

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3-2022

TOM 68 VOL. 68

PROBLEMS  
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

*Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК,  
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук*

# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

3

ТОМ 68  
2022

Problems in oncology / Voprosy onkologii

---

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



## УЧРЕДИТЕЛЬ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор С.В. КАНАЕВ

Заместитель главного редактора В.Г. ЛЕМЕХОВ

Ответственный секретарь Л.М. БЕРШТЕЙН

А.М. Беляев (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), Г.И. Гафтон (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), М.И. Давыдов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), А.Д. Каприн (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), О.И. Кит (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) (Ростов-на-Дону), Г.М. Манихас (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.В. Семиглазов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.Ф. Семиглазов (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) (Санкт-Петербург), В.А. Солодкий (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Ю.С. Сидоренко (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Ростов-на-Дону), Э.Г. Топузов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), А.Ф. Урманчеева (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.И. Чиссов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Е.Л. Чойнзонов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Томск)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Р.А. Абдылдаев (Бишкек), Д.А. Алиев (Баку), Ж.А. Арзыкулов (Алматы), Р.О. Гагуа (Тбилиси), А.М. Галстян (Ереван), И.В. Залуцкий (Минск), Д.З. Зикирходжаев (Душанбе), Д.А. Коваленко (Мурманск), В.А. Косов (Сыктывкар), А.Ф. Лазарев (Барнаул), С.Н. Наврузов (Ташкент), В.М. Репин (Киров), Л.Д. Роман (Санкт-Петербург), Н.В. Румянцев (Омск), М.Ф. Софрони (Кишинев), В.Г. Черенков (Великий Новгород), В.Ф. Чехун (Киев), Р.Ш. Хасанов (Казань), И. Б. Щепотин (Киев)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций

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.

Порядковый номер журнала: 617. Подписано в печать: 15.06.2022 г. Дата выхода в свет: 30.06.2022 г.

Тираж 160 экз. Цена свободная. 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, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала: [journal@voprosyonkologii.ru](mailto:journal@voprosyonkologii.ru). Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

---

## Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47, e-mail: [annmo@rion.spb.ru](mailto:annmo@rion.spb.ru), [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)

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

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО ИПП «Издательство Ладога», СПб., ул. Пестеля, д. 13/15, литера Б, пом 6Н

## FOUNDER

***The Federal State Budget Institution "N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Public Health of Russian Federation***

## EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief S.V. KANAIEV (Dr. Med. Sc., Prof.)

Deputy Editor-in-Chief V.G. LEMEKHOV (Dr. Med. Sc., Prof.)

Executive Secretary L.M. BERSTEIN (Dr. Med. Sc., Prof.)

A.M. Belyaev (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), G.I. Gafton (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), M.I. Davydov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Moscow*), A.D. Kaprin (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), O.I. Kit (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Rostov-on-Don*), G.M. Manikhas (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.V. Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.F. Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Saint Petersburg*), Yu.S. Sidorenko (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Rostov-on-Don*), V.A. Solodky (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), E.G. Topuzov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), A.F. Urmancheeva (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.I. Chissov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), E.L. Choinzonov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Tomsk*)

## EDITORIAL COUNCIL

R.A. Abdyl daev (Bishkek), D.A. Aliev (Baku), Zh.A. Arzykulov (Almaty), R.O. Gagua (Tbilisi), A.M. Galstyan (Yerevan), I.V. Zalutsky (Minsk), D.Z. Zikiryakhodzhaev (Dushanbe), D.A. Kovalenko (Murmansk), V.A. Kosov (Syktyvkar), A.F. Lazarev (Barnaul), S.N. Navruzov (Tashkent), V.M. Repin (Kirov), L.D. Roman (Saint Petersburg), N.V. Rumyantsev (Omsk), M.F. Sofrony (Kishinev), V.G. Cherenkov (Veliky Novgorod), N.F. Chekhun (Kiev), R.Sh. Khasanov (Kazan), I.B. Shchepotin (Kiev)

The journal is included in the recommended by the Highest Attestation Commission's list of peer-reviewed scientific journals and editions for the publication of major scientific results of dissertations

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

Serial number: 617. Signed to print: 15.06.2022. Published by: 30.06.2022.

The circulation is 160 copies. Free price. 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> and email address of the journal: [journal@voprosyonkologii.ru](mailto:journal@voprosyonkologii.ru)

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

e-mail: [journal@voprosyonkologii.ru](mailto:journal@voprosyonkologii.ru). website: <http://voprosyonkologii.ru>

---

## ***Publisher — «Problems in Oncology»***

Tel./Fax (812) 596-89-47, e-mail: [annmo@rion.spb.ru](mailto:annmo@rion.spb.ru) [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)

All rights reserved. Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

We take no responsibility for the contents of advertising materials.

Printed in «Publisher Ladoga», St. Petersburg, 13/15, Pestel Street., B, rm. 6H

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Обзоры

- Титов А.А., Агарков Н.М., Митихина М.С.*  
Проблемы онкологов и онкологических больных, связанные с пандемией COVID-19
- Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Буньков К.В., Зорин С.Н., Романов А.В., Мишина Е.С., Камаль Халави Скафи*  
Роль эпителиально-мезенхимального перехода в формировании метастатического потенциала злокачественной опухоли на примере рака молочной железы
- Имянитов Е.Н., Филипенко М.Л., Кекеева Т.В., Демидова И.А.*  
Практические аспекты тестирования наследственных мутаций в генах BRCA1/2: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии
- Рассказова Е.А., Зирияходжаев А.Д., Каприн А.Д.*  
Рецидивы и края резекции R1 в зависимости от гистологических характеристик и молекулярно-биологических типов рака молочной железы
- Мортада В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Мортада М.М., Амиров Н., Чаннов В.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Бессонов А.А., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В., Беляев А.М.*  
Рак молочной железы. Деэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы

### Статистика

- Мерабишвили В.М.*  
Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура. (Популяционное исследование на уровне федерального округа)
- Мерабишвили В.М.*  
Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Погодичная летальность, медиана выживаемости, выживаемость больных. (Популяционное исследование на уровне федерального округа)
- Мерабишвили В.М.*  
Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа)

### Reviews

- 245 *Titov A.A., Agarkov N.M., Mitikhina M.S.*  
Problems of oncologists and cancer patients related to the COVID-19 pandemic
- 251 *Mnikhovich M.V., Bezuglova T.V., Bunkov K.V., Zorin S.N., Romanov A.V., Mishina E.S., Skafi K.H.*  
Role epithelial — mesenchymal transition in formation of metastatic potential of a malignant tumor on the example of a breast cancer
- 260 *Imyanitov E.N., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Demidova I.A.*  
Practical aspects of BRCA1/2 testing: position of the Russian society of molecular geneticists in oncology and oncohematology
- 267 *Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhaev A.D., Kaprin A.D.*  
Recurrences and edges of R1 resection depending on histological characteristics and molecular biological types of breast cancer
- 273 *Mortada V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F., Pesotsky R.S., Emelyanov A.S., Mortada M.M., Amirov N., Channov V.S., Tabagua T.T., Gigolaeva L.P., Yerechshenko S.S., Komyakhov A.V., Nikolaev K.S., Zernov K.Y., Zhiltsova E.K., Bessonov A.A., Bondarchuk Y.I., Enaldieva D.A., Semiglazov V.V., Busko E.A., Novikov S.N., Kanaev S.V., Belyaev A.M.*  
Breast cancer. De-Escalating Breast Cancer Surgery

