотоксичность, их $IC_{50}T$ лежала за пределами диапазона измерения 10,0 мкмоль/л.

Цитостатическая активность исследуемых веществ. Процент жизнеспособных клеток после введения темозоломида в опухолевых культурах варьировал в пределах от 46 до 55 % при концентрации 10,0 мкмоль/л и был несколько выше в культуре MCF-10a (табл. 2).

В культуре клеток MCF-7 минимальная жизнеспособность при добавлении тестируемых соединений препаратов достигалась при кон-

центрации 10 мкмоль/л и оказывалась ниже, чем при использовании препарата сравнения, в 1,20–1,45 раза, различия ЦСА между исследованными азолотриазинами практически отсутствовали.

В отношении клеток линии MDA-MB-231 препараты проявили сходную ЦСА, максимальная величина которой достигалась при концентрации соединений 10 мкмоль/л. При введении МПТА 1, МПТА 2 и ПБТА 2 цитостатический эффект превышал аналогичный у препарата сравнения в 1,23–1,50 раза, для ПБТА 1 его величина была сходной с таковой у темозоломида.

Клетки линии BT-474 продемонстрировали примерно ту же чувствительность к тестируемому производному метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина. ЦСА после добавления в среду МПТА 1, МПТА 2 и ПБТА 2 оказывалась в 1,12–1,31 раза выше, чем у препарата сравнения, после добавления ПБТА 1 — сопоставимой с его эффектом.

При добавлении тестируемых соединений к культуре неопухлевых клеток MCF 10a ЦСА регистрировалась как близкая (МПТА 2 и ПБТА 2) или несколько ниже, чем у темозоломида (МПТА 1 и ПБТА 1).

Концентрация, вызывающая 50 %-ное торможение роста клеток (IC_{50}) при использовании препарата сравнения, оказалась меньше 10,0 мкмоль только в культуре линии BT-474, в остальных случаях она была равна этой величине или превышала ее (рис. 3).

Расчет IC_{50} тестируемых соединений в культурах линии MCF-7 показал, что у МПТА 1, МПТА 2 и ПБТА 1 она варьирует в пределах от 4,05 до 5,45 мкмоль/л, несколько ниже — у ПБТА 2, хотя и в этом случае ниже, чем у темозоломида.

В отношении опухолевых клеток линии MDA-MB-231 только МПТА 1 и МПТА 2 проявляли достаточно высокую ЦСА. Для ПБТА 2 она была ниже, а в двух остальных случаях расчетная IC_{50} не была достигнута, поскольку превышала максимальную концентрацию тестируемых соединений.

Для клеток BT-474 самая низкая IC_{50} была показана для МПТА 2, несколько большие величины показаны для МПТА 1 и ПБТА 1, остальные соединения, включая темозоломид, продемонстрировали величины показателя выше 6 мкмоль/л, что соответствует еще меньшей ЦСА.

Все исследованные производные метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина продемонстрировали относительно низкую ЦСА в отношении неопухлевых эпителиальных клеток линии MCF-10a, их IC_{50} лежала за пре-

делами диапазона измерения 10,0 мкмоль/л. Выявленные эффекты производных метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина в отношении нетрансформированных эпителиальных клеток молочной железы человека являются для нас важными, так как позволяют предполагать невысокую интенсивность воздействия соединений на эпителий окружающих опухоль тканей и относительно низкий уровень побочных реакций.

Как видно из представленных результатов, в отношении клеток линии MCF-7 все тестируемые соединения проявили ЦСА, превышающую таковую у темозоломида, но в культурах MDA-MB-231 и BT-474 подобной активностью обладали только МПТА 1 и МПТА 2.

Обсуждение

Важно, что для одного и того же сочетания «клеточная линия — тестируемый пиразолотриазин» значения ЦСА практически во всех случаях были выше значений ЦТА. Эти данные сопоставимы с аналогичными различиями, показанными для изученных нами ранее новых производных имидазотетразина [11], а также экспериментальными значениями, полученными *in vitro* при изучении других алкилирующих соединений [14, 15] и подтверждают важную роль цитостатического механизма в реализации фармакологических эффектов этих соединений. Тот факт, что значения ЦСА для ряда производных были значительно выше, чем для темозоломида, является лишним подтверждением необходимости замены его на новые, более эффективные пиразолотриазины.

Соотношение ЦТА и ЦСА является крайне важным для итоговой эффективности противоопухолевого препарата. Цитотоксический механизм позволяет ликвидировать опухолевые клетки и уменьшить объем первичной опухоли, метастатических очагов и свести к минимуму количество циркулирующих опухолевых клеток. Но освободившееся пространство занимают клетки, резистентные к данному механизму и наблюдается рецидив опухоли. Полихимиотерапия, а желательно — один препарат, должен сочетать в себе два механизма противоопухолевого действия: сильное цитотоксическое и не меньшее по выраженности цитостатическое воздействие на клетки [16, 17]. Именно это мы наблюдали при тестировании новых производных метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина.

Известными причинами, вызывающими различия в противоопухолевых эффектах гомологичных молекул, являются, во-первых, особенности их распределения в организме и в клетки-мише-

ни, во-вторых, способность проникать в них и проявлять основной фармакологический эффект [18]. Последний механизм и может быть протестирован в экспериментах *in vitro*.

В исследованных соединениях МПТА 1 и МПТА 2 различались наличием у первого производного фенильной группы и изоксалильного кольца в составе основного заместителя, тогда как у МПТА 2 имелось кольцо тиадиазолила, а фенильная группа отсутствовала. ПБТА 1 и ПБТА 2 имели в своей основе 6,8-Диметокси-[5,1-с][1,2,4]бензо[е]триазин и различались наличием метилбензола и хлорбензола в качестве заместителей (рис. 1).

По-видимому, различия в структуре основного пиразолотриазина и явились причиной более высокой активности МПТА 1 и МПТА 2 по сравнению с ПБТА 1 и ПБТА 2, а более высокая их активность в отношении разных клеточных линий (MCF-7 и MDA-MB-231 для ПТА 1 и BT-474 — для ПТА 2) может объясняться различиями в структуре заместителя. Часть различий в чувствительности исследованных клеточных линий к производным пиразолотриазина, по-видимому, связана с различной экспрессией на их мембранах трех ключевых маркеров: рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2. Выяснение конкретных механизмов этих эффектов, безусловно, требует отдельного дальнейшего исследования на молекулярно-генетическом уровне.

Перспективы дальнейших исследований видятся, во-первых, в дальнейшем доклиническом исследовании соединения-лидера, а также в расширении исследований клеточных линий другого гистогенеза и локализации.

По результатам тестирования цитотоксичности и цитостатических свойств *in vitro* на трех культурах клеток РМЖ человека и культуре неопухолевых клеток MCF-10a четырех новых производных бензолоазотриазина против препарата сравнения Темозоломида показано, что все вещества обладают ЦТА и ЦСА и могут быть расположены в следующем порядке по возрастанию активности: метилпиразолотриазин 2, пиразолобензотриазин 1 < темозоломид < пиразолобензотриазин 2 < метилпиразолотриазин 1. Последнее производное, (3-(3'-Фенил-4'-метоксикарбонил-изоксазолил)-7-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин), таким образом, является лидером среди протестированных новых соединений и рекомендуется для дальнейших доклинических испытаний. В качестве отдельного момента необходимо отметить высокую чувствительность клеток линии тройного негативного РМЖ Bt-474 к метилпиразолотриазину 2 (3-(4'-Метоксикарбонил-тиадиазолил)-7-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазину).

Заключение

1. Соединение МПТА 1 проявило цитотоксическое действие в отношении клеток линии MCF-7 (IC_{50} 8,15 мкмоль/л), соединение ПБТА 1 — в отношении линии MDA-MB-231 (IC_{50} 3,79 мкмоль/л), соединения МПТА 1 и МПТА 2 — в отношении BT474 (IC_{50} 4,48 и 6,15 мкмоль/л соответственно).

2. Соединения МПТА 1, МПТА 2 и ПБТА3 демонстрируют цитостатическое действие в отношении клеток линии MCF-7 (IC_{50} 4,12–5,45 мкмоль/л), соединения МПТА 1 и МПТА 2 — в отношении линии культуры клеток MDA-MB-231 (IC_{50} 3,85 и 5,11 мкмоль/л), все исследованные производные метилпиразолотриазина и пиразолобензотриазина — в отношении клеток BT474 (IC_{50} 3,45–6,20 мкмоль/л).

3. По совокупности ЦТА и ЦСА наиболее перспективным для дальнейшего изучения является соединение МПТА 1 — 3-(3'-Фенил-4'-метоксикарбонил-изоксазолил)-7-метилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин.

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. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, протокол № 2021/049 от 27.05.2021.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of Volgograd State Medical University (Protocol No. 2021/049, dated May 27, 2021).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

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 confirm that their contributions comply with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria.

All authors have read and approved the final version of the manuscript prior to its submission and agree to be accountable for all aspects of the work, implying proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Giaquinto A., Sung H., Newman L., et al. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(6): 477-495.-DOI: 10.3322/caac.21863.
3. Zhukova L.G., Andreeva I.I., Zavalishina L.E., et al. Breast cancer. *Modern Oncology.* 2021; 23(1): 5-40.-DOI: 10.2644/218151434.2021.1.200823.
4. Cao J., Zhang M., Wang B., et al. Chemoresistance and metastasis in breast cancer molecular mechanisms and novel clinical strategies. *Front Oncol.* 2021; 11: 658552.-DOI: 10.3389/fonc.2021.658552.
5. Mehmood S., Faheem M., Ismail H., et al. Breast cancer resistance likelihood and personalized treatment through integrated multiomics. *Front Mol Biosci.* 2022; 9: 783494.-DOI: 10.3389/fmolb.2022.783494.
6. Delahousse J., Molina L., Paci A. Cyclophosphamide and analogues; a matter of dose and schedule for dual anticancer activities. *Cancer Lett.* 2024; 598: 217119.-DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217119.
7. Garza-Morales R., Gonzalez-Ramos R., Chiba A., et al. Temozolomide enhances triple-negative breast cancer virotherapy in vitro. *Cancers (Basel).* 2018; 10(5): 144.-DOI: 10.3390/cancers10050144.
8. Horishny V., Mandzyuk L., Lytvyn R., et al. Synthesis and biological activity of pyrazolo[1,5-c][1,3]benzoxazines containing a thiazolidin-4-one fragment. *Russ J Org Chem.* 2020; 56(4): 588-595.-DOI: 10.1134/S1070428020040053.
9. Stockert J.C., Horobin R.W., Colombo L.L., et al. Tetrazolium salts and formazan products in cell biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochemica.* 2018; 120(3): 159-167.-DOI: 10.1016/j.acthis.2018.02.005.
10. Яковлев Д.С., Султанова К.Т., Золотова Е.А., et al. Оптимизация МТТ-теста для определения цитотоксичности новых химических соединений на клеточной линии MCF-7. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2020; (1): 58-61.-DOI: 10.24412/1995-7225-2020-1-58-61. [Yakovlev D. S., Sultanova K. T., Zolotova E. A., et al. Optimization of MTT assay for evaluation of cytotoxicity of new chemical compounds on MCF-7 cell line. *Volgograd Sci Med J.* 2020; (1): 56-61.-DOI: 10.24412/1995-7225-2020-1-58-61 (In Rus)].
11. Al-Humairi A.H., Sitnikova S.E., Novochadov V.V. Cytotoxic and cytostatic activity of five new imidazotetrazine derivatives on breast cancer cell cultures MDAMB231, BT474, and MCF-7. *Res Results Pharmacol.* 2024; 10(3): 33-42.-DOI: 10.18413/rpharmacology.10.479.
12. Roy M., Fowler A.M., Ulaner G.A., et al. Molecular classification of breast cancer. *PET Clinics.* 2023; 18(4): 441-458.-DOI: 10.1016/j.cpet.2023.04.002.
13. Ghasemi M., Turnbull T., Sebastian S., Kempson I. The MTT assay: utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(23): 12827.-DOI: 10.3390/ijms222312827.
14. Ayyagari V.N., Hsieh Th.J., Diaz-Sylvester P.L., et al. Evaluation of the cytotoxicity of the Bithionol – Cisplatin combination in a panel of human ovarian cancer cell lines. *BMC Cancer.* 2019; 17: 49.-DOI: 10.1186/s12885-016-3034-2.
15. Косьянова А.А., Брюховецкий И.С. Клофазимин и цеlexоксид усиливают противоопухолевое действие темозоломида на модели глиобластомы in vitro. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2023; (4): 39-47.-DOI: 10.35177/1994-5191-2023-4-7. [Kosianova A.A., Bryukhovetskiy I.S. The effect of drugs with proven WNT-inhibiting properties on the antitumor activity of temozolomide *Far Eastern Med J.* 2023; (4): 39-47.-DOI: 10.35177/1994-5191-2023-4-7 (In Rus)].
16. Grasselly C., Denis M., Bourguignon A., et al. The antitumor activity of combinations of cytotoxic chemotherapy and immune checkpoint inhibitors is model-dependent. *Front Immunol.* 2018; 9: 2100.-DOI: 10.3389/fimmu.2018.02100.
17. Anttila J.V., Shubin M., Cairns J., et al. (2019) Contrasting the impact of cytotoxic and cytostatic drug therapies on tumour progression. *PLoS Comput Biol.* 2019; 15(11): 1007493.-DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007493.
18. Hussein M.M.A., Abdelfattah-Hassan A., Eldoumani H., et al. Evaluation of anti-cancer effects of carnosine and melittin-loaded niosomes in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1258387.-DOI: 10.3389/fphar.2023.1258387.

Поступила в редакцию / Received / 23.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication 18.12.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Ахмед Хамид Хумаири / Al-Humairi Ahmed Hamid / ORCID ID: 0000-0001-7545-8567; SPINcode: 8688-3027.
Валерий Валерьевич Новочадов / Valeriy V. Novochadov / ORCID ID: 0000-0001-6317-7418; SPINcode: 2712-7366.

Надежда Викторовна Чердынцева / Nadezda V. Cherdyntseva / ORCID ID: 0000-0003-1526-9013; SPINcode: 5344-0990.

Владимир Васильевич Удут / Vladimir V. Udut / ORCID ID: 0000-0002-3829-7132; SPINcode: 8645-9815.





© А.А. Бессонов¹, В.С. Васильев², А.А. Мефодовский¹, Е.П. Вычегжанина³

**Применение липоболуса на основе тромбоцитарного геля
в реконструктивно-пластической хирургии при раке молочной железы:
литературный обзор и кейс-репорт**

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Акционерное общество «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва, Российская Федерация

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

© Aleksandr A. Bessonov¹, Vyacheslav S. Vasilyev², Aleksandr A. Mefodovskiy¹,
Elena P. Vychezhnina³

**The Use of a Platelet Gel-Based Lipobolus in Reconstructive Surgery
for Breast Cancer: A Literature Review and Case Report**

¹Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation

²Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, the Russian Federation

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

Введение. Липофилинг является эффективным методом коррекции дефектов после лечения рака молочной железы (РМЖ), однако его широкое применение ограничено вариабельной резорбцией жировой ткани (30–70 %) и вопросами онкологической безопасности, связанными с биологической активностью стволовых клеток жира.

Цель. Оценка клинической эффективности и жизнеспособности «липоболуса» — модифицированного жирового трансплантата, обогащенного аутологичным тромбоцитарным гелем, для восполнения объемов и коррекции деформаций у пациенток после радикального лечения РМЖ.

Материалы и методы. Проведен литературный обзор и пилотное клиническое исследование серии случаев (n = 5). Пациенткам в стадии ремиссии (более пяти лет) выполнялась имплантация липоболуса объемом 50 мл. Технология включала смешивание липоаспирата с плазмой, обогащенной тромбоцитами (PRP), и хлоридом кальция для формирования плотной гелеобразной структуры. Оценка результатов проводилась методом УЗИ и клинического наблюдения в течение 3 мес.

Результаты. Во всех случаях зафиксировано сохранение жизнеспособности трансплантата и достижение удовлетворительного эстетического результата. В одном случае потребовалась однократная аспирация серомы. Признаков резорбции или специфических осложнений (масляных кист, некроза) за период наблюдения не выявлено.

Выводы. Применение липоболуса на основе тромбоцитарного геля является перспективным методом, позволяющим одномоментно восстанавливать значительные объемы тканей с высокой прогнозируемостью результата. Для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности инициировано проспективное исследование MINIPIG.

Ключевые слова: рак молочной железы; реконструктивная хирургия; липофилинг; липоболус; тромбоцитарный гель; PRP; PRF; регенеративная медицина

Для цитирования: Бессонов А.А., Васильев В.С., Мефодовский А.А., Вычегжанина Е.П. Применение ли-

Introduction. Lipofilling is an effective method for correcting defects after breast cancer (BC) treatment. However, its widespread use is limited by variable fat resorption rates (30–70 %) and oncological safety issues related to the biological activity of adipose stem cells.

Aim. To evaluate the clinical efficacy and viability of “lipobolus” — a modified fat graft enriched with autologous platelet gel — for volume restoration and deformity correction in patients after radical BC treatment.

Materials and Methods. A literature review and a pilot case series (n = 5) were conducted. Patients in remission (≥ 5 years) underwent implantation of a 50 mL lipobolus. The technique involved combining lipoaspirate with platelet-rich plasma (PRP) and calcium chloride to produce a dense, gel-like construct. Outcomes were assessed using ultrasound and clinical observation over a 3-month follow-up period.

Results. Graft viability was maintained in all cases, with satisfactory aesthetic outcomes achieved. One patient required a single seroma aspiration. No signs of fat resorption or specific complications (e.g., oil cysts, necrosis) were observed during the follow-up period.

Conclusion. The platelet gel-based lipobolus represents a promising technique for the single-stage restoration of significant soft tissue volumes with highly predictable results. A prospective study (MINIPIG) has been initiated to confirm long-term safety and efficacy.