### Statistics

- 286 *Merabishvili V.M.*  
The state of cancer care In Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure. (Population study at the federal district level)
- 294 *Merabishvili V.M.*  
The state of cancer care In Russia: breast cancer among the female population. Year-by-year lethality, median survival, survival of patients with cancer. (Population study at the federal district level)
- 303 *Merabishvili V.M.*  
The state of cancer care In Russia: breast cancer among the male population. Prevalence and survival of patients (Population study at the federal district level)

<p style="text-align: center;"><b>Оригинальные статьи</b> А. Клинические исследования</p>	<p style="text-align: center;"><b>Original research</b> A. Clinical research</p>
<p>Валитова А.А., Мельник Ю.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Криворотко П.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Черная А.В., Попова Н.С., Данилов В.В., Канаев С.В. Определение ОФЭКТ-КТ топографии сигнальных лимфоузлов для планирования лучевой терапии рака молочной железы</p>	<p>313 Valitova A.A., Melnik Y.S., Novikov S.N., Krzhivitskii P.I., Krivorotko P.V., Bryantseva Z.V., Akulova I.A., Chernaya A.V., Popova N.S., Danilov V.V., Kanaev S.V. SPECT-CT topography of sentinel lymph nodes for radiotherapy of breast cancer</p>
<p>Емельянов А.С., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Крживицкий П.И., Артемьева А.С., Черная А.В., Новиков С.Н., Гиголаева Л.П., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Амиров Н.С., Чаннов В.С., Ерещенко С.С., Донских Р.В., Зернов К.Ю., Семиглазов В.Ф. Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных РМЖ категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неoadъювантной терапии</p>	<p>322 Emelyanov A.S., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., Komyakhov A.V., Busko E.A., Krzhivitsky P.I., Artemyeva A.S., Chernaya A.V., Novikov S.N., Gigolaeva L.P., Tabagua T.T., Nikolaev K.S., Pesotsky R.S., Mortada V.V., Amirov N.S., Channov V.S., Yerechshenko S.S., Donskih R.V., Zernov K.Y., Semiglazov V.F. Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0</p>
<p>Топузов Э.Э., Орлова Р.В., Аршба Э.А., Скворцов В.А. Влияет ли суммарный размер опухоли при мультифокальном /мультицентричном раке молочной железы на выживаемость?</p>	<p>333 Topuzov E.E., Orlova R.V., Arshba E.A., Skvortsov V.A. Does the total tumor size in multifocal/multicentric breast cancer affect survival</p>
<p>Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Мизипова Г.И. Объективная оценка эффективности методов интраоперационной профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции</p>	<p>342 Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F., Mizipova G.I. Objective evaluation of intraoperative prevention methods for seroma formation after axillary lymphatic dissection</p>
<p>Шатова Ю.С., Пржедецкий Ю.В., Пржедецкая В.Ю., Ващенко Л.Н., Шевченко Н.А., Черникова Е.Н. Одномоментная одноэтапная препекторальная реконструкция молочной железы имплантами различного типа: текстурированные vs полиуретановые</p>	<p>348 Shatova Yu.S., Przhedetskij Yu.V., Przhedetckaya V.Yu., Vashchenko L.N., Shevchenko N.A., Chernikova E.N. DTI prepectoral breast reconstruction with implants: texture vs polyurethane</p>
<p>Орлова Р.В., Топузов Э.Э., Криворотко П.В., Вахитова А.А., Глузман М.И., Осидзе Л.Д. Промежуточные результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования VOG-01: «Оценка эффективности неoadъювантной комбинированной гормонотерапии у пременопаузальных больных с ER+ HER2- раком молочной железы»</p>	<p>354 Orlova R.V., Topuzov E.E., Krivorotko P.V., Vakhitova A.A., Gluzman M.I., Osidze L.D. Intermediate results of the prospective randomized controlled trial VOG-01: «Evaluation of the efficacy of neoadjuvant combined hormone therapy in premenopausal patients with ER+HER2- breast cancer»</p>
<p>Саманева Н.Ю., Владимирова Л.Ю., Франциянц Е.М., Сагакянц А.Б., Сторожакова А.Э., Лысенко И.Б., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Тишина А.В., Гайсултанова Я.С. Количество циркулирующих опухолевых клеток, факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии</p>	<p>362 Samaneva N.Yu., Vladimirova L.Yu., Frantsiyants E.M., Sagakyants A.B., Storozhakova A.E., Lysenko I.B., Kalabanova E.A., Kabanov S.N., Tishina A.V., Gaysultanova Ya.S. Blood levels of circulating tumor cells and factors of growth and progression in patients with locally advanced triple negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy</p>
<p>Карасев В.Е., Исмагилов А.Х. Влияние психоэмоционального состояния на развитие локальных рецидивов у пациенток с раком молочной железы после реконструктивных операций</p>	<p>367 Karasev V.E., Ismagilov A.H. Influence of the psycho-emotional state on the development of postoperative relapses in patients with breast cancer after reconstructive surgery</p>

*А.А. Титов<sup>1</sup>, Н.М. Агарков<sup>1,2</sup>, М.С. Митихина<sup>1</sup>*

## **Проблемы онкологов и онкологических больных, связанные с пандемией COVID-19**

<sup>1</sup> Юго-Западный государственный университет, г. Курск

<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет

**Новая коронавирусная инфекция или коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), был идентифицирован как возбудитель коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19). В начале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 шестой чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Пандемия COVID-19 существенно затронула многие группы населения в целом, но особенно тех, у кого сохранились клинические состояния, такие как наличие или лечение рака. Больные раком подвергаются более высокому риску развития тяжелого COVID-19, поскольку злокачественное новообразование и химиотерапия могут негативно повлиять на иммунную систему, а их ослабленное состояние также увеличивает риск инфекции. В настоящее время предпринимаются значительные усилия по разработке методов диагностики и лечения COVID-19, однако риски, методы и результаты лечения онкологических больных в период COVID-19 недостаточно изучены. Таким образом, основная цель проведенного исследования состоит в том, чтобы собрать соответствующие данные для четкого понимания прогноза COVID-19 у онкологических больных и дать рекомендации по улучшению клинического ведения этих пациентов.**

**Ключевые слова:** онкология, COVID-19

С момента появления коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) высокая заболеваемость и уровень смертности от данного заболевания стали главной причиной значительного бремени для общественного здравоохранения во всем мире [1]. Все факторы риска, которые повышают тяжесть или смертность от текущего коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19), не до конца идентифицированы, но являются серьезными у пациентов с ослабленным иммунитетом и злокачественными опухолями [2]. Онкологические пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, которые получают терапию,

разрушающую Т-клетки, или иммуносупрессивную терапию, или перенесли трансплантацию аллогенных кроветворных клеток, подвергаются более высокому риску заражения тяжелой инфекцией. Кроме того, увеличение числа госпитализаций и внутрибольничная передача SARS-CoV-2 являются еще одной причиной резкого роста числа инфекций в этой группе больных. Также глюкокортикоиды, используемые в различных протоколах терапии, подавляют как гуморальный, так и клеточный иммунитет [3].

Кроме того, хирургическое вмешательство и лучевая терапия являются еще одним фактором, который делает онкологических больных более восприимчивыми ко всем видам инфекций, включая вирусные заболевания [4]. Все вышперечисленные проблемы повышают тяжесть COVID-19, вероятность госпитализации и поступления в отделение интенсивной терапии, необходимость искусственной вентиляции легких и смертность в этой группе высокого риска. Наихудшие исходы COVID-19, включая острый респираторный дистресс-синдром, септический шок, острую ишемию миокарда и смерть, также будут более вероятны у онкологических больных, перенесших операцию или химиотерапию в течение 14–30 дней до заражения вирусом [4].

### **Факторы риска, влияющие на тяжесть инфекции у онкологических больных**

Недавние исследования в США показали, что больные раком с COVID-19 с большей вероятностью будут госпитализированы в отделение интенсивной терапии и им потребуются искусственная вентиляция легких [5]. Кроме того, задержка приема из-за сходства симптомов COVID-19 и рака может быть еще одной причиной более вероятного прогрессирования тяжелого заболевания. В одном исследовании показатель летальности среди онкологических больных достиг 5,6%, в то время как смертность, связанная с COVID среди населения, в целом составила 2,3% [6]. Поэтому факторы риска, которые могут ухудшить исходы у онкологических больных, должны быть тщательно изучены.

В наше исследование вошли факторы риска для развития тяжелых осложнений COVID-19 у онкологических больных среди тех, кто получает противоопухолевое лечение в течение 14 дней для COVID-19. Во многих исследованиях диагностика, химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия, иммунотерапия и наличие очагов консолидации при первой компьютерной томографии легких на приеме были определены в качестве существенных факторов риска [5, 6]. Также из-за более мощной миелосупрессивной терапии, которую они получали, у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями вероятность развития тяжелой инфекции выше, чем у пациентов с солидными опухолями [3]. Еще один важный момент, который следует учитывать, заключается в том, что симптомы и рентгенологические особенности пневмонита могут совпадать с симптомами пневмонии, связанной с COVID-19. В отношении последнего дексаметазон и ремдесивир показали обнадеживающие результаты [7]. С другой стороны, основным методом лечения пневмонита является иммуносупрессивная терапия. В одном из исследований было показано, что иммуносупрессия может быть связана с повышенным риском прогрессирования тяжелого COVID-19, особенно на ранней стадии инфекции [7]. Поэтому, различие между этими двумя сущностями может быть сложным для клиницистов, и оно является оправданным.

Чувствительность теста ОТ-ПЦР SARS-CoV-2 во многих исследованиях была довольно низкой, а последствия неправильной интерпретации могут быть слишком серьезными. На основе методов визуализации, лабораторных анализов, ОТ-ПЦР-теста SARS-CoV-2 и, при необходимости, бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем может быть предложен диагностический план, который поможет клиницистам в повседневной практике установить правильный диагноз между этими двумя аналогичными заболеваниями, что приведет к началу эффективного курса терапии [7]. Кроме того, исследования, проведенные среди пациентов с различными злокачественными новообразованиями во Франции, показали, что тремя наиболее распространенными злокачественными новообразованиями у пациентов, инфицированных COVID-19, были опухоли желудочно-кишечного тракта, немелкоклеточный рак легких и рак головы и шеи. Имея это в виду, пациенты с новообразованиями легких должны быть одной из приоритетных групп для программ профилактики COVID-19 [8].

Несколько факторов также могут увеличить риск COVID-19 у онкологических больных (несвоевременное поступление, низкая чувствительность или неправильная интерпретация тестов

ОТ-ПЦР SARS-CoV-2). В некоторых случаях первоначальный диагноз может быть неверным из-за сходства симптомов рака и COVID-19. Существуют также факторы риска для лечения рака, включая химиотерапию, таргетную терапию, лучевую терапию, иммунотерапию [9].

### Проблемы онкологов во время пандемии COVID-19

Эпидемическое распространение новой коронавирусной инфекции создало значительные проблемы в клинической практике онкологов, особенно в области диагностики и терапии. Исследование в Нидерландах показало, что частота диагностики рака и вновь выявленных злокачественных новообразований была значительно ниже во время пандемии, чем до вспышки заболеваемости COVID-19 [10]. Систематический обзор 62 исследований выявил задержки или нарушения в оказании медицинской помощи при раке из-за пандемии COVID-19 [11]. В исследованиях рассматривались 38 различных категорий задержек и сбоев, имеющих потенциальное влияние на план лечения, диагностику или процесс оказания медицинских услуг. Большинство задержек и сбоев в этом исследовании заключались в сокращении рутинной деятельности онкологических служб, сокращении числа онкологических операций, задержке лучевой терапии, переносе или отмене амбулаторных посещений. Согласно этому исследованию, 77,5% пациентов сообщили о прерывании лечения и диагностики [11].

Онкологи должны тщательно определить риск воздействия COVID-19 у своих пациентов. Поскольку диагноз рака подвергает инфицированных пациентов значительно повышенному риску заболеваемости, включая необходимость искусственной вентиляции легких, целесообразно уменьшить воздействие COVID-19 для онкологических больных в системе здравоохранения. Однако последствия несвоевременной диагностики или лечения распространенных видов рака также должны быть тщательно рассмотрены [12] и решение о продолжении поддерживающей терапии должно приниматься индивидуально. Некоторые гематологические виды рака, такие как острый лейкоз, и многие солидные опухоли, включая рак легких или поджелудочной железы, требуют срочной диагностики и терапии [3]. Напротив, другие распространенные новообразования на ранних стадиях (например, рак молочной железы) не требуют немедленного вмешательства. Например, поддерживающий ритуксимаб при фолликулярных и мантийно-клеточных лимфомах является наглядным примером того, где необходимы изменения в поддерживающей

терапии, поскольку этот анти-CD20 агент может значительно ингибировать В-клетки, что приводит к гораздо более низкому иммунному ответу на патогенез SARS-CoV-2. Тем не менее, задержка в лечении метастатического рака может привести к гораздо худшему прогнозу, высокому прогрессированию заболевания и большему количеству госпитализаций [13].

Во время пандемии COVID-19 общим желанием врачей было отложить неоперабельные химиотерапевтические вмешательства у онкологических больных. Однако в настоящее время считается, что противоопухолевую терапию не следует откладывать или прекращать у пациентов без подозрения или подтверждения SARS-CoV-2. Если у пациента была обнаружена коронавирусная инфекция, то в этом случае он должен быть помещен в карантин [14]. Противоопухолевую терапию следует отложить на срок до 14 дней, но, если инфекция подтверждена, настоятельно рекомендуется отложить или прекратить химиотерапию, так как это значительно увеличит риск заболеваемости и смертности [14].