Keywords: breast cancer; reconstructive surgery; lipofilling; lipobolus; platelet gel; PRP; PRF; regenerative medicine

For Citation: Aleksandr A. Bessonov, Vyacheslav S. Vasilyev, Aleksandr A. Mefodovskiy, Elena P. Vychezhnina. The

поболуса на основе тромбоцитарного геля в реконструктивно-пластической хирургии при раке молочной железы: литературный обзор и кейс-репорт. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 719-728.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2656

use of a platelet gel-based lipobolus in reconstructive surgery for breast cancer: A literature review and case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 719-728.-DOI: doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2656

✉ Контакты: Вычегжанина Елена Павловна, helenvych@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин во всем мире, ежегодно регистрируются более 2 млн новых случаев [1]. Благодаря достижениям в области ранней диагностики и мультидисциплинарных подходов к лечению, показатели пятилетней выживаемости значительно улучшились и в развитых странах превышают 90 % для ранних стадий заболевания [2]. Это сместило фокус медицинского сообщества с излечения заболевания на сохранение качества жизни пациенток, включая психосоциальное благополучие, функциональный статус и удовлетворенность собственным телом [3].

Хирургическое лечение РМЖ, включая органосохраняющие операции (ОСО) и мастэктомию, нередко сопровождается деформацией молочной железы, асимметрией, контурными дефектами, что может приводить к снижению самооценки и психологическому дистрессу [4]. В связи с этим реконструктивная хирургия молочной железы играет ключевую роль в комплексной реабилитации.

Липофилинг, или пересадка собственной жировой ткани, давно входит в арсенал основных средств современной пластической и реконструктивной хирургии. Липофилинг характеризуется меньшей инвазивностью по сравнению с реконструкцией лоскутами, возможностью коррекции контурных дефектов, улучшением качества тканей после лучевой терапии, и обеспечивает естественный внешний вид, благодаря использованию собственной жировой ткани пациентки [5].

Несмотря на преимущества, применение липофилинга в онкологическом контексте длительное время сопровождалось обоснованной научной дискуссией о его безопасности. Основные опасения были связаны с биологической активностью стволовых клеток жировой ткани (adipose-derived stem cells, ASCs), содержащихся в трансплантате. ASCs обладают способностью секретировать широкий спектр факторов роста и цитокинов, участвующих в ангиогенезе, регенерации тканей и модуляции воспалительного ответа. Теоретически это может способствовать стимуляции остаточных опухолевых клеток и повышать риск рецидива или метастазирования [7].

Экспериментальные данные *in vitro* и отдельные сообщения о рецидивах после липофилинга вызвали длительные дискуссии о его онкологической безопасности. В ответ на эти опасения были проведены многочисленные клинические исследования, включая ретроспективные, многоцентровые, а также систематические обзоры и метаанализы, направленные на оценку онкологических рисков липофилинга. В исследовании Sun и соавт. совместная подкожная инъекция ASCs и клеток РМЖ человека иммунодефицитным мышам приводила к значительному замедлению роста опухоли по сравнению с контрольной группой, где вводились только раковые клетки [10].

Основным фактором, ограничивающим широкое применение липофилинга и предсказуемость результатов, остается высокая и вариабельная степень резорбции пересаженной жировой ткани. По данным различных исследований, потеря объема трансплантата может варьировать в широких пределах от 30 до 70 %, в зависимости от техники забора и обработки жира, анатомической зоны реципиента, объема и концентрации трансплантата, а также индивидуальных особенностей пациента [13, 15]. Это приводит к необходимости проведения повторных корректирующих процедур, что увеличивает общую стоимость лечения, удлиняет период реабилитации и повышает кумулятивный риск осложнений [15].

Наиболее частыми осложнениями липофилинга являются жировой некроз и образование масляных кист [5]. Жировой некроз возникает вследствие ишемии и гибели части трансплантированных адипоцитов, которые не получили адекватной васкуляризации [5–7].

В поисках так называемых *pro-survival*-стратегий, направленных на улучшение приживаемости жирового трансплантата, была предложена концепция обогащения липографтов биологически активными компонентами, в частности аутологичными тромбоцитарными концентратами (АТК). К АТК относятся обогащенная тромбоцитами плазма (platelet-rich plasma, PRP), обогащенный тромбоцитами фибрин (platelet-rich fibrin, PRF), тромбоцитарный гель и их производные. Эти продукты, получаемые путем центрифугирования собственной крови пациента, представляют собой концентрированный источник тромбоцитов, которые при активации

высвобождают большое количество аутологичных факторов роста, стимулирующих хемотаксис и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток, способствующих синтезу внеклеточного матрикса и, что критически важно для выживания, жирового трансплантата, индуцирующих неоангиогенез [16–18].

PRP относится к концентратам первого поколения и получается путем центрифугирования крови с антикоагулянтом [17]. После активации тромбином или хлоридом кальция происходит быстрое высвобождение факторов роста [16]. Основным ограничением PRP является кратковременность действия: большая часть биоактивных молекул выделяется в течение первого часа после активации [17].

PRF представляет собой концентрат второго поколения. В отличие от PRP, он формируется без антикоагулянтов и образует фибриновую матрицу, обеспечивающую постепенное высвобождение факторов роста и более физиологичное действие [23, 24].

Тромбоцитарный гель является активированной формой PRP, сочетающей свойства концентрации факторов роста и механической стабильности [16]. Одним из немногочисленных исследований применения PRP-обогащенного липофилинга после органосохраняющего лечения РМЖ является работа Shaaban, Anwar и Ramadan [22]. Авторы оценивали как эстетические результаты (объем, контур, симметрия), так и онкологическую безопасность процедуры. При среднем периоде наблюдения, превышающем три года, не было зарегистрировано случаев локорегионарного рецидива. Авторы отметили значительное улучшение эстетических результатов и высокую удовлетворенность пациенток [22].

С целью преодоления резорбции жирового трансплантата ранее была предложена методика липоболуса при препекторальной кожесберегающей реконструкции молочной железы, когда жировой трансплантат инъекционно вводился в заранее созданную хирургом полость. При этом происходило пристеночное приживание жировой ткани, а центральная часть болуса оставалась в виде тканевого детрита [25].

Ограничением данного подхода является отсутствие трехмерной структуры и текучесть биоматериала, которая не позволяет зафиксировать его в определенном месте. Кроме того, отсутствие матрикса, объединяющего фрагменты жировой ткани воедино, не способствует эффективному приживлению и интеграции биоматериала.

Нами был предложен композитный липоболус — это трехмерная гелеобразная структура из фрагментов жировой ткани, заключенных в фибриновый сгусток с заданными размерами.

Этот биоматериал нового поколения и стал предметом настоящего пилотного исследования.

Материалы и методы

На основании приведенного анализа литературных данных в условиях онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 ГБУЗ ЛОКБ в рамках процедур реконструктивно-пластической хирургии у пациенток с РМЖ в период с ноября 2025 по март 2026 гг. была внедрена процедура коррекции эстетических дефектов с помощью аутологичной жировой ткани путем имплантации, так называемого, липоболуса на основе тромбоцитарного геля после радикального лечения и дистанционной лучевой терапии. Настоящая работа имеет характер пилотного исследования, направленного на первичную оценку жизнеспособности трансплантата и целесообразности дальнейшего изучения метода.

В исследование включено пять пациенток. Критериями включения в исследование были: радикально пролеченный локализованный или местнораспространенный РМЖ в анамнезе, отсутствие признаков рецидивирования и прогрессирования по данным клинического осмотра и инструментальных исследований, эстетическая неудовлетворенность видом молочной железы (наличие видимых деформаций контура молочной железы, атрофичные послеоперационные рубцы, локальное истончение кожи над эндопротезом), наличие достаточного объема жировой ткани в донорской зоне. В исследование последовательно включались пациентки, соответствующие указанным критериям. Всем пациенткам выполнена имплантация аутологичного липоболуса с целью коррекции постоперационных дефектов. Оценивались жизнеспособность трансплантата, частота осложнений и клинический эффект вмешательства.

Оперативное вмешательство состояло из трех этапов: получение жировой ткани из донорской зоны методом ручной липосакции, подготовка реципиентного ложа в области эстетического дефекта, формирование и имплантация липоболуса.

Первый этап включал инфильтрацию подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки раствором 0,9 % NaCl с добавлением 0,1 %-ного раствора эпинефрина с помощью канюли. После чего выполнялся равномерный массаж передней брюшной стенки в течение 10 мин для распределения раствора по всей донорской зоне и получения локальной вазоконстрикции для профилактики кровотечения в послеоперационном периоде. Следующим этапом с помощью шприца 50 мл, канюли для забора жировой ткани выполнялась

ручная липосакция. После полного заполнения шприц фиксировался в вертикальном положении для пассивного расслоения водной и жировой фракций. Процедура повторялась до получения необходимого объема жировой ткани, в среднем около 200 мл липоаспирата.

После подготовки реципиентного ложа водная фракция сливалась, а полученный очищенный жир объединялся в одной емкости и ручным способом очищался от фиброзных включений с целью получения однородной гомогенной массы при минимальной травматизации адипоцитов.

Параллельно выполнялось получение плазмы, обогащенной тромбоцитами, путем центрифугирования 60 мл венозной крови в пробирках с цитратом натрия при 1800 об/мин в течение 8 мин. После очищения в жировую фракцию добавлялась свежеприготовленная плазма, обогащенная тромбоцитами, и раствор хлорида кальция в соотношении 8:2:1 соответственно. Раствор медленными покачиваниями емкости перемешивался и загустевал до формирования плотной гелеобразной структуры (см. рис. 1).



Рис. 1. Липоболус на основе фибринового геля после активации тромбоцитов перед имплантацией в зону дефекта для возмещения объема. Липоболус имеет стабильную форму и способен формировать проекцию

Fig. 1. A platelet gel-based lipobolus prior to implantation into the defect site for volume restoration. The lipobolus maintains a stable shape and is capable of providing adequate projection

Результаты

В условиях ООХМЛ № 2 методика применялась у пациенток с длительным периодом ремиссии (более пяти лет) после завершения радикального лечения РМЖ на момент включе-

ния. Далее представлены клинические случаи, представляющие часть серии из пяти опытов применения липоболуса в реконструкции (см. табл. 1). Во всех случаях объем имплантированного липоболуса составил 50 мл, а лучевая терапия на реципиентную область после операции не проводилась.

Клинический случай № 1. Пациентка, 45 лет, с диагнозом рак правой молочной железы cT3N1M0/ypT0N0; pCR НАПХТ по схеме AC № 4 с 19.03.2018 по 21.05.2018. НАМХТ препаратом Паклитаксел № 12 с 11.06.2018 по 26.08.2018. Частичный ответ от 02.09.2018. Онкопластическая резекция правой молочной железы с регионарной лимфаденэктомией, симметризирующая мастопексия слева от 16.09.2018. КДЛТ СОД 50 Гр. АГТ препаратом Анастрозол с 10.2018 по 10.2023. Ремиссия. В 2026 г. обратилась в ГБУЗ ЛОКБ с жалобами на неудовлетворенность внешним обликом груди после завершеного лечения, наличие рубцовой деформации и нарушение контура правой молочной железы в области границы нижних квадрантов, наличие широкого атрофического рубца левой молочной железы после проведенной в 2018 г. операции симметризирующей пексии и нарушения заживления шва в послеоперационном периоде (рис. 2, 3).

С целью коррекции дефекта выполнена имплантация аутологичного липоболуса в пространство между кожей и тканью молочной железы. На седьмые сутки от имплантации болуса при УЗ-исследовании было зафиксировано скопление жидкости вокруг имплантированного болуса. Однократно была произведена аспирация 15 мл лизированного жира под контролем УЗИ.

Послеоперационный период протекал плавно, пациентка была выписана из стационара ООХМЛ № 2 на седьмые сутки. При динамическом наблюдении через 3 мес. был зафиксирован удовлетворительный эстетический результат при отсутствии накопления жидкости и без дальнейшей резорбции липоболуса. (см. рис. 4, 5).

Пациентка № 2. Пациентка 49 лет с диагнозом рак правой молочной железы cT3N1M0/ypT2N1(3/10). НАПХТ по схеме AC № 4 с 19.07.2016 по 21.09.2016. НАМХТ препаратом Паклитаксел № 12 с 11.10.2016 по 26.12.2016. Частичный ответ от 09.01.2017. Подкожная мастэктомия с одномоментной алломаммопластикой справа, симметризирующая мастопексия слева от 16.02.2017. КДЛТ СОД 50 Гр. АГТ препаратом Тамоксифен с 03.2017 по 03.2025. Ремиссия. Обратилась в 2026 г. с жалобами на неудовлетворенность внешним обликом груди после завершеного лечения, нарушение контура и истончение кожи правой молочной железы, замещенной эндопротезом, в области верхнеаружного квадранта, сформировавшийся после комплексного лечения.

Таблица 1. Характеристика пациентов, которым была проведена реконструкция молочной железы с использованием липоболуса

№ пациента	Возраст на момент включения в исследование	Стадия (cTNM/ypTNM)	ИГХ подтип опухоли	Предшествующее лечение	Тип операции	Показание к липоболусу	Зона имплантации	Исход	Срок наблюдения
1	45	cT3N1M0 / ypT0N0 (pCR)	ТНRMЖ	НАПХТ по схеме AC № 4 + НАМХТ препаратом Паклитаксел № 12	Онкопластическая резекция + мастопексия	Атрофичный рубец	Граница нижних квадрантов	Сохранен объем и жизнеспособность	3 мес.
2	49	cT3N1M0 / ypT2N1	Люминальный B, HER2-негативный	НАПХТ по схеме AC №4+НАМХТ препаратом Паклитаксел №12	Подкожная мастэктомия с одномоментной алломаммопластикой	Капсулярная кон-трактура в области верхне-наружного квадранта	Верхне-наружный квадрант	Сохранен объем и жизнеспособность	3 мес.
3	50	cT4bN1M0 / ypT0N0 (pCR)	ТНRMЖ	НАПХТ по схеме AC № 4 + НАМХТ препаратом Паклитаксел № 12	Радикальная мастэктомия	Дефицит тканей перед реконструкцией	Верхне-наружный квадрант	Сохранен объем и жизнеспособность	3 мес.
4	48	cT3N1M0/ypT1cN0	ТНRMЖ	НАПХТ по схеме AC № 4 + НАМХТ препаратом Паклитаксел № 12	Онкопластическая резекция+симметризирующая мастопексия	Неровность контура молочной железы в области резекции	Верхне-внутренний квадрант	Сохранен объем и жизнеспособность	2 мес.
5	51	cT2N2M0/ypT0N0 (pCR)	Нелюминальный HER2-положительный	НАПХТ по схеме TCHP № 6	Онкопластическая резекция + симметризирующая мастопексия	Неровность контура молочной железы в области резекции	Граница верхних квадрантов	Сохранен объем и жизнеспособность	3 мес.

ТНRMЖ — трижды негативный рак молочной железы, НАПХТ — неoadъювантная полихимиотерапия, НАМХТ — неoadъювантная монокимиотерапия.

Table 1. Patient characteristics and outcomes of breast reconstruction using the lipobolus technique

Patient No.	Age at Inclusion (years)	Stage (cTNM / ypTNM)	IHC Tumor Subtype	Neoadjuvant Treatment	Type of Surgery	Indication for Lipobolus	Implantation Zone	Outcome	Observation period
1	45	cT3N1M0 / ypT0N0 (pCR)	TNBC	NACT AC × 4 + Paclitaxel × 12	Oncoplastic resection + mastopexy	Atrophic scar	Lower quadrant junction	Volume and viability preserved	3 months
2	49	cT3N1M0 / ypT2N1	Luminal B, HER2-	NACT AC × 4 + Paclitaxel × 12	Nipple-sparing mastectomy + immediate implant reconstruction	Capsular contraction (upper outer quadrant)	Upper outer quadrant	Volume and viability preserved	3 months
3	50	cT4bN1M0 / ypT0N0 (pCR)	TNBC	NACT AC × 4 + Paclitaxel × 12	Radical mastectomy	Tissue deficit prior to reconstruction	Upper outer quadrant	Volume and viability preserved	3 months
4	48	cT3N1M0/ypT1cN0	TNBC	NACT AC × 4 + Paclitaxel × 12	Oncoplastic resection + symmetrizing mastopexy	Contour irregularity at resection site	Upper inner quadrant	Volume and viability preserved	2 months
5	51	cT2N2M0/ypT0N0 (pCR)	HER2+ (non-luminal)	NACT TCHP × 6	Oncoplastic resection + symmetrizing mastopexy	Contour irregularity at resection site	Upper quadrant junction	Volume and viability preserved	3 months

IHC, immunohistochemical; TNBC, triple-negative breast cancer; pCR, pathologic complete response; AC, doxorubicin + cyclophosphamide; TCHP, docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab.