Кроме того, хирургическое вмешательство или лучевая терапия у онкологических больных настоятельно не рекомендуется в острой фазе инфекции SARS-CoV-2 [15]. Еще одним важным вопросом является выяснение сходства между некоторыми симптомами COVID-19 и раком на момент постановки диагноза (например, лихорадка или кашель), что может привести к неправильной постановке диагноза или задержке диагностики злокачественных новообразований, таких как острый лейкоз, первичная лимфома средостения или рак легких [16]. Также преобладающие периферические помутнения матового стекла или уплотнения легких в нижних долях являются распространенными рентгенологическими проявлениями метастатического рака легких. Дифференцировать COVID-19 от вышеуказанных новообразований в данной ситуации довольно сложно. В этих случаях позитронно-эмиссионная компьютерная томография является подходящим диагностическим вариантом для дифференциации активных поражений от новых инфекций, вызванных лежащими в основе злокачественных поражений [16]. Сопутствующие заболевания являются еще одним жизненно важным фактором, определяющим заболеваемость онкологических больных. Исследование иранских ученых показало, что смертность была значительно выше у больных раком, инфицированных SARS-CoV-2, хотя сопутствующие заболевания, например, сахарный диабет или артериальная гипертензия, были более распространены у нераковых пациентов. Более того, вероятность положительного теста на ОТ-ПЦР SARS-CoV-2

была значительно выше у пациентов без злокачественных новообразований [17].

### **Проблемы хирургии во время пандемии COVID-19**

Во время пандемии COVID-19 были даны рекомендации по хирургическому лечению распространенных злокачественных новообразований, касающихся конкретных видов рака. Например, при гинекологических раковых заболеваниях операции рекомендуется отложить, при этом необходимо проводить только экстренные или срочные операции [18]. Вместо этого можно использовать лучевую терапию и сопутствующую химиолучевую терапию, особенно при новообразованиях органов пищеварения. Лапароскопическую хирургию также можно проводить со строгими мерами предосторожности [4]. Кроме того, также может быть рассмотрена паллиативная терапия, такая как стентирование при раке пищевода, однако следует отметить, что отложенная онкологическая операция может привести к прогрессированию рака, в результате чего опухоль больше не поддается резекции, что приводит к худшим результатам выживаемости [4]. В одном из европейских исследований были представлены первоначальные оценки и ориентиры для будущих исследований влияния пандемии COVID-19 на показатели резекции при онкологических заболеваниях [19]. Как и ожидалось, во всех участвующих хирургических отделениях отмечают сокращение числа резекций опухолей всех типов. В среднем, количество резекций (для всех опрошенных типов рака) сократилось почти на треть, что согласуется по оценкам с другой публикацией, 38% всех онкологических операций во всех дисциплинах по всему миру были отменены из-за кризиса COVID-19 [19]. Таким образом, у пациентов, которые должны быть прооперированы, как минимум должен быть отрицательный ОТ-ПЦР тест для проведения плановой операции. Кроме того, врачи должны носить соответствующие средства индивидуальной защиты (СИЗ), такие как маски N95, защитные очки, халаты и перчатки.

### **Проблемы лучевой терапии во время пандемии COVID-19**

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований, однако это вмешательство может привести к иммуносупрессии, вызывая угнетение костного мозга и лимфопению. Таким образом, лучевая терапия может подвергнуть пациента повышенному риску инфекции, заболеваемости или смертности [15]. Пациенты, проходящие этот вид лечения, обычно продолжают лечение

в течение нескольких недель, но поскольку интервалы между сеансами лучевой терапии во время коронавирусной инфекции увеличились, это привело к снижению их терапевтической эффективности. Таким образом, если лечение было отложено, например, плановые операции, неблагоприятные клинические исходы могут стать неизбежными, поскольку этот метод лечения обычно состоит из многофракционных курсов терапии, требующих ежедневных посещений клиники [20]. Более того, некоторые из побочных эффектов лучевой терапии и даже некоторые проявления рака (например, низкая температура, кашель, боль в горле и ринорея) имитируют симптомы COVID-19 [20].

В разных онкологических центрах было внедрено несколько протоколов для снижения бремени этой эпидемии. Многие онкологические центры проводят лучевую терапию для пациентов с отрицательными результатами ОТ-ПЦР теста на COVID-19, в то время как другие рекомендуют бессимптомным пациентам подождать, пока не пройдет период изоляции. Для подтвержденных пациентов с COVID-19, которые полностью выздоровели, почти все онкологические центры рекомендуют начинать лучевую терапию после карантина в течение не менее 14 дней, но следует отметить, что неоправданная задержка этих сеансов негативно скажется на лечении рака [21]. Кроме того, почти во всех центрах лучевой терапии запланированы зоны для ранее инфицированных пациентов с COVID-19, которые будут проходить лечение отдельно от неинфицированных пациентов. На ранних стадиях злокачественных новообразований пациенты с отрицательным тестом проходят лучевую терапию только в том случае, если это считается абсолютно необходимым. В то же время пациентам с местнораспространенными опухолями рекомендуется сначала провести неоадьювантную химиотерапию или гормональную терапию, а затем продолжить лучевую терапию после некоторой задержки [21]. Пациентам, которые уже прошли лучевую терапию, необходимо индивидуально оценить следует ли продолжать терапию предыдущей дозой или уменьшить её. Кроме того, можно также рассматривать использование протонно-лучевой терапии, стереотаксического облучения тела или гипофракционированного графика для снижения риска иммуносупрессии, связанной с радиацией [15].

#### **Противоопухолевые препараты, которые потенциально могут быть использованы для лечения COVID-19**

Считается, что провоспалительное состояние, возникающее в результате цитокинового

шторма, значительно ухудшает состояние пациентов с COVID-19. Следовательно, предполагается, что группа иммуносупрессивных методов лечения может играть защитную роль в оказании помощи инфицированным пациентам за счет снижения интенсивности цитокинового шторма и тем самым предотвращения дальнейшего повреждения легочной ткани [22]. Некоторые лекарства, используемые для химиотерапии или иммунотерапии у онкологических больных, также могут эффективно ингибировать COVID-19, стимулируя иммунный ответ [22]. Важными примерами являются некоторые препараты, которые доказали свою эффективность при лечении острой респираторной вирусной инфекции, ближневосточного респираторного синдрома и инфекций COVID-19. Так эрлотиниб — ингибитор рецептора эпидермального фактора роста, который используется для лечения немелкоклеточного рака легких и рака поджелудочной железы, может взаимодействовать с антиретровирусными препаратами, такими как лопинавир и ритонавир, которые использовались для лечения COVID-19 [23]. Кроме того, руксолитиниб, барицитиниб и тофацитиниб также показали многообещающие результаты в лечении COVID-19 путем гиперреактивации иммунного ответа на инфекцию [23].

Ингибиторы интерлейкина, которые нацелены на IL-6 и другие цитокины (тоцилизумаб и сарилумаб), эффективны при специфических неоплазиях, включая лимфопролиферативные нарушения, синдром Кастанмана и тлеющую множественную миелому, и в настоящее время успешно используются во время инфекции SARS-CoV-2 [24]. Кроме того, являясь медиатором цитокинов, который включен в схемы лечения некоторых видов рака, таких как хронический миелолейкоз, лейкоз волосатых клеток, меланома и саркома Капоши, интерфероны могут уменьшать вирусные инфекции и улучшать вирусный клиренс [22]. Кроме того, ингибиторы CCR5 (леронлимаб, талидомид и леналидомид), одобренные для лечения некоторых злокачественных новообразований, также показали эффективность против инфекции SARS-CoV-2 [22, 25].

#### **Заключение**

Онкологические больные подвергаются исключительно высокому риску развития инфекции SARS-CoV-2, а также имеют более высокую заболеваемость и смертность, что вызывает необходимость уделять особое внимание этой группе пациентов. Для лечения онкологических больных во время пандемии COVID-19 могут быть предприняты различные стратегии. Одной

из стратегий может быть соблюдение строгих личных мер предосторожности для каждого больного раком или обеспечение более интенсивного ухода и лечения онкологических больных, инфицированных SARS-CoV-2. Рекомендуется продолжить лечение рака, несмотря на потенциальный более высокий риск заражения SARS-CoV-2 во время противоопухолевой терапии. Тем не менее, операции могут быть отложены по решению врачей, а группа риска должна быть приоритетной в программе вакцинации по борьбе с COVID-19.

*Вклад авторов:*

Титов А.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных;

Агарков Н.М. — написание текста; утверждение окончательного варианта статьи; ответственность за целостность всех частей статьи;

Митихина М.С. — сбор и обработка данных.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Javanian M, Bayani M, Shorki M et al. Risk factors for mortality of 557 adult patients with COVID-19 in Babol, Northern Iran: a retrospective cohort study // Bratisl Lek Listy. 2021;122(1):34–38. doi:10.4149/BLL\_2021\_003
- Li X, Xu S, Yu M et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):110–118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
- Al-Quteimat OM, Amer AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients // Am J Clin Oncol. 2020;43(6):452–455. doi:10.1097/SOC.0000000000000712
- Секачева М.И., Русанов А.С., Фатьянова А.С. и др. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 // Сеченовский вестник. 2020;11(2):62–73 [Sekacheva MI, Rusanov AS, Fatyanova AS et al. Osobennosti vedeniya onkologicheskikh pacientov vo vremya pandemii koronavirusnoj infekcii COVID-19 // Sechenovskii vestnik. 2020;11(2):62–73 (In Russ.)]. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.2.62-73
- Mehta V, Goel S, Kabarriti R et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System // Cancer Discov. 2020;10(7):935–941. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0516
- Afshar ZM, Dayani M, Naderi M et al. Fatality rate of COVID-19 in patients with malignancies: a systematic review and meta-analysis // J Infect. 2020;81(2):e114–e116. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.062
- Dumoulin DW, Gietema HA, Paats MS et al. Differentiation of COVID-19 Pneumonitis and ICI Induced Pneumonitis // Front Oncol. 2020;10:577696. doi:10.3389/fonc.2020.577696
- Lievre A, Turpin A, Ray-Coquard I et al. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO-002 CACOVID-19) // Eur J Cancer. 2020;141:62–81. doi:10.1016/j.ejca.2020.09.035
- Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Онкологическая служба в условиях COVID-19 (обзор литературы) // Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3):233–240 [Gantsev ShKh, Menshikov KV. Onkologicheskaya sluzhba v usloviyakh COVID-19 (obzor literatury) // Kreativnaya khirurgiya i onkologiya. 2020;10(3):233–240 (In Russ.)]. doi:10.24060/2076-3093-2020-10-3-233-240
- Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RH et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands // Lancet Oncol. 2020;21(6):750–751. doi:10.1016/S1470-2045(20)30265-5
- Riera R, Bagattini AM, Pacheco RL et al. Delays and Disruptions in Cancer Health Care Due to COVID-19 Pandemic: Systematic Review // JCO Glob Oncol. 2021;7:311–323. doi:10.1200/GO.20.00639
- Фадеева Е.В. Онкологическая помощь в условиях пандемии COVID-19 // Социологическая наука и социальная практика. 2021;9(1):61–73 [Fadeeva EV. Onkologicheskaya pomoshch' v usloviyakh pandemii COVID-19 // Sociologicheskaya nauka i social'naya praktika. 2021;9(1):61–73 (In Russ.)]. doi:10.19181/snsp.2021.9.1.7874
- Larson C, Oronskiy B, Goyal S et al. COVID-19 and cancer: A guide with suggested COVID-19 rule-out criteria to support clinical decision-making // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2020;1874(2):188412. doi:10.1016/j.bbcan.2020.188412
- Самохина И.В., Сагакянц А.Б. Работа в условиях пандемии COVID-19 — опыт биобанка ФГБУ «НМИЦ Онкологии» Минздрава России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):184–190. doi:10.15829/1728-8800-2020-2741 [Samokhina IV, Sagakyants AB. Rabota v usloviyakh pandemii COVID-19 — opyt biobanka FGBU «NMIc Onkologii» Minzdrava Rossii // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020;19(6):184–190 (In Russ.)]. doi:10.15829/1728-8800-2020-2741
- Ишкинин Е.И., Ибраев Р.З., Раймбеков Р.Б. и др. Услуги лучевой терапии во время пандемии COVID-19 // Онкология и радиобиология Казахстана. 2021;2:22–24. doi:10.52532/2521-6414-2021-2-60-22-24 [Ishkinin EI, Ibraev RZ, Raimbekov RB et al. Uslugi luchevoj terapii vo vremya pandemii COVID-19 // Onkologiya i radiobiologiya Kazakhstana. 2021;2:22–24 (In Russ.)]. doi:10.52532/2521-6414-2021-2-60-22-24
- Doroudinia A, Hosseinzadeh E, Asli IN et al. Diagnostic errors of coronavirus infection: role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan // Biomed Biotechnol Res J. 2020;4(4): 337.
- Shahidsales S, Aledavood SA, Joudi M et al. COVID-19 in cancer patients may be presented by atypical symptoms and higher mortality rate, a case-controlled study from Iran // Cancer Rep. 2021;4(5):e1378. doi:10.1002/cnr2.1378
- Левченко Н.Е., Петрожицкая А.А. Пандемия COVID-19: рекомендации по лечению гинекологического рака // Экспериментальная и клиническая урология. 2020;3:10–15. doi:10.29188/2222-8543-2020-12-3-10-14 [Levchenko NE, Petrozhitskaya AA. Pandemiya COVID-19: rekomendacii po lecheniyu ginekologicheskogo raka // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.