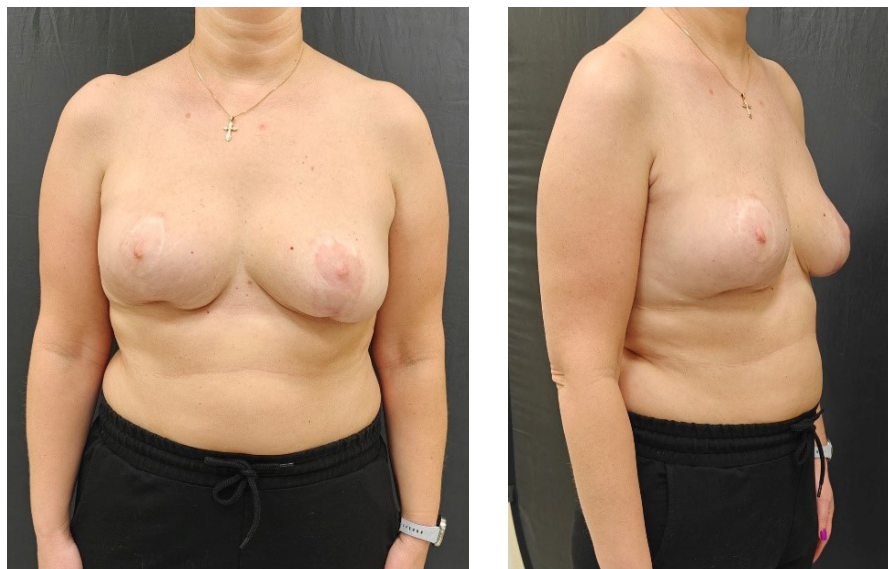


Рис. 2, 3. Пациентка № 1 на момент обращения в ГБУЗ ЛОКБ. Эстетический дефект правой молочной железы: нарушение контура в области границы наружных квадрантов, рубцовые деформации. Широкий атрофический рубец т.н. «вертикального компонента», образовавшийся в результате вторичного заживления

Fig. 2, 3. Patient 1 at the time of presentation to the Leningrad Regional Clinical Hospital. Aesthetic defect of the right breast: contour irregularity at the junction of the outer quadrants and scar deformities. A wide atrophic scar at the site of the vertical component, resulting from secondary wound healing



Рис. 4, 5. Эстетический результат спустя 3 мес. после имплантации липоболуса на основе фибринового геля и повторной пексии контралатеральной молочной железы

Fig. 4, 5. Aesthetic outcome 3 months after implantation of a fibrin gel-based lipobolus and repeat mastopexy of the contralateral breast

Выполнена отсроченная реконструкция левой молочной железы с использованием эндопротеза (замещение импланта на имплант), капсулорафия, имплантация липоболуса в область между кожей и капсулой импланта в зоне сформировавшейся деформации.

При динамическом наблюдении через 3 мес. отмечено сохранение жизнеспособности трансплантата и его исходного объема, а также внешнего облика правой молочной железы.

Пациентка № 3. Пациентка 50 лет с диагнозом рак левой молочной железы cT4bN1M0 / урT0N0 (pCR). НАПХТ по схеме AC № 4 с

05.03.2017 по 14.05.2017. НАМХТ препаратом Паклитаксел № 12 с 07.06.2017 по 31.08.2017. Частичный ответ от 15.09.2017. Радикальная мастэктомия по Мадден слева от 29.09.2017. КДЛТ СОД 50 Гр. Ремиссия. Спустя шесть лет после лечения пациентка обратилась в ГБУЗ ЛОКБ с целью отсроченной реконструкции левой молочной железы с использованием эндопротеза. Однако установка экспандера в данной клинической ситуации не представлялась возможной из-за недостаточной толщины кожного футляра. Было принято решение о подготовке мягких тканей к последующему

протезированию с помощью жирового трансплантата. Выполнена отсроченная реконструкция с использованием липоболлюса. На момент наблюдения спустя 3 мес. отмечается сохранение жизнеспособности трансплантата, удовлетворительный объем замещения дефекта, улучшение состояния мягких тканей и кожи передней грудной стенки в проекции установленного липоболлюса. А также запланирована установка экспандера.

Пациентка № 4. Пациентка, 48 лет, с диагнозом рак правой молочной железы cT3N1M0/ypT1cN0. НАПХТ по схеме AC № 4 с 14.06.2018 по 21.08.2018. НАМХТ препаратом Паклитаксел № 12 с 11.09.2018 по 21.11.2018. Частичный ответ от 04.12.2018. Онкопластическая резекция правой молочной железы с регионарной лимфаденэктомией, симметризирующая мастопексия слева от 16.01.2019. КДЛТ СОД 50 Гр. АМХТ препаратом Капецитабин с 03.2019 по 09.2019. Ремиссия. Обратилась в 2026 г. с жалобами на неудовлетворенность внешним обликом груди после завершеного лечения, выраженную рубцовую деформацию и нарушение контура правой молочной железы в области верхневнутреннего квадранта в зоне резекции, сформировавшийся после комплексного лечения.

С целью коррекции дефекта выполнена имплантация аутологичного липоболлюса в пространство между кожей и тканью молочной железы. При динамическом наблюдении через 2 мес. отмечено сохранение жизнеспособности трансплантата и его исходного объема, а также внешнего облика правой молочной железы.

Пациентка № 5. Пациентка 51 года с диагнозом рак левой молочной железы cT2N2M0/ypT0N0 (pCR). НАПХТ по схеме TCHP № 6 с 12.04.2019 по 15.07.2019. Частичный ответ от 08.2019. Онкопластическая резекция левой молочной железы с регионарной лимфаденэктомией, симметризирующая мастопексия справа от 09.08.2019. КДЛТ СОД 50 Гр от 09.2019. Адьювантная ТТ препаратом Трастузумаб с 31.08.2019 по 02.09.2020. Ремиссия. Обратилась с жалобами на неровность контура левой молочной железы на границе верхних квадрантов, социальную дезадаптацию. С целью коррекции дефекта выполнена имплантация аутологичного липоболлюса в пространство между кожей и тканью молочной железы. При динамическом наблюдении через 3 мес. отмечено сохранение жизнеспособности трансплантата и его исходного объема, а также внешнего облика правой молочной железы.

Представленные клинические наблюдения отражают различные варианты применения липоболлюса в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы.

Обсуждение

Настоящая статья представляет собой литературный обзор и пилотную серию клинических наблюдений, посвященных оценке жизнеспособности аутологичного трансплантата и клинической применимости липоболлюса на основе тромбоцитарного геля при реконструкции молочной железы после радикального лечения. Результаты носят описательный характер и не предполагают статистической оценки.

Одним из ключевых вопросов является безопасность применения аутологичного жирового трансплантата у онкологических пациенток. Ранее высказывались опасения, связанные с биологической активностью стволовых клеток жировой ткани, способных секретировать факторы роста, участвующие в ангиогенезе и пролиферации клеток [8, 9]. Однако накопленные клинические данные не подтверждают увеличение риска локорегионарного рецидива или отдаленного метастазирования при использовании липофилинга [14, 15]. Так, в систематическом обзоре Krastev и соавт. не выявлено достоверного увеличения частоты онкологических событий после выполнения липофилинга [6].

В представленной серии наблюдений все пациентки находились в длительной ремиссии, более пяти лет после завершения лечения, и не имели признаков прогрессирования заболевания на момент выполнения вмешательства. Этот фактор представляется принципиально важным при отборе пациенток, поскольку вероятность наличия активного опухолевого процесса в области реконструкции в данной когорте минимальна.

Предложенная методика липоболлюса представляет собой модификацию липофилинга с добавлением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и ее активацией с использованием хлорида кальция. С одной стороны, это может вызывать дополнительные опасения, связанные с повышенной концентрацией факторов роста, однако жировой трансплантат сам по себе содержит клетки с аналогичным секреторным профилем [8, 9]. Таким образом, добавление тромбоцитарного компонента, вероятно, усиливает естественные механизмы регенерации тканей. Биологическое обоснование метода связано с высвобождением факторов роста, стимулирующих ангиогенез, пролиферацию клеток и восстановление тканей [19–22].

С технической точки зрения предложенная методика отличается от классического липофилинга и способом доставки липотрансплантата. Традиционно жировая ткань вводится малыми порциями, что обусловлено необходимостью обеспечения диффузии кислорода и последующей реваскуляризации. Имплантация в качестве

болюса единым блоком потенциально может сопровождаться риском ишемии центральных отделов и частичной резорбции. Для профилактики этих явлений используется плазма, обогащенная тромбоцитами, и хлорид кальция, обеспечивающие активацию тромбоцитов и стимуляцию неоангиогенеза [19–22]. Полученные результаты, включая отсутствие клинически значимой резорбции в раннем послеоперационном периоде, позволяют предположить достаточную жизнеспособность трансплантата, однако окончательная оценка требует более обширной группы и более длительного наблюдения.

Важным клиническим аспектом является возможность одномоментного восполнения объема дефекта. Известно, что классический липофилинг характеризуется вариабельной степенью резорбции трансплантата и нередко требует нескольких этапов для достижения удовлетворительного эстетического результата [16–18]. Формирование липоболуса позволяет создать более плотный и структурированный трансплантат, способный обеспечить необходимую проекцию реконструируемой зоны уже в рамках одного вмешательства. Полученные данные позволяют рассматривать данный подход как потенциально перспективный.

Дополнительно следует рассмотреть возможные осложнения, ассоциированные с применением аутологичного жирового трансплантата. Наиболее часто описываемыми нежелательными явлениями при липофилинге являются жировой некроз, формирование масляных кист, кальцинаты, инфекционные осложнения и асимметрия, связанная с неравномерной резорбцией трансплантата [22, 23]. Особое клиническое значение имеют масляные кисты, которые могут имитировать патологические образования при инструментальной диагностике и требовать дифференциальной диагностики с рецидивом заболевания.

В контексте предложенной методики липоболуса потенциальные риски формирования жирового некроза и масляных кист представляются особенно значимыми, учитывая имплантацию в виде единого блока. Теоретически увеличение объема трансплантата и снижение площади контакта с васкуляризованными тканями может способствовать развитию ишемии центральных отделов. В настоящем исследовании для профилактики данных осложнений использовалась плазма, обогащенная тромбоцитами, с последующей активацией, что обеспечивает стимуляцию неоангиогенеза [15, 16].

Оценка жизнеспособности болюса проводилась с использованием ультразвукового исследования в динамике, что позволило визуализировать структуру и выявлять возможные осложнения. По данным наблюдения не отме-

чено формирования масляных кист или признаков выраженного жирового некроза в раннем послеоперационном периоде. В одном случае выявлено жидкостное скопление, потребовавшее однократной аспирации.

Срок наблюдения в настоящей публикации ограничен 2–3 мес., что позволяет оценить лишь раннюю приживаемость липоболуса. Известно, что процессы резорбции жировой ткани могут продолжаться до 6–12 мес. [14, 15], в связи с чем необходим более длительный период наблюдения.

К ограничениям также следует отнести малый объем выборки и отсутствие контрольной группы, что обусловлено пилотным характером работы.

В настоящее время в отделении ООХМЛ № 2 ГБУЗ ЛОКБ инициировано проспективное исследование MINIPIG (Minimally Invasive Primary Immediate Grafting), одноцентровое, однорукавное, нерандомизированное, проспективное наблюдательное исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности одномоментного замещения дефекта липоболусом после органосохраняющих операций у пациенток с люминальным локализованным РМЖ. Выбор наблюдательного дизайна обусловлен инновационным характером процедуры и необходимостью первичного накопления данных об эффективности и безопасности перед инициацией рандомизированных контролируемых исследований. Все пациентки получают исследуемое вмешательство (липоболус на основе PRF); контрольная группа не предусмотрена.

Первичной конечной точкой является оценка объема приживившегося липоболуса (процент сохранения объема) через три мес. после завершения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), по данным УЗИ молочной железы.

Вторичными конечными точками являются динамика изменения объема липоболуса по данным УЗИ; структура и частота осложнений; удовлетворенность пациенток эстетическим результатом по шкале BREASTQ; частота локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов за период наблюдения; частота повторных корригирующих процедур липофилинга.

Учитывая пилотный характер исследования, наблюдательный дизайн и отсутствие контрольной группы, формальный расчет размера выборки на основе гипотезы о превосходстве или не меньшей эффективности не применяется. Планируемый размер выборки составляет 30 пациенток.

Заключение

Представленное пилотное исследование демонстрирует, что применение липоболуса на

основе тромбоцитарного геля является перспективным методом одномоментного восполнения объема тканей при реконструктивно-пластических вмешательствах у пациенток после радикального лечения РМЖ. Во всех пяти наблюдениях зафиксирована удовлетворительная жизнеспособность трансплантата в раннем послеоперационном периоде (2–3 мес.) при отсутствии клинически значимой резорбции и специфических осложнений (масляных кист, жирового некроза). Добавление плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), и ее активация хлоридом кальция обеспечивают формирование стабильной гелеобразной структуры, способной поддерживать заданный объем и создавать условия для неоангиогенеза. Онкологическая безопасность метода требует подтверждения в исследованиях с длительным наблюдением. С этой целью инициировано проспективное исследование MINIPIG, которое позволит стандартизовано оценить эффективность липоболуса у большего числа пациенток.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения онкологии ГБУЗ ЛОКБ за помощь в проведении клинических наблюдений.

Acknowledgments

The authors wish to thank the staff of the Oncology Department of the Leningrad Regional Clinical Hospital (GBUZ LOKB) for their assistance in conducting the clinical observations.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. От всех пациенток получено информированное добровольное согласие на участие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients prior to their participation.

Участие авторов

Бессонов А.А. — концепция исследования, написание текста, анализ данных;

Васильев В.С. — разработка методики липоболуса, научное редактирование;

Медодовский А.А. — сбор клинических данных, оформление таблиц и рисунков;

Вычегжанина Е.П. — обзор литературы, оформление библиографии.

Все авторы одобрили финальную версию статьи.

Authors' contributions

Bessonov A.A.: Study concept, manuscript writing, data analysis.

Vasilyev V.S.: Development of the lipobolus technique, scientific editing.

Mefodovskiy A.A.: Clinical data collection, preparation of tables and figures.

Vychegzhaniina E.P.: Literature review, bibliography preparation.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1194-1220.-DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
3. Groen J.W., Negenborn V.L., Twisk D.J.W.R., et al. Autologous fat grafting in onco-plastic breast reconstruction: A systematic review on oncological and radiological safety, complications, volume retention and patient/surgeon satisfaction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Jun; 69(6): 742-764 -DOI: 10.1016/j.bjps.2016.03.019 .
4. Pusic A.L., Klassen A.F., Scott A.M., et al. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124(2): 345-353.-DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181aee807.
5. Krastev T., Beederman M., Gui G. Oncological safety of autologous lipoaspirate grafting in breast cancer patients: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 142(4 Suppl): 69S-81S.-DOI: 10.1097/PRS.0000000000004908.
6. Inbal A., Lotem M., Beigelman A., Azoury S.C. Autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review. *Gland Surg.* 2022; 11(1): 202-215.-DOI: 10.21037/gS-21-516.
7. Sun J., Liang H., Lin D., et al. Oncological safety of reconstruction with autologous fat grafting in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2022 Sep; 27(9):1379-1385. 10.1007/s10147-022-02207-8.
8. Eterno V., Zambelli A., Pavesi L., et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. *Oncotarget.* 2014; 5(3): 613-633.-DOI: 10.18632/oncotarget.1359.
9. Chandler E.M., Seo B.R., Califano J.P., et al. Implanted adipose progenitor cells as physicochemical regulators of breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109(25): 9786-9791.-DOI: 10.1073/pnas.1121160109.
10. Sun B., Roh K.H., Park J.R., et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model. *Cytotherapy.* 2009; 11(3): 289-298.-DOI: 10.1080/14653240902807026.
11. Khramtsov A.I., Khramtsova G.F., Tretiakova M., et al. Wnt/beta-catenin pathway activation is enriched in basal-like breast cancers. *Am J Pathol.* 2010; 176(6): 2911-2920.-DOI: 10.2353/ajpath.2010.091125.
12. Eto H., Kato H., Suga H., et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129(5): 1081-1092.-DOI: 10.1097/PRS.0b013e31824a2b19.
13. Kato H., Mineda K., Eto H., et al. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 133(3): 303e-313e.-DOI: 10.1097/PRS.0000000000000066.

14. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., et al. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2008; 32(1): 48-55.-DOI: 10.1007/s00266-007-9019-4.
15. Khouri R.K., Rigotti G., Cardoso E., et al. Megavolume autologous fat transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 133(6): 1369-1377.-DOI: 10.1097/prs.0000000000000179.
16. Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001; 10(4): 225-228.-DOI: 10.1097/00008505-200110000-00002.
17. Dhurat R., Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014; 7(4): 189-197.-DOI: 10.4103/0974-2077.150734.
18. Anitua E., Andia I., Ardanza B., et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing. *Thromb Haemost.* 2004; 91(1): 4-15.-DOI: 10.1160/TH03-07-0440.
19. Sasaki G.H. Platelet-rich plasma (PRP) improves fat grafting outcomes. *Eplasty.* 2014; 14: e23.
20. Zhang Y., Xia L., Zhu B., et al. Does platelet-rich fibrin improve fat graft outcomes? *Plast Reconstr Surg.* 2022; 149(3): 519e-527e.-DOI: 10.1097/PRS.00000000000008829.
21. Shaaban A., Anwar M., Ramadan R. The role of platelet rich plasma enriched fat graft. *Breast Dis.* 2024; 43(1): 111-118.-DOI: 10.3233/bd-230057.
22. Costantini M., Belli P., Lombardi R., et al. Characterization of solid breast masses. *J Ultrasound Med.* 2013; 25(5): 649-659.-DOI: 10.1007/s11547-007-0189-6.
23. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): e56-60.-DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.011.
24. Dohan D.M., Choukroun J., Diss A., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): e37-44.-DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008.
25. Казанцев И.Б., Мантурова Н.Е., Васильев В.С., Грищенко М.Ю. Препекторальная реконструкция молочной железы после радикальной кожносохраняющей мастэктомии методом болюсного введения аутологичного жира. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2006; 101(3): e37-44.-DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008. [Kazantsev I.B., Manturova N.E., Vasilyev V.S., Grishchenko M.Yu. Prepectoral breast reconstruction after total skin-sparing mastectomy using bolus injection of autologous fat. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2006; 101(3): e37-44.-DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 13.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Алексеевич Бессонов / Aleksandr A. Bessonov / ORCID ID: 0009-0007-5150-0581; SPIN: 3553-4670; AuthorID: 972268.

Вячеслав Сергеевич Васильев / Vyacheslav S. Vasilyev / ORCID ID: 0009-0006-8645-3108; SPIN: 2241-3680; AuthorID: 248040.

Александр Александрович Мефодовский / Aleksandr A. Mefodovskiy / ORCID ID: 0009-0003-4793-1670; SPIN: 9419-4637; AuthorID: 382889.

Елена Павловна Вычегжанина / Elena P. Vychezhzhaniina / ORCID ID: 0009-0003-3406-802X; SPIN: 6150-9268; AuthorID: 1346035.





© В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотько¹, Т.Ю. Семиглазова¹,
Е.В. Артамонова^{2,3,4}, С.Г. Багрова², Е.М. Бит-Сава^{5,6}, А.А. Божок⁶, Л.В. Болотина⁷,
Л.Ю. Владимирова⁸, В.А. Горбунова², И.А. Демидова⁹, Н.В. Деньгина¹⁰, Л.Г. Жукова¹¹,
Е.Н. Имянитов^{1,6}, И.В. Колядина^{12,13}, И.А. Королева¹⁴, А.Г. Кудайбергенова¹, А.Г. Манихас^{15,16},
С.Н. Новиков¹, Р.В. Орлова^{17,18}, Р.М. Палтубеков^{1,19}, А.А. Пароконная², А.В. Петровский^{2,20},
С.М. Портной²¹, А.Э. Протасова²², Г.А. Раскин^{17,23}, В.В. Родионов¹³, В.В. Семиглазов^{1,16},
К.К. Смагулова²⁴, Д.Л. Стряковский⁹, Э.Э. Топузов^{18,25}, О.П. Трофимова^{2,12}, М.А. Фролова²,
О.С. Ходорович²⁶, М.В. Черных², Ю.С. Шатова⁸

II Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025»*

Потрясения последних лет нас закалили, научили находить выход из самых сложных ситуаций.

Но самое главное, в такие годы в разы возрастает ценность образования, актуальной медицинской информации, взаимодействия специалистов. Эта та основа, которая поможет нам достичь целей, обозначенных в национальном проекте «Здравоохранение» и программе

«Борьба с онкологическими заболеваниями».

А.М. Беляев, 2026

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

¹⁰Государственное учреждение здравоохранения «Областной клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ульяновск, Российская Федерация

¹¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

¹²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁴Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Российская Федерация

¹⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

- ¹⁶Федеральное 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
- ¹⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁸Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²⁰Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ²¹Общество с ограниченной ответственностью «Меланома Юнит», Москва, Российская Федерация
- ²²Общество с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²³Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²⁴АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Казахстан
- ²⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vladimir F. Semiglazov¹, Petr V. Krivorotko¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Elena V. Artamonova^{2,3,4}, Svetlana G. Bagrova², Elena M. Bit-Sava^{5,6}, Alla A. Bozhok⁶, Larisa V. Bolotina⁷, Liubov Yu. Vladimirova⁸, Vera A. Gorbunova², Irina A. Demidova⁹, Natalia V. Dengina¹⁰, Liudmila G. Zhukova¹¹, Evgeny N. Imyanitov^{1,6}, Irina V. Kolyadina^{12,13}, Irina A. Koroleva¹⁴, Asel G. Kudaibergenova¹, Alexey G. Manikhas^{15,16}, Sergey N. Novikov¹, Rashida V. Orlova^{17,18}, Ruslan M. Paltuev^{1,19}, Anastasia A. Parokonnaya², Alexander V. Petrovsky^{2,20}, Sergey M. Portnoj²¹, Anna E. Protasova²², Grigory A. Raskin^{17,23}, Valerii V. Rodionov¹³, Vladislav V. Semiglazov^{1,16}, Kaldyguł K. Smagulova²⁴, Daniil L. Stroyakovskiy⁹, Eldar E. Topuzov^{18,25}, Oxana P. Trofimova^{2,12}, Mona A. Frolova², Olga S. Khodorovich²⁶, Marina V. Chernykh², Iuliana S. Shatova⁸

2nd St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2025”**

The challenges of recent years have strengthened our resolve, teaching us to find solutions even in the most difficult circumstances. Above all, these times have underscored how vital education, access to current medical information, and inter-specialty collaboration have become. These elements form the essential bedrock for reaching the targets set by the national ‘Healthcare’ and ‘Fight against Cancer’ initiatives.

Belyaev A.M., 2026

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

⁴Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, the Russian Federation

⁵N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, the Russian Federation

⁶St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁷P.A. Herzen Moscow State Research Institute — a branch of FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁸National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

⁹Moscow City Oncology Hospital № 62, Moscow, the Russian Federation

¹⁰Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, the Russian Federation

¹¹The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, the Russian Federation

¹²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

¹³National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, the Russian Federation

¹⁴Medical University Reaviz, Samara, the Russian Federation

** The article contains an online application that contains additional materials.

- ¹⁵A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation
¹⁶Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation
¹⁷St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation
¹⁸St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation
¹⁹Public Organization Russian Society of Oncomammologists, St. Petersburg, the Russian Federation
²⁰Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation
²¹Melanoma Unit, Moscow, the Russian Federation
²²The Scandinavia AVA-PETER Clinic, St. Petersburg, the Russian Federation
²³Dr. Sergey Berezin Medical Institute (MIBS), St. Petersburg, the Russian Federation
²⁴Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan
²⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation
²⁶Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, the Russian Federation

В данной публикации представлены результаты II Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025», который продолжает традицию углубленного обсуждения актуальных и спорных вопросов, возникающих в клинической практике. Под председательством члена-корреспондента РАН, профессора Владимира Федоровича Семиглазова в консенсусе приняли участие ведущие эксперты в области диагностики, хирургии, лучевой терапии и системного лечения рака молочной железы. Эксперты обсудили и проголосовали по 59 ключевым вопросам, касающимся как ранних стадий заболевания, так и метастатического рака молочной железы. Результаты консенсуса обеспечат необходимую основу для дальнейшего совершенствования клинической практики и разработки рекомендаций, направленных на улучшение лечения и качества жизни пациентов с данным заболеванием. Проведение III Санкт-Петербургского Международного консенсуса по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2026» запланировано на 4 июля 2026 г.

Ключевые слова: Консенсус «Белые ночи»; ранний рак молочной железы; метастатический рак молочной железы; диагностика; хирургическое лечение; лучевая терапия; системная терапия

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Артамонова Е.В., Багрова С.Г., Бит-Сава Е.М., Божок А.А., Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В., Жукова Л.Г., Имянитов Е.Н., Колядина И.В., Королева И.А., Кудайбергенова А.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н., Орлова Р.В., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Портной С.М., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Родионов В.В., Семиглазов В.В., Смагулова К.К., Строяковский Д.Л., Топузов Э.Э., Трофимова О.П., Фролова М.А., Ходорович О.С., Черных М.В., Шатова Ю.С. II Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025». *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 729-752.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2609

This article presents the results of the 2nd St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, “White Nights 2025.” This initiative continues the tradition of in-depth discussion on current and controversial issues in clinical practice. Under the chairmanship of Professor Vladimir Fedorovich Semiglazov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, the consensus convened leading experts in breast cancer diagnostics, surgery, radiation therapy, and systemic treatment. The panel discussed and voted on 59 key questions encompassing both early-stage and metastatic disease. The outcomes of this consensus provide a necessary framework for refining clinical practice and developing future recommendations aimed at improving patient treatment and quality of life. The 3rd St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, “White Nights 2026,” is scheduled for July 4, 2026.

Keywords: “White Nights” Consensus; early breast cancer; metastatic breast cancer; diagnosis; surgical treatment; radiation therapy; systemic therapy

For Citation: Vladimir F. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Tatiana Yu. Semiglazova, Elena V. Artamonova, Svetlana G. Bagrova, Elena M. Bit-Sava, Alla A. Bozhok, Larisa V. Bolotina, Liubov Yu. Vladimirova, Vera A. Gorbunova, Irina A. Demidova, Natalia V. Dengina, Liudmila G. Zhukova, Evgeny N. Imyanitov, Irina V. Kolyadina, Irina A. Koroleva, Asel G. Kudaibergenova, Alexey G. Manikhas, Sergey N. Novikov, Rashida V. Orlova, Ruslan M. Paltuev, Anastasia A. Parokonnaya, Alexander V. Petrovsky, Sergey M. Portnoj, Anna E. Protasova, Grigory A. Raskin, Valerii V. Rodionov, Vladislav V. Semiglazov, Kaldyul K. Smagulova, Daniil L. Stroyakovskiy, Eldar E. Topuzov, Oxana P. Trofimova, Mona A. Frolova, Olga S. Khodorovich, Marina V. Chernykh-Iuliana S. Shatova. 2nd St. Petersburg international consensus on the diagnosis and treatment of breast cancer “White Nights 2025”. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 729-752.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2609

✉ Контакты: Семиглазова Татьяна Юрьевна, tsemiglazova@mail.ru

Введение

В 2004 г. по инициативе коллектива, возглавляемого членом-корреспондентом РАН, профессором Владимиром Федоровичем Семиглазовым, была организована первая Международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». Со временем мероприятие переросло в Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», где обсуждаются не только проблемы

онкоматологии, но и другие ключевые вопросы клинической и фундаментальной онкологии. Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи» стал неотъемлемой частью форума с 2024 г.; его задачей является анализ сложных клинических ситуаций и выработка согласованных решений, чтобы значительно улучшить результаты лечения онкологических пациентов и повысить качество медицинской помощи.

Методология

II Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025» проводился в прямом эфире 5 июля 2025 г. в рамках одноименного международного форума [4] при очном участии большинства (32 членов) экспертной панели и дистанционно (четыре участника).

Председатель консенсуса — заведующий научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Владимир Федорович Семиглазов — идейный организатор и автор концепции отечественного консенсуса. Модераторами на голосовании по раннему РМЖ выступили: заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, ведущий научный сотрудник научного отделения опухолей

молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Петр Владимирович Криворотко и заместитель директора по научной и образовательной деятельности, руководитель отдела онкомамологии, заведующий отделением опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор РАН Александр Валерьевич Петровский. Модераторами на голосовании по метастатическому РМЖ выступили: заведующий научным отделом — ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор Татьяна Юрьевна Семиглазова и заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» по онкологии, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН Людмила Григорьевна Жукова.

Таблица. Члены экспертной панели II Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025»

Председатель: Семиглазов Владимир Федорович	
Модераторы: Криворотко Петр Владимирович, Петровский Александр Валерьевич, Семиглазова Татьяна Юрьевна, Жукова Людмила Григорьевна	
Члены экспертной панели:	
Артамонова Елена Владимировна Багрова Светлана Геннадьевна Бит-Сава Елена Михайловна Божок Алла Александровна Болотина Лариса Владимировна Владимирова Любовь Юрьевна Горбунова Вера Андреевна Демидова Ирина Анатольевна Деньгина Наталья Владимировна Имянитов Евгений Наумович Колядина Ирина Владимировна Королева Ирина Альбертовна Кудайбергенова Асель Галимовна Манихас Алексей Георгиевич Новиков Сергей Николаевич Орлова Рашида Вахидовна	Палтуев Руслан Маликович Пароконная Анастасия Анатольевна Портной Сергей Михайлович Протасова Анна Эдуардовна Раскин Григорий Александрович Родионов Валерий Витальевич Семиглазов Владислав Владимирович Смагулова Калдыгуль Кабаковна Строяковский Даниил Львович Топузов Эльдар Эскендерович Трофимова Оксана Петровна Фролова Мона Александровна Ходорович Ольга Сергеевна Черных Марина Васильевна Шатова Юлиана Сергеевна

Table. Members of the expert panel for the 2nd St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, “White Nights 2025”

Chairman: Semiglazov Vladimir Fedorovich	
Moderators: Krivorotko Petr Vladimirovich, Petrovsky Alexander Valerievich, Semiglazova Tatiana Yuryevna, Zhukova Ludmila Grigorievna	
Expert panel members:	
Artamonova Elena Vladimirovna Bagrova Svetlana Gennadiyevna Bit-Sava Elena Mikhailovna Bozhok Alla Alexandrovna Bolotina Larisa Vladimirovna Vladimirova Lubov Yuryevna Gorbunova Vera Andreevna Demidova Irina Anatolyevna Dengina Natalia Vladimirovna Imyanitov Evgeny Naumovich Kolyadina Irina Vladimirovna Koroleva Irina Albertovna Kudaibergenova Asel Galimovna Manikhas Alexey Georgievich Novikov Sergey Nikolaevich Orlova Rashida Vakhidovna	Paltuev Ruslan Malikovich Parokonnaia Anastasiia Anatolyevna Portnoj Sergey Mikhailovich Protasova Anna Eduardovna Raskin Grigory Alexandrovich Rodionov Valerii Vitalievich Semiglazov Vladislav Vladimirovich Smagulova Kaldygul Kabakovna Stroyakovskiy Daniil Lvovich Topuzov Eldar Eskenderovich Trofimova Oxana Petrovna Frolova Mona Alexandrovna Khodorovich Olga Sergeevna Chernykh Marina Vasilievna Shatova Yuliana Sergeevna



Рис. Участники экспертной панели II Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025»

Fig. Members of the expert panel at the 2nd St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, "White Nights 2025"

В консенсусе приняли участие 36 ведущих экспертов России и ближнего зарубежья в области диагностики и лечения РМЖ (табл., рис.).

Перед консенсусом были подготовлены предварительные 60 вопросов с вариантами ответов, разделенные на блоки раннего и метастатического РМЖ, которые были разосланы всем 36 членам консенсуса по электронной почте для комментариев. Окончательные варианты были вынесены на голосование во время консенсусной сессии. По 59 из 60 вопросов эксперты голосовали во время прямого эфира. В случае потенциального конфликта интересов или невозможности ответить корректно (например, из-за отсутствия опыта в определенной области), было рекомендовано не голосовать по конкретному вопросу.

Данный консенсус по сложным или спорным клиническим задачам, решение которых основано как на современных клинических исследованиях, так и на мнениях экспертов, считался достигнутым, если набирал 50 % и более голосов экспертов.

1. Ранний рак молочной железы

1.1. Общие вопросы

Положение № 1 (приложение, вопрос № 1)
Консенсус достигнут

Для маркировки аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ) перед операцией рекомендуется

применять микроисточники с радиоизотопом I-125. «3А» — 52 %.

В исследовании AXSANA, целью которого являлось изучение частоты выявления таргетных ЛУ посредством применения различных методов предварительной маркировки, было показано, что использование предоперационных маркеров с контролируемой навигацией помогает улучшить хирургическое стадирование регионарных ЛУ ($p < 0,001$) и планирование адъювантной терапии [1].

Положение № 2 (приложение, вопрос № 2)
Консенсус достигнут

Оптимальный край резекции при выполнении органосохраняющей операции для пациентов с трижды негативным биологическим подтипом РМЖ после неoadъювантной системной терапии с частичным клиническим ответом — это отсутствие краски на инвазивной опухоли. «3А» — 93 %.

Для инвазивного РМЖ (всех биологических подтипов) достаточно наличия чистого края, при котором на опухолевых клетках нет чернил, используемых патологом для маркировки края резекции. Более широкие края (например, 2 мм, 5 мм, 1 см) не снижают частоту локальных рецидивов; данный стандарт применим независимо от биологического подтипа и ответа на неoadъювантную терапию [2]. Достижение более широких краев не снижает частоту локальных

рецидивов, но может ухудшить косметический результат. Рекомендация не распространяется на протоковую карциному *in situ* (DCIS), где требуется край не менее 2 мм [3].

Положение № 3 (приложение, вопрос № 3)

Консенсус достигнут

Половина экспертов проголосовали за выполнение срочного интраоперационного гистологического исследования краев резекции во время органосохраняющей операции, направленной на минимизацию количества повторных операций и улучшение непосредственных результатов лечения [3, 4].

Современная онкологическая хирургия движется в сторону селективного использования оценки краев резекции у пациентов с высоким риском позитивных краев, определяемых по комплексу предоперационных критериев. Часть экспертов (41 %) отказались от рутинного выполнения исследования краев резекции во время хирургического вмешательства, так как это ведет к неоправданному и экономически необоснованному увеличению объема операции и не сказывается на результатах выживаемости [5, 6]. По данным отечественных исследований, частота выявления позитивных краев резекции (R1) при органосохраняющих операциях по поводу РМЖ составляет от 4,3 до 4,9 %. Учитывая низкую диагностическую точность интраоперационного исследования замороженных срезов по сравнению с плановой гистологией, а также то, что в мировой практике рутинный интраоперационный контроль не является стандартом, почти десятая часть экспертов (9 %) воздержались от категоричного ответа. Данная позиция отражает современный персонализированный подход: интраоперационная оценка краев нужна в ситуациях повышенного риска, там, где вероятность позитивного края действительно высока [7–9].

Положение № 4 (приложение, вопрос № 4)

Консенсус достигнут

Выполнение интраоперационного гистологического исследования сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) показано при органосохраняющих операциях у первичных больных категории cN0. «ЗА» — 53 %.

Выполнение интраоперационного гистологического исследования СЛУ у первичных больных (с)N0 при органосохраняющих операциях подтверждается международными рекомендациями, направленными на минимизацию объема хирургических вмешательств и индивидуализацию объема операции [10–12].

Тем не менее, 47 % экспертов, проголосовавших «ПРОТИВ» выполнения интраопераци-

онного гистологического исследования СЛУ у больных категории cN0, обращают внимание на несовершенство технологии интраоперационной диагностики: при чувствительности метода 79–89 % и частоте ложноотрицательных результатов от 5,5 до 43 % полагаться на него как на единственный инструмент контроля рискованно [13]. Данный аргумент приобретает особую актуальность в свете данных исследования INSEMA и рекомендаций ASCO 2025: у строго отобранной категории пациентов с ранним РМЖ без клинических признаков поражения ЛУ можно безопасно отказаться не только от срочного интраоперационного исследования аксиллярных ЛУ, но и от биопсии СЛУ в принципе [14, 15]. Резонно задать вопрос: зачем внедрять ресурсоемкое и неидеальное по точности интраоперационное исследование СЛУ, если современная доказательная база позволяет в отдельных случаях вообще не выполнять хирургическое вмешательство в аксиллярной области?

Положение № 5 (приложение, вопрос № 5)

Консенсус достигнут

Необходима многоцветная маркировка всех шести краев резекции. «ЗА» — 71 %.