- 2020;3:10–15 (In Russ.)). doi:10.29188/2222-8543-2020-12-3-10-14
19. Stoss C, Steffani M, Pergolini I et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Surgical Oncology in Europe: Results of a European Survey // *Dig Surg*. 2021;38(4):259–265. doi:10.1159/000515186
  20. Wu S, Zheng D, Liu Y et al. Radiation Therapy Care During a Major Outbreak of COVID-19 in Wuhan // *Adv Radiat Oncol*. 2020;5(4):531–533. doi:10.1016/j.adro.2020.03.004
  21. Gonnelli A, Montrone S, Cocuzza P et al. Radiotherapy in the COVID-19 Pandemic Era // *In Vivo*. 2020;34(6):3731–3734. doi:10.21873/invivo.12222
  22. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Особенности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями и проведение клинических исследований в области онкологии в условиях пандемии COVID-19: опыт зарубежных стран // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(4):278–282. doi:10.15690/vramn1384 [Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV et al. Osobennosti lecheniya pacientov s onkologicheskimi zabolovaniyami i provedenie klinicheskikh issledovaniy v oblasti onkologii v usloviyah pandemii COVID-19: opyt zarubezhnykh stran // *Vestnik Rossijskoi akademii medicinskih nauk*. 2020;75(4):278–282 (In Russ.)). doi:10.15690/vramn1384
  23. Stebbing J, Phelan A, Griffin I et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments // *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):400–402. doi:10.1016/S1473-3099(20)30132-8
  24. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M et al. Tocilizumab: A Therapeutic Option for the Treatment of Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 // *Arch Med Res*. 2020;51(6):595–597. doi:10.1016/j.arcmed.2020.05.009
  25. Agresti N, Lalezari JP, Amodeo PP et al. Disruption of CCR5 signaling to treat COVID-19-associated cytokine storm: Case series of four critically ill patients treated with leronlimab // *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100083. doi:10.1016/j.jtauto.2021.100083

Поступила в редакцию 12.02.2022

A.A. Titov<sup>1</sup>, N.M. Agarkov<sup>1,2</sup>, M.S. Mitikhina<sup>1</sup>

### Problems of oncologists and cancer patients related to the COVID-19 pandemic

<sup>1</sup> South-Western State University, Kursk, Russia

<sup>2</sup> Belgorode State National Research University, Russia

A new coronavirus infection or coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) has been identified as the causative agent of the 2019 coronavirus disease (COVID-19). In early 2020, the World Health Organization declared COVID-19 the sixth public health emergency of international importance. The COVID-19 pandemic has significantly affected many groups of the general population, but especially those who have preserved clinical conditions, such as the presence or treatment of cancer. Cancer patients are at a higher risk of developing severe COVID-19, as malignancy and chemotherapy can negatively affect the immune system, and their weakened condition also increases the risk of infection. Currently, significant efforts are being made to develop methods for the diagnosis and treatment of COVID-19, but the risks, methods and results of treatment of cancer patients during COVID-19 have not been sufficiently studied. Thus, the main purpose of this study is to collect relevant data for a clear understanding of the prognosis of COVID-19 in cancer patients and to make recommendations for improving the clinical management of these patients.

**Key words:** oncology, COVID-19

### Сведения об авторах

*Титов Антон Андреевич*, студент кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, anton-titov-2001@mail.ru

*Агарков Николай Михайлович*, д-р мед. наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85, vitalaxen@mail.ru

*Митихина Мария Сергеевна*, студентка кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, mitikhina2@mail.ru

*Titov Anton*, student of the Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, 94 50 years of October Str., Kursk, 305040, Russia, anton-titov-2001@mail.ru

*Agarkov Nikolay*, PhD Med. Sci., professor of the Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, 94 50 years of October Str., Kursk, 305040, Russia; senior researcher of the laboratory «Problems of Aging», Belgorod National Research University, Russia, Belgorod, Pobedy, 85, vitalaxen@mail.ru

*Mitikhina Maria*, student of the Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, 94 50 years of October Str., Kursk, 305040, Russia, mitikhina2@mail.ru

*М.В. Мнихович<sup>1</sup>, Т.В. Безуглова<sup>1</sup>, К.В. Буньков<sup>2</sup>, С.Н. Зорин<sup>3</sup>, А.В. Романов<sup>1</sup>,  
Е.С. Мишина<sup>4</sup>, К.Х. Скафи<sup>5</sup>*

## **Роль эпителиально-мезенхимального перехода в формировании метастатического потенциала злокачественной опухоли на примере рака молочной железы**

<sup>1</sup> ФГБНУ НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>5</sup> Медицинский центр Калалит, Иерусалим, Израиль

**В последние годы в онкологии отмечается значительный рост интереса к эпителиально-мезенхимальному переходу — процессу приобретения эпителиальными клетками свойств и признаков мезенхимальных клеток. В настоящее время получены убедительные доказательства того, что эпителиально-мезенхимальный переход играет важную роль в эмбриогенезе, при заживлении ран и формировании фиброза, а также он вовлечен в патогенез развития и прогрессирования злокачественных новообразований. В статье обсуждается роль эпителиально-мезенхимального перехода в метастазировании на примере рака молочной железы. Приведены современные данные о молекулярно-биологических механизмах эпителиально-мезенхимального перехода с обсуждением значимости важнейших индукторов и регуляторов этого процесса. Показана роль генетических факторов и опухолевого микроокружения в процессе эпителиально-мезенхимального перехода. Отдельно обсуждается проблема взаимосвязи эпителиально-мезенхимального перехода и формирования раковых стволовых клеток.**

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование, раковые стволовые клетки, трансформирующий ростовой фактор бета, E-кадгерин, опухолевая гетерогенность

### **Введение**

Понятие эпителиально-мезенхимального перехода, его роль в онкогенезе. Термином «эпителиально-мезенхимальный переход» (ЭМП) обозначается процесс функциональных и фенотипических изменений, сопровождающих приобретение эпителиальными клетками признаков и свойств мезенхимальных клеток, включая подвижность и способность к миграции. ЭМП является одним из фундаментальных биологи-

ческих механизмов, участвующих в эмбриональном развитии, созревании стволовых клеток, процессе заживления ран и регенерации [1–3]. Интенсивное изучение ЭМП, которое особенно активно осуществляется с конца XX века, позволило убедительно показать, что этот процесс играет важную роль не только в нормальных физиологических условиях, но и при развитии различных патологических состояний. При некоторых заболеваниях, сопровождающихся развитием фиброза, наблюдается ЭМП [4]. Особую роль ЭМП принимает в канцерогенезе и процессе метастазирования злокачественных опухолей [5–7]. Все это обуславливает значительный интерес к изучению ЭМП как в норме, так и при патологических состояниях для уточнения патогенетических механизмов развития различных заболеваний, разработки новых биомаркеров и методов терапии [8, 9].

При ЭМП происходит приобретение эпителиальными клетками целого ряда признаков мезенхимальных клеток, что отражается в изменениях, затрагивающих различные уровни клеточной организации [2]. При ЭМП наблюдаются многочисленные и до настоящего времени окончательно неизученные молекулярные изменения, включающие, в частности, перестройку цитоскелета и изменения экспрессии различных белков (транскрипционных факторов, матриксных металлопротеиназ, белков плотных контактов и других) [10]. При ЭМП наблюдается снижение экспрессии эпителиальных маркеров — E-кадгерина, окклюдина и цитокератина, а также приобретение клетками способности экспрессировать виментин, N-кадгерин и фибронектин [11]. Изменение экспрессии различных генов при ЭМП сопровождается сложной морфологической и функциональной перестройкой. Морфологические изменения включают нарушение связей клетки с базальной мембраной и соседними клетками, а также приобретение клетками вытянутой веретенообразной формы.