Согласно международным хирургическим стандартам, необходимо маркировать все края резецированного сектора молочной железы для точной топографической ориентации материала патологоанатомом [16]. Маркировка всех краев (как минимум, шести: верхнего, нижнего, медиального, латерального, поверхностного (переднего), глубокого (заднего), позволяет патологоанатому идентифицировать и указать в заключении, какой именно край является позитивным. Это является обязательным условием для выполнения адекватной повторной резекции, так как хирург будет целенаправленно иссекать конкретный сегмент ложа опухоли [17, 18]. Выбирая многоцветную маркировку краев резекции, эксперты демонстрируют приоритет точности окончательного патоморфологического заключения над сиюминутным удобством интраоперационной диагностики.

Существует фундаментальное методическое противоречие: интраоперационное исследование (замороженные срезы) требует немедленной гистологической обработки ткани (замораживания, микротомии, окрашивания), что делает невозможным ее последующую точную ориентацию и маркировку красками. Многоцветная маркировка выполняется на свежем необработанном препарате и предназначена исключительно для плановой гистологии (парафиновые блоки), обеспечивая топографическую привязку краев. Попытка провести тотальное интраоперационное исследование может компрометировать качество

последующей плановой диагностики: мы либо получаем быстрый, но менее точный ответ, либо сохраняем ткань для идеальной ориентации, но ждем результата дольше.

Именно поэтому позиция части экспертов выглядит последовательной: «ПРОТИВ» рутинного интраоперационного контроля (41 % в положении № 3) — потому как метод несовершенен, ресурсозатратен и не всегда необходим при низком популяционном риске R1.

«ЗА» тотальную многоцветную маркировку (71 % в вопросе № 5) — это «золотой стандарт» ориентации препарата, который гарантирует качество окончательного диагноза независимо от того, проводилось ли интраоперационное исследование. Маркировка краев — это база, которая работает всегда; интраоперационная диагностика — опциональный инструмент для отдельных сложных случаев.

Положение № 6 (приложение, вопрос № 6)

Консенсус достигнут

Не рекомендуется облучение зон регионарного лимфооттока у пациентов с поражением подмышечных ЛУ (с)N1 (подтвержденных цитологически) после проведения неoadъювантной системной терапии и достижения статуса (yp)N0 и органосохраняющей операции. «ЗА» — 52 %.

В исследовании 2025 г. NSABP B-51 (n=1556) у больных раком молочной железы с N+, у которых достигнута полная их регрессия (ypN0) после неoadъювантной химиотерапии, отказ от проведения лучевой терапии (ЛТ) на ЛУ аксиллярной области не привел к увеличению частоты локорегиональных и отдаленных метастазов, о чем свидетельствуют показатели пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ) (88,3 % с лучевой терапией против 88,5 % без ЛТ), пятилетней выживаемости без локорегионального рецидива (98,9 против 98,4 %) и пятилетней ОВ (93,6 против 94,0 % соответственно) [19].

1.2. Люминальный ранний рак молочной железы

Положение № 7 (приложение, вопрос № 7)

Консенсус достигнут

Пациентка с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T2N1M0 (трепанобиопат: инвазивная карцинома молочной железы без дополнительных условий (БДУ) (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 2), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 45 %). Для оценки распространенности опухолевого процесса рекомендовано выполнить: рентгенографию (или КТ) грудной клетки, УЗИ (или КТ) брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфию. «ЗА» — 81 %.

Рутинное использование ПЭТ/КТ не рекомендуется для диагностики раннего РМЖ [21, 46].

Положение № 8 (приложение, вопрос № 8)

Консенсус достигнут

Пациентка, 47 лет, с диагнозом: рак правой молочной железы (с)T1N0M0 РМЖ (трепанобиопат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 2), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 50 %; (4 + 2) = 6 баллов, HER2 0, Ki-67 35 %). При выполнении органосохраняющей операции с биопсией СЛУ (БСЛУ) по плановому послеоперационному исследованию получен ответ: метастазы рака молочной железы в двух из четырех СЛУ. Аксиллярную лимфодиссекцию (АЛД) выполнять не рекомендуется (64 %).

Представленная клиническая ситуация попадает под критерии исследования ACOSOG Z0011, результаты которого и последующих метаанализов показали, что у таких пациенток отказ от АЛД не ухудшает ОВ и БРВ [12]. Текущие руководства (NCCN, ASCO, St. Gallen Consensus) также не рекомендуют выполнять АЛД у пациенток, соответствующих критериям ACOSOG Z0011, что позволяет значительно снизить риск послеоперационных осложнений (лимфедему, парестезии и др.) без ущерба для онкологического исхода [21].

Положение № 9 (приложение, вопрос № 9)

Консенсус достигнут

Пациентка, 45 лет, в пременопаузе установлен диагноз: рак левой молочной железы (р)T1N2M0. По данным послеоперационного патоморфологического исследования: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 1), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 50 %; (4 + 2) = 6 баллов, HER2 1+, Ki-67 10 %, макromетастазы в четырех аксиллярных ЛУ без экстранодального распространения. Рекомендуемый режим адъювантной системной терапии: назначение адъювантной химиотерапии (АХТ) с последующей эндокринотерапией для пациенток в пременопаузе с люминальным А раком молочной железы G2 и макromетастазами в четырех аксиллярных ЛУ. «ЗА» — 90 %.

Согласно современным рекомендациям, наличие четырех и более пораженных ЛУ и пременопаузальный статус определяют высокий риск рецидива заболевания независимо от уровня пролиферации и морфологических характеристик [4].

Положение № 10 (приложение, вопрос № 10)

Консенсус не достигнут

Пациентка, 56 лет, с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T2N1M0. На первом эта-

пе выполнена радикальная мастэктомия. По данным послеоперационного патоморфологического исследования: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G1 (2 + 1 + 1), (p)T2N2, ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, HER2 1 +, Ki-67 8 %. Мутация BRCA 1 не обнаружена. Пациентке назначены в адъювантном режиме: химиотерапия, ЛТ и гормонотерапия (ГТ) ингибиторами ароматазы (ИА). *Консенсус не был достигнут, так как проведение обеих схем адъювантной полихимиотерапии AC и DC является обоснованным.*

Согласно имеющимся данным, AC против DC у пациентов РМЖ в данной клинической ситуации при поражении четырех и более ЛУ достоверно увеличивает четырехлетнюю инвазивную БРВ на 5,8 % [47]. Однако режим DC (доцетаксел + циклофосфамид) может рассматриваться у пациентов с противопоказаниями к антрациклиновым антибиотикам или выраженными сопутствующими заболеваниями из-за меньшей кардиотоксичности; при этом с несколько меньшей эффективностью. Выбор конкретной тактики лечения должен учитывать токсичность, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента.

Положение № 11 (приложение, вопрос № 11)
Консенсус достигнут

Пациентка, 45 лет, в пременопаузе уставлен диагноз: рак левой молочной железы (p)T1N2M0. По данным послеоперационного патоморфологического исследования: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 1), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 50 %; (4 + 2) = 6 баллов, HER2 1 +, Ki-67 10 %, макрометастазы в четырех аксиллярных ЛУ без экстранодального распространения. *Рекомендуется проведение четырех циклов по схеме AC/EC каждые три недели с переходом на препараты таксанового ряда. «3А» — 53 %.*

Последовательное добавление таксанов к антрациклин-содержащей схеме улучшает показатели выживаемости у пациенток с пораженными ЛУ (исследования CALGB 9344, NSABP B-28) [22, 23]. Для дальнейшего повышения эффективности у пациентов высокого риска (p)N2) следует рассматривать перевод данной схемы в дозоуплотненный режим — каждые две недели с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (исследование CALGB 9741) [24].

Положение № 12 (приложение, вопрос № 12)
Консенсус не достигнут

Пациентка, 45 лет, в пременопаузе уставлен диагноз: рак левой молочной железы (p)

T1N2M0. По данным послеоперационного патоморфологического исследования: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 1), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 50 %; (4 + 2) = 6 баллов, HER2 0, Ki-67 10 %, макрометастазы в четырех аксиллярных ЛУ без экстранодального распространения. Проведена адъювантная ХТ по схеме ACx4→Px12.

Консенсус не достигнут, так как мнения экспертов разделилось между двумя режимами терапии: ИА + овариальная супрессия (ОС) в комбинации CDK4/6i [27] или назначение ИА с ОС [26, 50].

Положение № 13 (приложение, вопрос № 13)
Консенсус достигнут

Пациентка, 59 лет, с диагнозом: рак левой молочной железы (c)T2N0M0. На первом этапе выполнена мастэктомия с БСЛУ. По данным послеоперационного патоморфологического исследования: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 2), (p)T2N0, ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, HER2 1 +, Ki-67 35 %.

Рекомендуется продолжить адъювантную ГТ более 5 лет. «3А» — 53 %.

У постменопаузальных пациентов решение о длительности эндокринной терапии зависит от степени риска позднего рецидива. Данные исследований NSABP B-42 и AERAS показали умеренное улучшение БРВ при продлении терапии до 10 лет, но без увеличения ОВ. В исследованиях IDEAL и ABCSG-16 продление лечения до 10 лет не дало преимуществ по сравнению с длительностью 7–7,5 лет, за исключением подгрупп с высоким геномным риском [48]. В совокупности результаты указывают, что у большинства пациенток промежуточного риска рецидива заболевания оптимальная длительность адъювантной гормонотерапии составляет 7–8 лет, поскольку дальнейшее продление редко приносит дополнительную пользу. Для индивидуализации решения рекомендуется использовать калькулятор CTS5, позволяющий оценить риск позднего рецидива и необходимость продления терапии [49].

Положение № 14 (приложение, вопрос № 14)
Консенсус достигнут

Пациентка, 32 года, с диагнозом: рак правой молочной железы (c)T2N1M0. На первом этапе проведена органосохраняющая операция. По данным послеоперационного патоморфологического исследования: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 2 + 3), (p)T2N2, ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 5 %; (2 + 1) = 3 балла, HER2 1 +,

Ki-67 70 %, макрометастазы в четырех аксиллярных ЛУ без экстранодального распространения. Выполнены адъювантная ЛТ, адъювантная ХТ и начата адъювантная ГТ с лекарственной овариальной супрессией.

Молодым пациентам в пременопаузе с люминальным В раком молочной железы (p)T2N2 рекомендуется назначение CDK4/6i в адъювантном режиме вместе с гормонотерапией и овариальной супрессией. «3А» — 70 %.

Обновленные данные исследований MonarchE и NATALEE подтверждают эффективность стратегии эскалации адъювантной терапии ингибиторами CDK4/6 у данной категории пременопаузальных пациентов группы неблагоприятного прогноза с целью снижения риска местного и отдаленного рецидивов заболевания [26, 27].

Положение № 15 (приложение, вопрос № 15)
Консенсус не достигнут

Пациентка, 67 лет, с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T2N3M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 1), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 0 %, HER2 1 +, Ki-67 20 %). После неоадъювантной терапии ACx4→Px12 была выполнена радикальная мастэктомия. По данным послеоперационного патоморфологического исследования, полный ответ не достигнут: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 1), (yp)T1cN2a, ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 0 %, HER2 1 +, Ki-67 20 %, метастазы в пяти из 12 ЛУ без экстранодального распространения. В адъювантном режиме планируется ЛТ.

Мнения экспертов разделились: (38 %) опрошенных назначили гормонотерапию + CDK4/6i до двух лет [26]; (28 %) — ИА + CDK4/6i до трех лет [27]; (31 %) — только ИА.

Положение № 16 (приложение, вопрос № 16)
Консенсус не достигнут

Пациентка, 55 лет, с диагнозом рак левой молочной железы (с)T2N0M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 2), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, HER2 1 +, Ki67 30 %). Проведен курс «тестовой» предоперационной ГТ препаратом тамоксифен с последующей органосохраняющей операцией с БСЛУ с переходом на аксиллярную лимфодиссекцию. По данным послеоперационного патоморфологического исследования: (p)T2N1a, метастазы в двух из восьми ЛУ, рецепторный статус без изменений, Ki-67 30 %. В адъювантном режиме планируется ЛТ.

Мнения экспертов разделились: (34 %) предпочли назначение ИА; (28 %) — проведение АХТ

по схеме АС с последующим переходом на таксаны; (19 %) — АХТ по схеме DC; (13 %) — ИА + CDK4/6i; (6 %) — воздержались от ответа.

Данные исследования ROETIC показали, что предоперационная эндокринная терапия и динамика Ki-67 могут служить важными прогностическими маркерами; больные с сохраняющимся уровнем Ki-67 ≥ 10 % после короткого курса эндокринной терапии имеют более высокий риск рецидива и, вероятно, выигрывают от эскалации адъювантного лечения. В данной ситуации отсутствие снижения Ki-67 (сохранение значения 30 %) указывает на менее благоприятный эндокринный ответ, что поддерживает целесообразность назначения АХТ. С учетом морфологических характеристик, отсутствия снижения Ki-67, наличия метастазов в ЛУ и ограниченной доказательной базы для использования CDK4/6i при таком уровне риска, наиболее обоснованным вариантом представляется назначение АХТ по схеме АС-Т с последующим переходом на ИА. Альтернатива в виде DC менее обоснована в данной ситуации, поскольку она не продемонстрировала превосходство в нескольких метаанализах перед антрациклиновыми комбинациями при поражении ЛУ [47].

Положение № 17 (приложение, вопрос № 17)
Консенсус не достигнут

Больная, 68 лет, РМЖ сT1N0M0 (pT1N1(sn)M0), люминальный подтип. Состояние после мастэктомии с БСЛУ. По данным гистологического исследования — опухоль 1,8 x 1,5 x 1,4 см, инвазивный протоковый рак, G2, один из трех ЛУ метастатически поражен, сосудистой и периневральной инвазии нет, края резекции — без опухоли. Планируется длительная гормонотерапия. Мнения по тактике лучевой терапии разделились:

(41 %) экспертов проголосовали за проведение лучевой терапии на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока, учитывая данные о том, что любое поражение ЛУ (включая микрометастазы) увеличивает риск локорегионарного рецидива (ЛРР) [28];

(16 %) — за ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки по причине возможного повышенного риска локорегионарного рецидива из-за поражения ЛУ с целью минимизирования объема облучения и связанных с ним поздних осложнений [29];

(31 %) — за отказ от проведения лучевой терапии, основываясь на том, что абсолютный риск локорегионарного рецидива без ЛТ у данной пациентки достаточно низок и польза от ЛТ может не перевешивать ее потенциальный вред [30, 31].

Положение № 18 (приложение, вопрос № 18)*Консенсус достигнут*

Больная, 45 лет, РМЖ с T3N1M0, люминальный подтип. Состояние после неоадьювантной химиотерапии, радикальной мастэктомии с реконструкцией имплантом. Гистологическое заключение: опухоль 3,0 x 3,0 x 2,5 см, инвазивный протоковый рак G2, в двух из 11 ЛУ — метастазы. Показана послеоперационная лучевая терапия на реконструированную молочную железу и зоны лимфооттока в режиме умеренного гипофракционирования (2,67 Гр 15 фракций). «ЗА» — 50 %.

Для большинства пациенток, включая женщин, перенесших мастэктомию, пятифракционный режим (27 Гр) является безопасной и эффективной альтернативой стандартному фракционированию [32–35]. Гипофракционирование может снизить риск капсулярной контрактуры при проведении ЛТ [35].

Положение № 19 (приложение, вопрос № 19)*Консенсус не достигнут*

Пациентка, 40 лет, с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T3N1M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki67 60 %). Проведена неоадьювантная терапия по схеме ddAC×4 с первичной Г-КСФ-профилактикой → Р×12. Полный патоморфологический ответ не достигнут: резидуальная опухоль G2 (3 + 3 + 1), (yp)T1b(m)N1M0 (ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 35 %), RCB III. BRCA 1/2 мутации не обнаружены.

При определении оптимальной тактики адьювантной терапии у молодой пациентки с изначально гормонпозитивной опухолью, которая после НАХТ полностью утратила экспрессию рецепторов, консенсус достигнут не был: (45 %) экспертов рекомендуют терапию капецитабином с последующей гормонотерапией (ГТ) и на фоне овариальной супрессии; (21 %) — ГТ с овариальной супрессией; (18 %) — добавление CDK4/6i к адьювантной ГТ.

В исследовании CREATE-X у пациентов с резидуальным трижды негативным РМЖ после НАХТ назначение капецитабина значительно повышает показатели БРВ и ОВ. Для гормоноположительных случаев улучшение отдаленных исходов в данном исследовании было статистически незначимым [51].

1.3. HER2-позитивный ранний рак молочной железы**Положение № 20 (приложение, вопрос № 20)***Консенсус достигнут*

Пациентка, 35 лет, с диагнозом: рак правой молочной железы (с)T1cN0M0 (трепанобиоптат:

инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 3 +, Ki-67 70 %) (максимальный размер опухоли — 15 мм). На первом этапе рекомендуется хирургическое лечение. «ЗА» — 64 %.

В исследованиях TRAIN-2 и NeoSphere при HER2-позитивных опухолях размером менее 2 см и без поражения ЛУ первичное хирургическое лечение является обоснованным подходом [52, 53].

Положение № 21 (приложение, вопрос № 21)*Консенсус достигнут*

Пациентка, 28 лет, с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T1N0M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, HER2 3 +, Ki-67 30 %). При выполнении хирургического лечения выявлены макromетастазы в трех аксиллярных ЛУ. Рекомендуемый режим адьювантной лекарственной терапии: доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб. «ЗА» — 63 %.

В подгрупповом анализе исследования APHINITY молодой возраст пациентов и наличие трех и более пораженных ЛУ ассоциируются с высоким риском рецидива [54].