В контексте изучения роли ЭМП в канцерогенезе большое значение имеют функциональные изменения клеток, включающие способность отделяться от соседних клеток, повышенную инвазивность, формирование устойчивости к апоптозу и химиотерапии, а также приобретение признаков раковых стволовых клеток [1, 3, 7, 12]. Все это обуславливает большое значение ЭМП при канцерогенезе для опухолевой миграции и метастазирования.

Важно отметить, что ЭМП является транзитным процессом, что отражено в рекомендации использовать термин «транзикация (transiction)», принятой на первом заседании Международной Ассоциации по изучению ЭМП (The EMT International Association, TEMTIA) [13]. Описан обратный ЭМП процесс, названный мезенхимально-эпителиальным переходом (МЭП), который также может играть важную роль в канцерогенезе [14].

В настоящее время выделяют 3 типа ЭМП. 1-й тип ЭМП протекает во время эмбриогенеза в норме, в частности, на этапах гаструляции и миграции клеток нервного гребешка; он необходим для нормального формирования различных органов и тканей. В 1-м типе ЭМП вступают клетки первичного или вторичного эпителия зародыша с формированием мезенхимальных клеток. 2-й тип ЭМП наблюдается при заживлении и регенерации тканей, а также при развитии фиброза различных органов. Во 2-м типе ЭМП вступают зрелые эпителиальные клетки, а в его исходе образуются фибробласты и миофибробласты. Наконец, 3-й тип ЭМП наблюдается в процессе канцерогенеза при прогрессии эпителиальных опухолей различной локализации и сопровождается приобретением злокачественными клетками свойств раковых стволовых клеток и прометастатического потенциала. Важными отличительными особенностями 3-го типа ЭМП являются его неконтролируемость и агрессивность, что обусловлено его развитием на фоне генетической нестабильности, а также в условиях снижения экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста [1, 2, 13]. Необходимо отметить, что при канцерогенезе ЭМП не является механизмом злокачественной трансформации клеток, а скорее является следствием активации и/или супрессии различных генов вследствие озлокачествления клеток. Также разделяют частичный и полный ЭМП. Для частичного ЭМП характерны изменения профиля экспрессируемых маркеров, перестройка цитоскелета, однако при этом сохраняется связь клетки с соседними клетками. Не исключено, что частичный ЭМП играет роль в коллективной миграции опухолевых клеток [15].

Эпителиально-мезенхимальный переход и формирование метастатического потенциала при раке молочной железы. ЭМП считается одним из механизмов приобретения клетками прометастатического потенциала, что определяет важнейшую роль этого процесса для метастазирования злокачественных новообразований. Роль ЭМП при раке молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее хорошо изученных [16–18].

Важно отметить, что феномен ЭМП при РМЖ и опухолях другой локализации до настоящего времени изучен преимущественно в различных экспериментальных системах в условиях *in vitro* и *in vivo*, что существенно затрудняет уточнение роли ЭМП в метастазировании в клинических условиях. До настоящего времени отсутствуют специфичные молекулярные маркеры, которые могли бы позволить определить степень вовлечения эпителиальных клеток в ЭМП. При полном ЭМП клетки могут совершенно утрачивать экспрессию эпителиальных белков, что не позволяет отличить их от нормальных стромальных клеток [2, 16].

К настоящему времени для изучения роли феномена ЭМП в метастазировании и прогрессировании опухоли предложено несколько моделей РМЖ у трансгенных мышей. Преимуществом исследований РМЖ на модельных животных по сравнению с клеточными культурами является возможность воспроизведения стромальной среды с дифференцированным картированием стромальных и эпителиальных клеток [16]. В исследованиях на модельных животных, в частности показано, что опухоли, содержащие клетки с одновременной экспрессией эпителиальных и мезенхимальных маркеров, то есть обладающие признаками ЭМП, обладают более высоким метастатическим потенциалом [19].

Установлено несколько гистологических коррелятов, ассоциированных с ЭМП при РМЖ и подтверждающих роль этого процесса в метастазировании. В частности, показано, что увеличение экспрессии генов, участвующих в ЭМП, ассоциировано с низкой степенью дифференцировки клеток опухоли [20]. Увеличение экспрессии ассоциированных с ЭМП маркеров (виментин, АСТА2, N-кадгерин, кадгерин-11, SPARC, ламинин и фасцин) вместе с уменьшением экспрессии E-кадгерина характерно для базальноклеточного РМЖ, который характеризуется более частым развитием метастазов и более неблагоприятным прогнозом по сравнению с другими вариантами РМЖ [21]. Одним из основных признаков ЭМП является снижение экспрессии E-кадгерина — ключевого компонента межклеточных адгезионных контактов в эпителиальных тканях, который в течение длительного времени рассматривается в качестве супрессора опухоле-

вого роста [22]. При дольковом РМЖ утрата экспрессии E-кадгерина выявляется в 85% случаев [23]. Отмечена корреляция между снижением или угнетением экспрессии E-кадгерина и инвазивностью опухоли, формированием отдаленных метастазов и неблагоприятным прогнозом [24, 25]. Это служит дополнительным косвенным подтверждением роли ЭМП при РМЖ. Кроме того, необходимо отметить, что E-кадгерин обладает способностью ингибировать сигнальный путь эпидермального ростового фактора (EGFR — epidermal growth factor receptor) за счет его секвестрации на мембране совместно с опухолевым супрессором NF2/мерлином. При уменьшении экспрессии E-кадгерина наблюдается активация связанного с EGFR сигнального пути с последующей активацией сигнализации через пути, связанные с MAPK и Wnt, и инактивацией пути Hippo, что может сопровождаться увеличением клеточной пролиферации [26]. В исследовании, проведенном М.В. Мниховичем и соавт. (2017) показано, что снижение экспрессии E-кадгерина при РМЖ с наличием метастазов наблюдается в 75% случаев, в то время как без метастазов — в 30%. Кроме того, при развитии метастазов в 80% случаев выявлено увеличение цитоплазматической иммунореактивности и ядерная транслокация  $\beta$ -катенина [27].

Выделяют индукторы, регуляторы и эффекторы ЭМП. Среди индукторов ЭМП важнейшее значение имеют трансформирующий ростовой фактор бета (TGF $\beta$ ) и другие факторы роста (фактор роста гепатоцитов, фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, члены семейства эпителиального фактора роста и другие) [10]. При РМЖ показана также роль сигнальных путей, связанных с Notch1, Hedgehog и NF- $\kappa$ B [28]. Наиболее хорошо изучена роль TGF $\beta$  [29]. Этот ростовой фактор играет двойную роль в канцерогенезе. На ранних стадиях развития опухоли TGF $\beta$  имеет свойства супрессора за счет подавления роста опухоли и индукции апоптоза. Однако на более поздних стадиях TGF $\beta$  усиливает метастатический потенциал опухоли за счет индукции ЭМП [30]. Показано, что увеличение экспрессии TGF $\beta$  ассоциировано со снижением выживаемости пациентов со злокачественными опухолями различной локализации [31]. Действие TGF $\beta$  осуществляется через 2 варианта сигнальных путей. В случае SMAD-зависимого пути TGF $\beta$  связывается с I и II типом рецепторов серинтреонинкиназы, T $\beta$ RII фосфорилирует T $\beta$ RI с последующей активацией SMAD2 и SMAD3 посредством их фосфорилирования. Активированные SMAD2 и SMAD3 формируют комплекс с SMAD4 в цитоплазме клетки, который затем проникает в ядро и взаимодействует с рядом