Положение № 22 (приложение, вопрос № 22)*Консенсус достигнут*

Пациентка, 38 лет, с диагнозом: рак правой молочной железы (с)T2N1M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 3 +, Ki-67 70 %). По данным УЗИ-исследования, в верхненаружном квадранте правой молочной железы — образование до 22 мм, в правой аксиллярной области — единичный ЛУ размером до 16 мм с нарушением кортико-медуллярной дифференцировки. По результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) обнаружены клетки опухоли.

Рекомендуется маркировать очаг в молочной железе и ЛУ перед неоадьювантной терапией. «ЗА» — 81 %.

Согласно данным исследования NeoSphere, частота pCR в молочной железе и ЛУ после неоадьювантной системной терапии при HER2-положительном гормононегативном РМЖ составляет около 63 % [53]. Установка рентгенконтрастных меток позволяет в последующем более точно локализовать зону исходного опухолевого узла для выполнения органосохраняющей операции и таргетной аксиллярной лимфодиссекции.

Положение № 23 (приложение, вопрос № 23)
Консенсус достигнут

Пациентка, 51 год, с диагнозом рак левой молочной железы (с)T2N0M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 20 %; (3 + 2) = 5 баллов, PR 5 %; (2 + 2) = 4 балла, HER2 3 +, Ki-67 60 %). BRCA1/2-мутация не обнаружена. Получила неоадъювантную терапию по схеме TCHPx6. Частичный регресс опухоли (по УЗИ — уменьшение с 25 x 16 до 5 x 4 мм, по маммографии — уменьшение с 23 x 11 до 6 x 6 мм). Запланировано выполнение органосохраняющей операции с БСЛУ.

Рекомендовано выполнение органосохраняющей операции в пределах новых границ опухоли. «ЗА» — 56 %.

Основная задача органосохраняющей операции — удалить остаточную инвазивную опухоль, достигнув негативных краев резекции. Нет необходимости удалять всю первоначальную зону опухоли, если в ней не осталось жизнеспособных клеток. У пациента достигнут выраженный частичный регресс, и новая граница опухоли (5–6 мм) точно определяет зону резидуального заболевания. Современные руководства (NCCN, ASBrS) рекомендуют выполнять именно резекцию ложа опухоли в ее новых границах после НАХТ [16, 36, 37]. Это позволяет максимально сохранить ткань молочной железы и достичь лучшего косметического результата без ущерба для онкологической радикальности. HER2-позитивный РМЖ высокочувствителен к таргетной терапии (трастузумабом, пертузумабом) [38, 54]. Выраженный регресс опухоли с 25 до 5–6 мм подтверждает эту чувствительность. В такой ситуации вероятность наличия опухолевых клеток далеко за пределами нового ложа опухоли крайне мала.

Положение № 24 (приложение, вопрос № 24)
Консенсус достигнут

Пациентка с диагнозом: рак правой молочной железы (с)T2N1M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 2), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, HER2 3 +, Ki-67 50 %). Проведена НАХТ по схеме TCH + P, после которой выполнено хирургическое лечение. По данным послеоперационного патоморфологического исследования: (yp)T1aN0 (остаточная опухоль в молочной железе до 3 мм), RCB-I, G2 (3 + 2 + 1), ER100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, HER2 3 +, Ki67 50 %. Рекомендуются режим адъювантной терапии: эндокринотерапия + трастузумаб. «ЗА» — 58 %.

Согласно результатам ключевого исследования KATHERINE, эскалация терапии с пере-

ходом на T-DM1 показала значимое снижение риска рецидива у пациенток с наличием инвазивного остаточного заболевания после неоадъювантной лекарственной терапии, однако наиболее выраженная польза наблюдалась при более существенном объеме резидуальной опухоли (RCB II–III) или поражении ЛУ [55]. При минимальном объеме остаточной опухоли ((yp)T1aN0) и отсутствии пораженных ЛУ клиническая значимость эскалации менее очевидна, а токсичность T-DM1 остается существенной (гепатотоксичность, нейропатия, гематологическая токсичность). В современных рекомендациях допускается продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом, если достигнут близкий к полному ответу и нет факторов высокого риска.

Положение № 25 (приложение, вопрос № 25)
Консенсус достигнут

Пациентка, 39 лет, с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T2N2M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 2), ER100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, HER2 3 +, Ki-67 50 %). После неоадъювантной терапии TCHPx6 выполнена органосохраняющая операция с аксиллярной лимфодиссекцией. По данным послеоперационного патоморфологического исследования, достигнут полный ответ: (yp)T0N0, RCB 0. В адъювантном режиме планируются трастузумаб до года и ЛТ.

Рекомендовано проведение терапии ИА в сочетании с овариальной супрессией. «ЗА» — 52 %.

Согласно объединенным результатам исследований SOFT/TEXT, добавление овариальной супрессии к эндокринотерапии у женщин пременопаузального возраста с гормонопозитивным РМЖ приводит к значимому снижению риска рецидива, особенно у пациенток с высоким исходным риском (поражение ЛУ, молодая возрастная группа) [25].

Положение № 26 (приложение, вопрос № 26)
Консенсус достигнут

Пациентка, 45 лет, с диагнозом: рак правой молочной железы (с)T1N0M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 3 +, Ki-67 50 %) безотягощенного семейного анамнеза.

Рекомендуется исследование крови на носительство герминальных мутаций генов BRCA1/2. «ЗА» — 75 %.

В современных рекомендациях отмечена необходимость проведения тестирования на наличие мутаций в генах BRCA1/2 всем женщинам

с ЗНО молочных желез, диагностированными в возрасте моложе 50 лет, независимо от фенотипа опухоли и семейного анамнеза [56]. Несмотря на невысокую частоту встречаемости мутаций в генах BRCA1/2 при HER2-положительном РМЖ (около 5–10 % по результатам разных исследований) [57, 58], с учетом возраста пациентки и агрессивного подтипа опухоли (G3, HER2+), проведение тестирования на наличие мутаций в генах BRCA1/2 соответствует международным стандартам и является клинически оправданным.

1.4. Трижды негативный рак молочной железы

Положение № 27 (приложение, вопрос № 27)
Консенсус достигнут

Пациентка с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T1N0M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 2), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 45 %).

Для оценки распространенности опухолевого процесса рекомендовано выполнить рентгенографию (или КТ) грудной клетки, УЗИ (или КТ) брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфию. «3А» — 85 %.

Метод ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой изучается в клинических исследованиях при поздних стадиях инвазивной протоковой карциномы III стадии (неинформативен при дольковой карциноме) для оценки ответа на неоадьювантное системное лечение [20].

Положение № 28 (приложение, вопрос № 28)
Консенсус достигнут

Пациентка, 45 лет, с диагнозом: рак правой молочной железы (с)T1cN0M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 80 %) (максимальный размер опухоли — 15 мм).

На первом этапе рекомендуется хирургическое лечение. «3А» — 52 %.

Около (52 %) экспертов при выборе оптимальной тактики лечения у 45-летней пациентки с трижды негативным РМЖ рекомендовали начать с хирургического вмешательства, тогда как (41 %) — с проведения неоадьювантной химиотерапии.

Несмотря на агрессивный биологический подтип опухоли, современные клинические рекомендации и данные метаанализа EBCTCG свидетельствуют о сопоставимой эффективности неоадьювантной и адьювантной химиотерапии в отношении отдаленных онкологических исходов. У пациенток с опухолями размером < 2 см без пораженных ЛУ возможно хирургическое

лечение на первом этапе [59]. В то же время проведение неоадьювантной терапии предоставляет ряд важных преимуществ: позволяет оценить чувствительность опухоли к лекарственному лечению и индивидуализировать последующую тактику терапии. Обе опции остаются допустимыми и клинически оправданными.

Положение № 29 (приложение, вопрос № 29)
Консенсус не достигнут

Пациентка, 61 год, с диагнозом рак левой молочной железы (с)T2N0M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 8 %; (2 + 2) = 4 балла, PR 0 баллов, HER2 1+, Ki-67 80 %). После неоадьювантной терапии AC-x4→TCarb x 12 проведена мастэктомия с БСЛУ. По данным послеоперационного патоморфологического исследования, достигнут полный ответ: (yp)T0N0, RCBpCR.

Консенсус не достигнут, так как мнения экспертов разделились: (44 %) выступили за наблюдение; (31 %) — за ИА; (16 %) — за тамоксифен.

Опухоли с низкой экспрессией эстрогеновых рецепторов (ER 1–10 %, так называемые ER-low) по клиническому течению и биологическим характеристикам во многом напоминают трижды негативный РМЖ и характеризуются низкой чувствительностью к стандартной гормонотерапии. При этом в недавно опубликованном ретроспективном исследовании с рядом ограничений было показано, что назначение адьювантной гормонотерапии при раннем ER-low РМЖ снижает риск смерти на 25 % [60].

Положение № 30 (приложение, вопрос № 30)
Консенсус достигнут

Пациентка, 41 год, с диагнозом рак левой молочной железы (с)T1cN0M0 (p)T2N1 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 80 %). BRCA1-мутация не обнаружена. После органосохраняющей операции с БСЛУ в адьювантном режиме планируется ЛТ и ХТ.

В вопросе о включении препаратов платины при проведении адьювантной ХТ пациентке с трижды негативным РМЖ: (52 %) выступили «ПРОТИВ»; (32 %) — «ЗА»; (16 %) — воздержались от ответа.

В адьювантной терапии применение препаратов платины изучено ограниченно. Имеющиеся данные не подтверждают явного преимущества добавления препаратов платины к стандартной адьювантной химиотерапии у пациенток с резектабельным трижды негативным РМЖ [61].

Положение № 31 (приложение, вопрос № 31)*Консенсус достигнут*

«3А» добавление пембролизумаба к неоадьювантной химиотерапии пациентов с трижды негативным РМЖ (с)T2-4N0-2M0 проголосовали большинство экспертов (61 %).

Согласно данным исследования KEYNOTE-522, добавление пембролизумаба к стандартной неоадьювантной химиотерапии статистически значимо увеличивало частоту pCR (64,8 против 51,2 % в группе химиотерапии) и снижало риск рецидива или смерти на 37 % во всех подгруппах пациентов независимо от статуса PD-L1 [62].

Положение № 32 (приложение, вопрос № 32)*Консенсус достигнут*

Продолжение иммунотерапии в адьювантном режиме остается дискуссионным вопросом у пациенток с трижды негативным РМЖ и полным патоморфологическим ответом. (55 %) экспертов выступили «ПРОТИВ» продолжения терапии пембролизумабом.

Несмотря на то, что дизайн исследования KEYNOTE-522 предусматривал продолжение иммунотерапии после операции вне зависимости от достижения pCR, результаты подгрупповых анализов продемонстрировали, что основной вклад в улучшение выживаемости связан именно с пациентами, не достигшими pCR [62]. В подгруппе больных с pCR различия в инвазивной безрецидивной выживаемости между группами пембролизумаба и плацебо были минимальными и статистически незначимыми, что ставит под сомнение необходимость продолжения терапии при pCR.

Положение № 33 (приложение, вопрос № 33)*Консенсус не достигнут*

Пациентка, 35 лет, с диагнозом рак левой молочной железы (с)T2N0M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki67 90 %), получила неоадьювантную терапию TCb/AC/пембролизумаб, хорошо перенесла лечение. По данным послеоперационного патоморфологического исследования, была выявлена остаточная опухоль в молочной железе: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) (yp)T1bN0 (резидуальная опухоль — менее 1 см), G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 80 %, RCB-I.

Мнение экспертов разделилось, так как у пациентов с трижды негативным РМЖ и остаточной опухолью после неоадьювантной химио- и иммунотерапии оптимальная адьювантная стратегия по-прежнему остается предметом обсуждения.

Исследование CREATE-X показало, что добавление капецитабина к стандартной терапии у пациентов с остаточной опухолью после неоадьювантной химиотерапии достоверно улучшает БРВ и ОВ, особенно в подгруппе трижды негативного РМЖ [51]. Согласно данным KEYNOTE-522, иммунотерапию необходимо продолжать в адьювантном режиме вне зависимости от ответа опухоли. В данном исследовании капецитабин не использовался одновременно с пембролизумабом, и прямых данных о комбинированном применении этих препаратов в адьювантной терапии нет [62]. Комбинация капецитабина с пембролизумабом продемонстрировала приемлемый профиль безопасности при метастатическом заболевании, однако данные об эффективности ее применения в контексте отдаленных результатов на ранних стадиях пока отсутствуют. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной тактики у пациентов с остаточной опухолью после неоадьювантной химиоиммунотерапии.

1.5. Трижды негативный ранний рак молочной железы**Положение № 34 (приложение, вопрос № 34)***Консенсус достигнут*

Абсолютное большинство (100 %) экспертов проголосовало за выполнение генетического анализа крови методом NGS для исключения наличия патогенных герминальных мутаций у молодой пациентки с ранним трижды негативным РМЖ [20, 40].

Положение № 35 (приложение, вопрос № 35)*Консенсус не достигнут*

Пациентка, 48 лет, с диагнозом BRCA1-ассоциированный инвазивный протоковый рак левой молочной железы (с)T2N2M0 (трепанобиоптат: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki67 80 %). Получила неоадьювантную терапию по схеме AC x 4 → TCarb x 12. Далее проведена мастэктомия с аксиллярной лимфодиссекцией.

По данным послеоперационного патоморфологического исследования, резидуальный рак: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) молочной железы G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 60 %, (yp)T1N1 (резидуальная опухоль — 12 мм, метастазы в двух из 10 ЛУ), RCB-III.

В вопросе об оптимальной постнеоадьювантной терапии при остаточном трижды негативном РМЖ с мутациями в генах BRCA1/2 около половины экспертов выступили за терапию капецитабином с последующим назначением PARP-ингибиторов, 41 % проголосовали за

терапию только PARP-ингибиторами, остальные воздержались от ответа.

Для пациенток с остаточным трижды негативным РМЖ и мутацией в гене BRCA после неoadъювантной химиотерапии предпочтительным является назначение PARP-ингибитора (олапариба) на один год. Это подтверждается результатами исследования OlupriA, где отмечается достоверное снижение риск рецидива и смерти при проведении терапии олапарибом по сравнению с плацебо [63]. При проведении подгруппового анализа было выявлено, что у пациенток, ранее получавших препараты платины, разница в инвазивной БРВ статистически незначима.

Капецитабин также показал эффективность у пациенток с резидуальной опухолью при трижды негативном РМЖ по данным исследования CREATE-X, однако в исследовании не анализировалась подгруппа с мутацией BRCA. Капецитабин не был предусмотрен в протоколе OlupriA [51, 63]. Данных прямого сравнения эффективности капецитабина/олапариба против олапариба у пациентов с мутациями в генах BRCA1/2 в настоящий момент нет.

Положение № 36 (приложение, вопрос № 36)
Консенсус не достигнут

При выборе объема хирургического вмешательства у пациентки 40 лет с диагнозом РМЖ (с) T1mN0M0 (инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 3+, Ki-67 80 %) часть экспертной панели (49 %) согласилась, что наличие мутации в гене BRCA1 с неизвестным клиническим значением (VUS, метод NGS) является показанием к выполнению риск-редуцирующей контралатеральной мастэктомии. Другая часть экспертной панели (46 %) отказалась от выполнения риск-редуцирующей контралатеральной мастэктомии у данной пациентки.

Распределение голосов экспертов практически пополам абсолютно точно отражает отсутствие консенсуса в международном медицинском сообществе по данному вопросу. Согласно всем международным консенсусам (NCCN, ESMO), VUS не является показанием для риск-редуцирующих операций, рекомендации для таких случаев сводятся к стандартному наблюдению [20, 21]. Работы показывают, что VUS часто приводят к клинической неуверенности и при переклассификации этой мутации могут появиться данные как о патогенном, так и о доброкачественном варианте [40–45].

Положение № 37 (приложение, вопрос № 37)
Консенсус достигнут

При рассмотрении вопроса о целесообразности назначения PARP-ингибиторов пациенту

с остаточной опухолью трижды негативного PALB2-ассоциированного РМЖ большая часть экспертов (60 %) проголосовали «ЗА».

Мутации в гене PALB2, как и мутации в генах BRCA1/2, приводят к дефициту гомологичной рекомбинации. Несмотря на отсутствие данных из рандомизированных клинических исследований об эффективности назначения PARP-ингибиторов в адъювантном режиме у таких пациентов, биологические механизмы чувствительности опухолей с мутацией в гене PALB2 к PARP-ингибиторам схожи с опухолями с мутациями в генах BRCA1/2. В настоящий момент имеются лишь данные об эффективности применения PARP-ингибиторов при метастатическом PALB2-ассоциированном РМЖ в контексте достижения частоты объективных ответов (частота объективного ответа — 80 %) [64].

2. Метастатический рак молочной железы

2.1. Люминальный метастатический рак молочной железы

Положение № 38 (приложение, вопрос № 38)
Консенсус достигнут

В большинстве случаев (82 %) эксперты высказались за необходимость направления пациентов, завершивших комплексное лечение раннего ER-позитивного, HER2-негативного РМЖ и предъявляющих жалобы на ухудшение когнитивных функций (памяти, внимания и т.д.), эмоциональную лабильность и замедление психомоторных реакций, на консультацию психиатра с последующим проведением модификации образа жизни и когнитивно-поведенческой терапии.

Такой подход отражает клиническую значимость посттерапевтических когнитивных и аффективных нарушений, а также подчеркивает важность раннего междисциплинарного вмешательства, направленного на оценку тревожных и депрессивных расстройств, поддержку физической активности и реализацию целенаправленных когнитивных программ коррекции [65]. Современные исследования демонстрируют, что когнитивно-поведенческая терапия и структурированные немедикаментозные вмешательства способствуют улучшению качества жизни, снижению выраженности когнитивных жалоб и эмоциональных нарушений у данной категории пациенток [66].

Положение № 39 (приложение, вопрос № 39)
Консенсус достигнут

У пациентов старшей возрастной группы (≥ 75 лет) с ER-положительным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ при отсутствии выраженных гериатрических синдромов и клинически значимых сопутствующих заболе-

ваний в качестве терапии первой линии следует рассматривать комбинацию эндокринной терапии с CDK4/6i. «3А» — 79 %.

Подход основывается на данных многочисленных клинических исследований, подтверждающих высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности CDK4/6i у пациентов старших возрастных групп при условии тщательного мониторинга токсичности и индивидуальном подборе дозировки препаратов [67, 68]. Применение данной комбинации позволяет достичь оптимального контроля заболевания и качества жизни.

Положение № 40 (приложение, вопрос № 40)
Консенсус достигнут

Подавляющее большинство экспертов (91 %) считают целесообразным проведение молекулярно-генетического исследования опухоли на наличие альтераций в сигнальном пути PIK3CA/AKT/PTEN у пациентов с ER-положительным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ [69–71].

Положение № 41 (приложение, вопрос № 41)
Консенсус достигнут

Пациентка, 40 лет, с диагнозом рак правой молочной железы (с)T2N1M0. Трепан-биопсия из первичного очага: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 1), ER100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, HER2 1 +, Ki-67 25 %. На фоне 15 мес. адъювантной гормонотерапии развились метастазы в печень и кости. Обнаружена мутация в гене PIK3CA.

Большинство экспертов (76 %) сочли целесообразным назначение ингибитора PIK3CA инаволисиба в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом пациенту с ER-позитивным HER2-негативным эндокринно-резистентным метастатическим РМЖ при наличии соматической мутации в гене PIK3CA.

Выбор отражает стремление к использованию таргетной терапии, направленной на ключевой онкогенный путь PI3K/AKT/mTOR, и опирается на данные фазы III клинического исследования INAVO120, демонстрирующие значимое улучшение ВБП и ОВ при добавлении инаволисиба к палбоциклибу и фулвестранту у пациентов с эндокринно-резистентным РМЖ [71].

Положение № 42 (приложение, вопрос № 42)
Консенсус не достигнут

Ответы экспертов на вопрос о тактике дальнейшего лечения пациентки с ER-позитивным HER2-негативным метастатическим РМЖ и медленно прогрессирующим процессом после длительной терапии анастрозолом в соче-

тании с CDK4/6i распределились относительно равномерно между вариантами фулвестрант или эксеместан с эверолимусом (42 %) против фулвестранта с заменой CDK4/6i-ингибитора (33 %).

Отсутствие явного консенсуса отражает клиническую неоднозначность между стратегией смены класса эндокринной терапии с добавлением mTORi эверолимуса и подходом сохранения комбинированной эндокринной терапии с CDK4/6i с заменой таргетного агента.

Положение № 43 (приложение, вопрос № 43)
Консенсус достигнут

Показано назначение капивасертиба в комбинации с фулвестрантом в качестве оптимального режима терапии второй линии у пациентки с ER-позитивным HER2-негативным метастатическим АКТ-ассоциированным РМЖ, прогрессирующим после первой линии CDK4/6i и ИА. «3А» — 64 %.

Рекомендация опирается на результаты фазы III исследования CAPItello-291, продемонстрировавшие статистически значимое улучшение ВБП: (7,2 против 3,6 мес., $p < 0,001$) при добавлении капивасертиба к фулвестранту у ранее леченых пациентов с альтерациями PIK3CA/AKT1/PTEN [70].

Положение № 44 (приложение, вопрос № 44)
Консенсус не достигнут

При обсуждении оптимальной тактики ведения пациентки с ER-позитивным HER2-негативным метастатическим РМЖ и метастатическим поражением костного мозга эксперты не пришли к единому мнению. (44 %) участников проголосовали за химиотерапию (паклитакселом или капецитабином с возможной редукцией доз); (38 %) — за CDK4/6i и гормонотерапию; (18 %) воздержались.

Первые два подхода отражают стремление к быстрому контролю над опухолевой нагрузкой и симптомами заболевания, учитывая потенциально более высокий миелосупрессивный эффект цитостатиков или CDK4/6i при метастазах в костном мозге.

2.2. HER2-позитивный метастатический рак молочной железы

Положение № 45 (приложение, вопрос № 45)
Консенсус не достигнут

Выполнение MPT головного мозга с контрастированием у пациентов с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы: (38 %) — за проведение MPT только при наличии клинических подозрений на метастазы в головном мозге, (44 %) — перед новой линией лекарственного лечения.

Различие подходов отражает баланс между стремлением к раннему выявлению бессимптомных метастазов и желанием ограничить избыточные обследования у пациентов без неврологической симптоматики церебральных метастазов HER2-позитивного РМЖ [39, 74].

Положение № 46 (приложение, вопрос № 46)
Консенсус достигнут

Пациентка, 55 лет, с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T2N2M0. Трепан-биопсия из первичного очага: инвазивная неспецифицированная карцинома молочной железы G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 3 +, Ki-67 80 %. Через 5 лет после комплексного лечения (неoadъювантная терапия по схеме 6хTCHP, оперативное лечение, адъювантная терапия трастузумабом эмтанзином) выявлены метастазы в печени. Трепан-биопсия очага в печени: метастазы карциномы молочной железы, ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 80 %.

Рекомендовано лечение как трижды негативного рака молочной железы; проведение анти-HER2-терапии нецелесообразно. «3А» — 65 %.

HER2-статус обладает высоким уровнем как внутри-, так и межопухолевой гетерогенности. Потеря HER2-позитивности в метастазах наблюдается приблизительно в 20 % случаев [74]. Большинство экспертов согласилось, что лечение должно основываться на рецепторном статусе текущего заболевания. В случае утраты экспрессии HER2 через 5 лет после комплексного лечения продолжение таргетной терапии нецелесообразно [72, 73].

Положение № 47 (приложение, вопрос № 47)
Консенсус достигнут

Пациентка, 60 лет, с диагнозом рак правой молочной железы (с)T2N1M1 с метастазами в легких. Трепан-биопсия из первичного очага: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 3 +, Ki-67 80 %. Получала терапию по схеме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб с переходом на поддерживающую терапию по схеме трастузумаб + пертузумаб. Прогрессирование процесса через 15 мес. на фоне поддерживающей терапии в виде появления новых метастазов в легких. При биопсии новых очагов в легких — изменение биологического подтипа (метастаз рака молочной железы), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 60 %).

Проведение анти-HER2-терапии нецелесообразно. Дальнейшее лечение проводится как для трижды негативного рака молочной железы. «3А» — 50 %.

Проведение анти-HER2-терапии по поводу метастатического ER-негативного HER2-позитивного РМЖ потенциально может индуцировать селекцию клонов, устойчивых к таргетной терапии [20].

Положение № 48 (приложение, вопрос № 48)
Консенсус достигнут

Пациентам с метастазами в головном мозге и мозговых оболочках ER-негативного HER2-позитивного метастатического рака молочной железы и прогрессированием на фоне анти-HER2-терапии с включением двойной блокады наиболее целесообразно назначение трастузумаба дерукстекана. «3А» — 86 %.

HER2-позитивный РМЖ обладает биологической предрасположенностью к метастазированию в центральную нервную систему [76]. Интракраниальное прогрессирование остается одним из определяющих фактором неблагоприятного прогноза. Трастузумаб дерукстекаан показал значительную интракраниальную активность у пациентов с HER2-позитивным РМЖ после прогрессирования на трастузумабе с частотой объективного ответа до 45 % [75].

Положение № 49 (приложение, вопрос № 49)
Консенсус достигнут

Пациентка, 42 года, ECOG1, с диагнозом: рак левой молочной железы (с)T2N1M1 (два очага в костях). Трепан-биопсия из первичного очага: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 3 +, Ki-67 80 %. Первая линия терапии: № 6 доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб. Частичный регресс. Поддерживающая терапия: трастузумаб + пертузумаб в комбинации с остеомодифицирующими агентами по настоящее время. При контрольном обследовании: склерозирование очагов в костях, восстановление ЛУ, частичный регресс в первичном очаге. Пациентка обратилась по вопросу хирургического вмешательства.

Рекомендуется хирургическое вмешательство на молочной железе и регионарных ЛУ при стабильных очагах в костях на фоне анти-HER2-терапии более 6 мес. «3А» — 71 %.

У больных РМЖ с костными олигометастазами, ответивших на системную лекарственную противоопухолевую терапию, возможно рассмотрение выполнения хирургического лечения первичной опухоли с целью увеличения ОВ [76].

2.3. Трижды негативный метастатический рак молочной железы

Положение № 50 (приложение, вопрос № 51)
Консенсус достигнут

Половина экспертов предпочитает выполнение МРТ головного мозга только при наличии

клинических подозрений на метастатическое поражение.

До половины пациентов с трижды негативным РМЖ столкнутся с метастатическим поражением центральной нервной системы [77, 78]. (41 %) экспертов рекомендует обследование перед началом каждой новой линии для раннего выявления метастазов.

Положение № 51 (приложение, вопрос № 52)
Консенсус достигнут

Пациентка, 35 лет, с диагнозом рак молочной железы (с)T2N1M1 с метастазами в печени. Трепан-биопсия из первичного очага: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G2 (3 + 2 + 2), ER 100 %; (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 %; (5 + 3) = 8 баллов HER2 0, Ki-67 45 %. 4 мес. терапии ингибиторами ароматазы на фоне овариальной супрессии в комбинации с CDK 4/6 ингибитором. Прогрессирование процесса на фоне проводимой терапии в виде появления новых метастазов в печени. При биопсии новых очагов в печени — изменение биологического подтипа метастаз рака молочной железы G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 50 %).

В случае потери экспрессии эстрогенов и прогестерона при прогрессировании у пременопаузальной пациентки с люминальным В метастатическим РМЖ рекомендуется вести заболевание как трижды негативный РМЖ и продолжить овариальную супрессию. «3А» — 58 %.

Положение № 52 (приложение, вопрос № 53)
Консенсус достигнут

Пациентка, 50 лет, с диагнозом: рак молочной железы (с)T2N1M1 с метастазами в легкие и средостенные ЛУ. Трепан-биопсия из первичного очага: инвазивная карцинома молочной железы БДУ (IDC NOS/ IBT-NST) G3 (3 + 3 + 3), ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 0, Ki-67 80 %. При исследовании крови методом NGS герминальных мутаций генов BRCA1/2 и гена PALB2 не выявлено.

Большинство членов консенсуса согласны с мнением отечественных и международных ведущих онкологических сообществ [81,20], что в случае выявления соматической мутации BRCA у пациентов с метастатическим трижды негативным РМЖ PARPi могут быть назначены off-label. «3А» — 50 %.

Крупное клиническое исследование OlympiAD [79], продемонстрировавшее эффективность PARPi олапариба, включало пациенток только с герминальными мутациями BRCA1/2. В исследованиях с меньшей выборкой были включены пациенты как с герминальными, так

и с соматическими мутациями, эффективность олапариба была подтверждена в обеих группах [80].

Положение № 53 (приложение, вопрос № 54)
Консенсус достигнут

Пациентам с метастатическим трижды негативным РМЖ с исчерпанными возможностями лечения использование мультигенных панелей не рекомендуется, так как клиническая целесообразность такого подхода низка. «3А» — 53 %.

3. Прочие вопросы

3.1. Особые подтипы рака молочной железы
Положение № 54 (приложение, вопрос № 55)

Консенсус достигнут

К особым типам РМЖ с благоприятным прогнозом относятся: слизистый, тубулярный, инвазивный криброзный и инвазивный папиллярный рак, онкоцитарная карцинома, медулярный, апокринный, аденосквамозный рак, опухоли типа опухолей слюнной железы. «3А» — 78 %.

Анализ 15 000 случаев РМЖ показал, что тубулярный, слизистый и криброзный раки характеризуются десятилетней выживаемостью 95–98 против 75–80 % для инвазивной неспецифицированной карциномы [81]. 90 % перечисленных особых типов относятся к люминальному А-подтипу (ER + /PR + /HER2-/Ki-67 низкий), что объясняет их благоприятное течение и хороший ответ на эндокринную терапию [82]. Апокринный и онкоцитарный рак характеризуются низкой частотой поражения ЛУ (5–12 %) [83]. Для медулярного и папиллярного рака свойственны низкая мутационная нагрузка и редкие мутации в генах TP53 [84].

Положение № 55 (приложение, вопрос № 56)
Консенсус достигнут

К особым типам РМЖ с неблагоприятным прогнозом относятся: плеоморфный дольковый рак, воспалительная карцинома, микропапиллярный рак, метапластический рак, нейроэндокринная карцинома. «3А» — 74 %.

Наряду со стадией заболевания и биологическим подтипом, необходимо учитывать гистологическую принадлежность опухоли [85]. Все перечисленные выше морфологические подтипы РМЖ относятся к особым агрессивным формам РМЖ с неблагоприятным прогнозом по сравнению с инвазивной карциномой неспецифического типа.

Плеоморфный дольковый рак характеризуется высокой степенью злокачественности, частым поражением ЛУ и худшей выживаемостью по сравнению с классическими дольковым раком и инвазивной протоковой карциномой

при сопоставимых стадиях [86]. Воспалительная карцинома — один из самых агрессивных вариантов РМЖ, ассоциированный с низкими показателями пяти- и десятилетней выживаемости даже при современном комплексном лечении [87]. Инвазивный микропапиллярный рак отличается выраженной лимфоваскулярной инвазией, высокой частотой метастазирования в ЛУ и худшими исходами по сравнению с инвазивной карциномой неспецифического типа [88]. Метапластический рак — редкий, но клинически агрессивный подтип, часто с трижды негативным фенотипом, низкой чувствительностью к химиотерапии и худшей выживаемостью по сравнению с другими формами РМЖ [89]. Нейроэндокринная карцинома молочной железы — редкий тип, для которого описаны высокая частота метастазирования и неблагоприятный прогноз, сопоставимые с аналогичными нейроэндокринными опухолями других локализаций [90].

3.2. Рак и беременность

Положение 56 (приложение, вопрос 57)

Консенсус достигнут

При первичном обращении пациентки в онкологическое учреждение любой врач должен информировать пациентку молодого возраста о возможной потере фертильности после лечения. «ЗА» — 91 %.

Данная информация должна предоставляться до начала лечения с целью своевременного выбора оптимальной стратегии и сохранения репродуктивных перспектив [91–93].

Положение 57 (приложение, вопрос 58)

Консенсус достигнут

Возможно проведение контролируемой овариальной стимуляции в случае диагностированного люминального рака молочной железы [94–96]. «ЗА» — 61 %.

Положение 58 (приложение, вопрос 59)

Консенсус достигнут

Показано хирургическое лечение на любом сроке беременности в случаях операбельного РМЖ. «ЗА» — 59 %.

При этом виды операции (радикальная мастэктомия или органосохраняющая), с учетом срока беременности и анамнеза, выбираются индивидуально [97–99].

Положение 59 (приложение, вопрос 60)

Консенсус достигнут

Со второго триместра беременности возможно начать проведение полихимиотерапии у беременных пациенток с раком молочной железы. «ЗА» — 97 %.

Проведение полихимиотерапии у беременных пациенток с РМЖ со второго триместра, учитывая баланс между эффективностью терапии и безопасностью плода по решению междисциплинарного консилиума для ведения данной категории пациентов. Применение химиотерапии (чаще на основе антрациклиновых антибиотиков) во втором и третьем триместрах относительно безопасно для плода, не увеличивает риски врожденных пороков и способствует контролю опухолевого процесса у матери [100–102].

Заключение

Основные положения II Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025» имеют важное значение для практикующих специалистов и могут быть адаптированы в зависимости от доступности медицинских ресурсов и особенностей системы здравоохранения в разных регионах. До встречи на III Санкт-Петербургском международном консенсусе по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2026», который состоится 4 июля 2026 г. в рамках одноименного XII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2026» (1–4 июля 2026 г.).

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в техническом редактировании текста статьи и оформлении библиографии Абдуллаевой Ш.Р., Золотухиной А.Е., Понасенко О.И., Ульрих Д.Г., Филковской М.Н.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to Abdullaeva Sh.R., Zolotukhina A.E., Ponasenko O.I., Ulrich D.G., Filkovskaya M.N. for their invaluable assistance in technical editing, and formatting of the manuscript and references.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Семиглазов В.Ф. — председатель панели экспертов, участие в голосовании, идея публикации, разработка концепции статьи, анализ данных, написание текста статьи, редактирование и утверждение текста статьи.

Все авторы — члены панели экспертов, участие в голосовании, получение и анализ данных, написание и редактирование текста статьи, одобрение финальной версии статьи перед публикацией.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the ICMJE authorship criteria.

Semiglazov V.F.: Chaired the expert panel, participated in the voting, provided the idea for the study, developed the concept of the article, performed data analysis, drafted and critically revised the manuscript, and gave final approval for submission.

All Authors participated as members of the expert panel, voted, collected and analyzed data, and contributed to the drafting and critical revision of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript prior to its submission.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Banys-Paluchowski M., Hartmann S., de Boniface J., et al. Marking techniques for target lymph nodes in node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy in the AX-SANA/EUBREAST-03/AGO-B-053 study (NCT04373655). *J Clin Oncol.* 2026; 44(7): 575-585.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.44.16_suppl.503.
- Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J., et al. Society of Surgical Oncology — American Society for Radiation Oncology — American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016; 23: 3801–3810.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5449-z>.
- Buchholz T.A., Somerfield M.R., Griggs J.J., et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32(14): 1502-1506.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1572>.
- Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоммаммологов». Клинические рекомендации: «Рак молочной железы». Ассоциация Онкологов России. 2021; 197.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoy-zhelezy-2021.pdf>. [Association of Oncologists of Russia, All-Russian public organization “Russian Society of Clinical Oncology”, All-Russian public organization “Russian Society of Oncomammologists”. Clinical guidelines: Breast Cancer. Association of Oncologists of Russia. 2021; 197.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoy-zhelezy-2021.pdf> (In Rus)].
- Landercasper J., Borgert A.J., Fayanju O.M., et al. Factors associated with reoperation in breast-conserving surgery for cancer: A prospective study of American Society of Breast Surgeon Members. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(10): 3321-3336.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07547-w>.
- McCahill L.E., Single R.M., Aiello Bowles E.J., et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA.* 2012; 307(5): 467-475.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.43>.
- Зикиряходжаев, А.Д., Волченко Н.Н., Рассказова Е.А., et al. Тактика лечения больных раком молочной железы после органосохраняющих операций при положительных краях резекции R1. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(3), 262–269.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-3-262-269>. [Zikiryakhodjaev A.D. Volchenko N.N., Rasskazova E.A., et al. Treatment options of breast cancer patients after breast-conserving surgery with positive margins R1. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(3), 262–269.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-3-262-269> (In Rus)].
- Рассказова Е.А., Зирияходжаев А.Д., Волченко Н.Н., Хакимова Ш.Г. Края резекции R1 после органосохраняющих/онкопластических операций у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021; 17(1): 12-19.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-1-12-19>. [Rasskazova E.A., Zikiryakhodzaev A.D., Volchenko N.N., Khakimova Sh.G. R1 resection margin after organ-sparing / oncoplastic surgeries for breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2021; 17(1): 12-19.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-1-12-19> (In Rus)].
- Криворотко П.В., Бондарчук Я.И., Комяхов А.В., et al. Контроль краев резекции при органосохраняющих и онкопластических операциях. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 96–104.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-96-104>. [Krivorotko P.V., Bondarchuk Ya.I., Komyakhov A.V., et al. Control of resection margins during breast-conserving and oncoplastic surgeries. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 96–104.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-96-104> (In Rus)].
- Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D., et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017; 35(5): 561-564.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0947>.
- Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 927-933.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2).
- Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318(10): 918-926.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>.
- Seenu V., Mathur S., Suhani, et al. Combined frozen section and imprint smear assessment of sentinel node improves accuracy and reduces false negative rates in breast cancer: A prospective study. *Indian J Surg.* 2022; 84(3): 335–339.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12262-021-02877-0>.
- Reimer T., Stachs A., Veselinovic K., et al. Axillary surgery in breast cancer — primary results of the INSEMA trial. *N Eng J Med.* 2025; 392: 1051-1064.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412063>.
- Park K.U., Somerfield M.R., Anne N., et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2025; 43(14): 1720-1741.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00099>.
- The American Society of Breast Surgeons. Performance and practice guidelines for breast cancer surgery. Breast-Conserving Surgery/Partial Mastectomy. 2018 ; 4.-URL: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/asbrs-breast-conserving-surgery-partial-mastectomy.pdf>.
- Lester S.C., Bose S., Chen Y.Y., et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive car-

- cinoma of the breast. *College of American Pathologists*. 2024; 1-44.-DOI: <http://doi.org/10.5858/133.10.1515>.-URL: https://documents.cap.org/protocols/Breast.Invasive_4.10.0.0.REL.CAPCP.pdf.
18. Moran M.S., Schmitt S.J., Giuliano A.E., et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(3): 704-716.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3481-4>.
 19. Mamounas E.P., Bandos H., White J.R., et al. Omitting regional nodal irradiation after response to neoadjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2025; 392: 2113-2124.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2414859>.
 20. Groheux D., Vaz S.C., Poortmans P., et al. Role of [18F] FDG PET/CT in patients with invasive breast carcinoma of no special type: Literature review and comparison between guidelines. *Breast*. 2024; 78: 103806.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103806>.
 21. Curigliano G., Burstein H.J., Gnani M., et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021; 32(9): 1216-1235.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>.
 22. Blum J.L., Flynn P.J., Yothers G., et al. Anthracyclines in early breast cancer: The ABC trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I-USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*. 2017; 35(23): 2647-2655.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.4147>.
 23. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D., et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(6): 976-983.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.063>.
 24. Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B.C., et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16): 3686-3696.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.517>.
 25. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C., et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7): 1431-1439.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.081>.
 26. Hortobagyi G.N., Lacko A., Sohn J., et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: Final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol*. 2025; 36(2): 149-157.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015>.
 27. 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(1): 77-90.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5).
 28. Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Ann Oncol*. 2024; 35(1): 77-86.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.122>.
 29. Lobo-Martins S., Arecco L., Cabral T.P., et al. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: Finding the individual balance. *ESMO Open*. 2025; 10(5): 105057.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105057>.
 30. Queen Mary University of London. CTS5 Calculator: About.-URL: <https://cts5-calculator.com/about>.
 31. Verma R., Chandarana M., Barrett J., et al. Post-mastectomy radiotherapy for women with early breast cancer and one to three positive lymph nodes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 16; 6(6): CD014463.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014463.pub2>.
 32. Poortmans P.M., Weltens C., Fortpied C., et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 317-327.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1415369>.
 33. van Maaren M.C., de Munck L., de Bock G.H., et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int J Cancer*. 2019; 144(2): 263-272.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31914>.
 34. Wang J., Wang J., Li Q., et al. Locoregional recurrence risk for breast cancer patients with T1-2 and 1-3 positive lymph nodes receiving modern systemic therapy without postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 112(1): 131-140.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.08.031>.
 35. 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. *The Lancet*. 2020; 395(10237): 1613-1626.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
 36. 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: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3).
 37. Kim D.Y., Park E., Heo C.Y., et al. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for breast cancer in patients with reconstructed breast: Toxicity analysis. *The Breast*. 2021; 55: 37-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.11.020>.
 38. Rakhra H., Bane A., Yeung M., et al. Hypofractionated radiation therapy for breast cancer with immediate implant-based reconstruction: A systematic review. *Pract Radiat Oncol*. 2021; 11(4): 251-261.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2021.02.009>.
 39. 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: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1612645>.
 40. van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D., et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(12): 1630-1640.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9).
 41. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., et al. 5-Year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 791-800.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).

42. von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 122-131.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>.
43. Caudle A.S., Kuerer H.M., Le-Petross H.T., et al. Impact of identification of clinically node-negative patients after neo-adjuvant chemotherapy on the likelihood of conformational breast conservation surgery. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 669-675. Suppl 5.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5574-8>.
44. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet.* 2010; 375 (9712): 377-384.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4).
45. Geyer C.E. Jr., Untch M., Huang C.S., et al. Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2025; 392(3): 249-257.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406070>.
46. Pagani O., Walley B.A., Fleming G.F., et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: Long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol.* 2023; 41(7): 1376-1382.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01064>.
47. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, pancreatic, and prostate. Version 2.2026.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
48. Akkoc Mustafayev F.N., Shukla M.A., Lanier A., et al. Survival outcomes of patients with HER2/neu-positive breast cancer with germline BRCA mutations. *Cancer.* 2024; 130(9): 1600-1608.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.35159>.
49. Forester E., Belsare A., Kim D.W., et al. What proportion of BRCA-associated breast cancer is human epidermal growth factor 2-low and eligible for additional targeted therapy? *J Surg Res.* 2024; 299: 217-223.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2024.04.032>.
50. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(3): 188-194.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji021>.
51. Choong G.M.Y., Yeong J., Lim J.X., et al. The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1-10 %) early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2024; 42(16): 513.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.513.
52. Vetter M., Fokas S., Biskup E., et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy with carboplatin for early triple negative breast cancer: a single center experience. *Oncotarget.* 2017; 8(43): 75617-75626.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18118>.
53. Schmid P., Cortes J., Pusztai L., et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(9): 810-821.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.
54. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1623-1649.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
55. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405-424.-DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
56. Garber J., Cameron D., Campbell C., et al. OlympiA: Phase 3, multicenter, randomized placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/BRCA2 pathogenic variants and high-risk HER2-negative primary breast cancer [Abstract]. In: Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2024. *Clin Cancer Res.* 2025; 31 (12 Suppl): Abstract nr GS1-09.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1557-3265.SABCS24-GS1-09>.
57. Yadav S., Boddicker N. J., Na J., et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol.* 2023; 41(9): 1703-1713.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01239>.
58. Mavaddat N., Peock S., Frost D., et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(11): 812-822.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt095>.
59. Makhnoon S., Shirts B.H., Bowen D.J. Clinical implications of variants of uncertain significance on management and outcomes of patients with breast cancer. *Genet Med.* 2021; 23(12): 2329-2337.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01284-w>.
60. Mersch J., Brown N., Pirzadeh-Miller S., et al. Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing. *JAMA.* 2018; 320(12): 1266-1274.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13152>.
61. O'Neill S.C., Rini C., Goldsmith R.E., et al. Psychological impact of receiving a variant of uncertain significance result from hereditary cancer genetic testing. *Genet Med.* 2020; 22(7): 1193-1201.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0785-6>.
62. Tung N.M., Robson M.E., Ventz S., et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol.* 2020; 38(36): 4274-4282.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02151>.
63. Ahles T.A., Root J.C., Ryan E.L. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *J Clin Oncol.* 2012; 30(30): 3675-3686.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0116>.
64. Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C., et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012; 13(4): e148-e160.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70383-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70383-7).
65. Rugo H.S., Turner N.C., Finn R.S., et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: A pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer.* 2018; 101: 123-133.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.017>.
66. Goetz M.P., Okera M., Wildiers H., et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: An age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186(2): 417-428.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06029-y>.
67. André F., et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929-1940.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.

68. Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(22): 2058-2070.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>.
69. Nader-Marta G., Tolane S.M., Mayer E.L. Inavolisib-based triplet therapy for PIK3CA-mutated hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *JCO Oncol Pract.* 2025; 2(1): 1-5.-DOI: <https://doi.org/10.1200/OA-25-00041>.
70. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A.H., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer: Hereditary breast and ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2023; 34(1): 20-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>.
71. Brufsky A.M., Mayer M., Rugo H.S., et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(14): 4834-4843.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2962>.
72. Amir E., Miller N., Geddie W., et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(6): 587-592.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.5232>.
73. Nakatani S., Hayashi T., Hosaka A., Maeda H. Prognostic value of HER2 discordance between primary and metastatic or recurrent breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2026; 217: 105016.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.105016>.
74. Божок А.А., Топузов Э.Э., Зирияходжаев А.Д., et al. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2016; 4(4): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24>. [Bozhok A.A., Topuzov E.E., Zikiryakhodzaev A.D., et al. Evaluation of the scientific results of the study entitled "Opportunities for surgical treatment of patients with stage IV breast cancer" performed by Russian Society of Oncomammalogists (RSOM). *Tumors of Female Reproductive System.* 2016; 4(4): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24> (In Rus)].
75. André F., Cortés J., Curigliano G., et al. A pooled analysis of trastuzumab deruxetecan in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer with brain metastases. *Ann Oncol.* 2024; 35(12): 1169-1180.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2347>.
76. Lin N.U., Claus E., Sohl J., et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: High incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008; 113(10): 2638-2645.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23930>.
77. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных ПМЖ. 2026; 309. *Российское общество онкоммаммологов.*-URL: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK-7WS/edit#heading=h.gjdgxs>. [Gold standard of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer. 2026; 309. *Russian Society of Oncomammalogists.*-URL: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK-7WS/edit#heading=h.gjdgxs> (In Rus)].
78. Robson M., Im S.A., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523-533.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
79. Tung N.M., Robson M.E., Ventz S., et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol.* 2020; 38(36): 4274-4282.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02151>.
80. Han Y., Wang J., Xu B. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer with special histological types: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *The Breast.* 2020; 54: 114-120.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.09.006>.
81. Mohammed A.A. The clinical behavior of different molecular subtypes of breast cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2021; 29: 100469.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100469>.
82. van der Heiden-van der Loo M., Schaapveld M., Ho V.K.Y., et al. Outcomes of a population-based series of early breast cancer patients with micrometastases and isolated tumour cells in axillary lymph nodes. *Ann Oncol.* 2013; 24(11): 2794-2801.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt243>.
83. Pareja F., Ferrando L., Lee S.S.K., et al. The genomic landscape of metastatic histologic special types of invasive breast cancer. *Breast Cancer.* 2020; 6: 53.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00195-4>.
84. Кудайбергенова А.Г., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., et al. Особые гистологические типы рака молочной железы. Неблагоприятный прогноз. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(3): OF-2408.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2408>. [Kudaibergenova A.G., Semiglazova T.Yu., Ponasenko O.I., et al. Special histological types of breast cancer. Favorable prognosis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(3): OF-2408.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2408> (In Rus)].
85. Yang L.-P., Sun H.-F., Zhao Y., et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in pleomorphic lobular breast carcinoma of the breast: a SEER population-based study. *Cancer Med.* 2017; 6(12): 2867-2875.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1244>.
86. Yamauchi H., Woodward W.A., Valero V., et al. Inflammatory breast cancer: What we know and what we need to learn. *The Oncologist.* 2012; 17(7): 891-899.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0039>.
87. Lewis G.D., Xing Y., Haque W., et al. Prognosis of lymphotropic invasive micropapillary breast carcinoma analyzed by using data from the National Cancer Database. *Cancer Commun.* 2019; 39(1): 60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0406-4>.
88. Moreno A.C., Lin Y.H., Bedrosian I., et al. Outcomes after treatment of metaplastic versus other breast cancer subtypes. *J Cancer.* 2020; 11(6): 1341-1350.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.40817>.
89. Wang J., Wei B., Albarracín C.T., 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: 147.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-147>.
90. Arecco L., Borea R., Magaton I.M., et al. Current practices in oncofertility counseling: updated evidence on fertility preservation and post-treatment pregnancies in young women affected by early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2024; 24(9): 803-817.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2024.2372337>.
91. ter Welle-Butalid M.E., Vriens I.J.H., Derhaag J.G., et al. Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36: 2593-2604.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01615-6>.

92. Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., et al. Поздние осложнения лекарственного лечения рака молочной железы: остеопороз, кардиотоксичность, нарушения фертильности (Часть 2). *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): OF-2029.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2029>. [Semiglazova T.Yu., Ponassenko O.I., Lyashchenko V.A., et al. Late complications of breast cancer treatment: osteoporosis, cardiotoxicity, fertility disorders (Part 2). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 17-34.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2029> (In Rus)].
93. Marklund A., Eloranta S., Wikander I., et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer — a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod*. 2020; 35(4): 929–938.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa029>.
94. Rothé F., Lambertini M., Goldrat O., et al. Circulating tumor DNA to interrogate the safety of letrozole-associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Front Oncol*. 2021; 11: 686625.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.686625>.
95. Park S.Y., Jeong K., Cho E.H., Chung H.W. Controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with breast cancer: Practical issues. *Clin Exp Reprod Med*. 2021; 48(1): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.5653/cerm.2020.03594>.
96. Yamamoto Y., Yamauchi C., Toyama T., et al. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer, 2022 Edition: changes from the 2018 edition and general statements on breast cancer treatment. *Breast Cancer*. 2024; 31(3): 340-346.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01566-6>. Epub 2024 Apr 3. Erratum in: *Breast Cancer*. 2024; 31(4): 736-737.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01589-z>.
97. Loibl S., Han S.N., Amant F. Being Pregnant and Diagnosed with Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2012; 7(3): 204-209.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000339674>.
98. Toesca A., Gentilini O., Peccatori F., et al. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg*. 2014; 11(4): 279-284.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0860-6>.
99. Lambertini M., Kamal N.S., Peccatori F.A., et al. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(9): 1395-408.-DOI: <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1061500>.
100. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004; 5(5): 283-291.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(04\)01466-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(04)01466-4).

Поступила в редакцию / Received / 09.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 25.02.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

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

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

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

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; SPIN: 2483-6309.

Светлана Геннадьевна Багрова / Svetlana G. Bagrova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2981-7666>; SPIN: 3642-5948.

Елена Михайловна Бит-Сава / Elena M. Bit-Sava / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>; SPIN: 5829-5573.

Алла Александровна Божок / Alla A. Bozhok / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1187-7989>; SPIN: 2933-7886.

Лариса Владимировна Болотина / Larisa V. Bolotina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN: 2787-5414.

Любовь Юрьевна Владимирова / Liubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>; SPIN: 4857-6202.

Вера Андреевна Горбунова / Vera A. Gorbunova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>; SPIN: 4439-2183.

Ирина Анатольевна Демидова / Irina A. Demidova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>; SPIN: 6946-2190.

Наталья Владимировна Деньгина / Natalia V. Dengina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2745>.

Людмила Григорьевна Жукова / Liudmila G. Zhukova / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4848-6938>; SPIN: 2177-6476.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; SPIN: 1909-7323.

Ирина Владимировна Колядина / Irina V. Kolyadina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; SPIN: 2297-4122.

Ирина Альбертовна Королева / Irina A. Koroleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>; SPIN: 6733-5815.

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.

Алексей Георгиевич Манихас / Alexey G. Manikhas / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9616-6635>; SPIN: 7919-6523.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN: 7346-0687.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; SPIN: 9932-6170.

Руслан Маликович Палтуев / Ruslan M. Paltuev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>; SPIN: 9963-3032.

Анастасия Анатольевна Пароконная / Anastasia A. Parokonnaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1710-0772>.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>; SPIN: 5441-2747.

Сергей Михайлович Портной / Sergey M. Portnoj / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8965-5040>.

Анна Эдуардовна Протасова / Anna E. Protasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>; SPIN: 4097-0969.

Григорий Александрович Раскин / Grigory A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>; SPIN: 4569-9756.

Валерий Витальевич Родионов / Valerii V. Rodionov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>; SPIN: 2716-7193.

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

Калдыгуль Кабаковна Смагулова / Kaldygul K. Smagulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>; SPIN: 3972-5214.

Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.

Эльдар Эскендерович Топузов / Eldar E. Topuzov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>; SPIN: 1065-4191.

Оксана Петровна Трофимова / Oxana P. Trofimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>; SPIN: 5487-3360.

Мона Александровна Фролова / Mona A. Frolova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>; SPIN: 2809-7737.

Ольга Сергеевна Ходорович / Olga S. Khodorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6014-4597>; SPIN: 8907-1850.

Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>; SPIN: 4152-3432.

Юлиана Сергеевна Шатова / Iuliana S. Shatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>; SPIN: 8503-3573.