транскрипционных факторов, что обеспечивает регуляцию транскрипции генов. Необходимо отметить, что увеличение экспрессии SMAD2 и SMAD3 на модели РМЖ ассоциировано с индукцией ЭМП. Другой путь связан с сигнальным путем PI3K/AKT/mTOR. Показано, что как SMAD-зависимый, так и независимый сигнальный пути регулируют транскрипцию TWIST, SNAIL и SLUG — важнейших регуляторов ЭМП [25, 29, 32]. Другим изученным индуктором ЭМП при РМЖ является NF- $\kappa$ B, регулирующий экспрессию большого количества генов, участвующих в регуляции пролиферации клеток, апоптоза и воспаления. Инактивация комплекса NF- $\kappa$ B/p65 при агрессивном РМЖ приводит к уменьшению экспрессии N-кадгерина, Slug, Sip1 и Twist1, а также увеличению экспрессии E-кадгерина [25, 33].

В индукции ЭМП 3 типа при РМЖ, кроме генетических факторов, большую роль играет микроокружение опухоли. Среди факторов микроокружения опухоли ведущее значение в индукции ЭМП имеют воспаление и гипоксия [25]. Провоспалительные цитокины увеличивают экспрессию ряда транскрипционных факторов, подавляющих эпителиальный фенотип и индуцирующих мезенхимальный фенотип. Другим важным фактором микроокружения опухоли является гипоксия, в условиях которой показано увеличение экспрессии N-кадгерина и снижение экспрессии E-кадгерина [34]. Показано, что при гипоксии наблюдается увеличение экспрессии транскрипционного фактора Snail, играющего ключевую роль в регуляции ЭМП [35]. Опухолевые клетки, подвергнутые гипоксии, характеризуются усилением способности к инвазии и миграции, а также снижением чувствительности к химиотерапии [25]. Подтверждением роли микроокружения опухоли является выявление более выраженных признаков ЭМП на периферии опухоли, а также развитием признаков ЭМП в области контакта с клетками окружающей ткани при экспериментальном введении различных клеточных линий ОМЖ [2, 36].

Показано, что регуляторами ЭМП являются многие транскрипционные факторы, например, SNAI, ZEB1 и ZEB2 (zinc finger E-box-binding homeobox), SMAD, BMP, TWIST, FOXC1 (forkhead box protein 1), FOXC2, TCF3 (transcription factor 3), GSC (homeobox protein goosecoid) и другие [10, 16]. В частности, транскрипционные факторы SNAI1, ZEB1 и ZEB2 могут непосредственно связываться с промотором гена E-кадгерина и подавлять его транскрипцию. В исследованиях, проведенных в условиях *in vitro* показано, что уменьшение экспрессии E-кадгерина может непосредственно инициировать ЭМП [11]. Транскрипционный фактор Snail

не экспрессируется в норме в эпителиальных клетках, при этом выявление его экспрессии в клетках опухоли является маркером плохой выживаемости пациентов [28]. Увеличение экспрессии ZEB1 при протоковом и лобулярном РМЖ приводит к дедифференцировке опухолевых клеток вследствие снижения экспрессии белков, определяющих клеточную полярность [37]. На модели РМЖ у нетрансгенных мышей показано, что экспрессия регулятора ЭМП, транскрипционного фактора TWIST, ассоциирована с приобретением метастатического фенотипа. Более того, установлено, что экспрессия этого транскрипционного фактора необходима для завершения метастатического каскада [38]. В ряде экспериментальных исследований показано, что деплеция генов *Twist*, *Snail* и *Zeb* ингибирует образование метастазов [18, 39, 40]. В частности, деплеция гена *Snail* на 95% уменьшает образование метастазов РМЖ в легкие [40]. Эти данные дополнительно подтверждают большое значение ЭМП и его регуляторов для метастазирования РМЖ.

Важнейшими регуляторами ЭМП и метастазирования являются микроРНК (miR) [10, 41, 42]. Выявлен высокий уровень экспрессии miR-10b в метастатических клетках РМЖ. В условиях *in vitro* miR-10b усиливает способность опухолевых клеток к инвазии и миграции. Кроме того, показано, что по клиническим данным экспрессия miR-10b коррелирует с прогрессированием РМЖ [43]. На связь молекул микроРНК с ЭМП указывают данные, полученные при изучении особенностей экспрессии miR-29a. Показано, что в мезенхимальной метастатической линии клеток РМЖ наблюдается более высокая экспрессия miR-29a по сравнению с эпителиальной клеточной линией. Увеличение экспрессии miR-29a ингибирует экспрессию тристетрапролина — регулятора формирования эпителиальной полярности и ассоциировано с ЭМП и метастазированием [44]. Эффекторы ЭМП обеспечивают такие функциональные изменения клеток как потеря межклеточных контактов, проникновение через межклеточный матрикс и базальную мембрану, подвижность и инвазивность, устойчивость к апоптозу и противоопухолевой терапии. Приобретение клетками подвижности и инвазивности при ЭМП связано, в частности, со снижением экспрессии E-кадгерина и нарушением его связи с бета-катенином и микрофиламентами, а также нарушением опосредованной интегринами связи между клетками и матриксом [1, 5]. Увеличение инвазивной способности клеток при ЭМП обусловлено сочетанием нескольких механизмов: увеличением количества виментиновых микрофиламентов и облегчением формирования ламеллоподий и филаподий, а также увеличением

экспрессии ряда матриксных металлопротеиназ (ММП), прежде всего, ММП-2 и ММП-9. Необходимо отметить, что при РМЖ и новообразованиях некоторой другой локализации установлено, что ММП также могут выступать индукторами ЭМП. Другой «порочный круг» при ЭМП связан со способностью некоторых интегринов при взаимодействии с коллагеном I типа вызывать снижение экспрессии E-кадгерина с одновременным увеличением экспрессии N-кадгерина, что также индуцирует ЭМП [2, 5, 7].

В работах с определением клональной принадлежности различных клеток опухоли показано, что ЭМП может являться одним из источников клеток стромы опухоли. Это показано для инвазивной протоковой карциномы молочной железы, при которой выявлены одни и те же хромосомные реаранжировки в эпителиальных и стромальных клетках [45]. Неполный ЭМП может иметь значение в контексте особенностей метастазирования опухоли путем миграции группы клеток. В этом случае опухолевые клетки не полностью приобретают молекулярные и фенотипические свойства мезенхимальных клеток с сохранением экспрессии ряда молекул клеточной адгезии, в частности, E-кадгерина, что позволяет сохранять межклеточные контакты и обуславливает миграцию при метастазировании в виде кластера опухолевых клеток [14].

В нескольких работах показано, что при РМЖ признаки ЭМП могут выявляться в циркулирующих раковых клетках, выделенных из периферической крови [10, 46]. В исследовании, проведенном В. Aktas и соавт., показано, что экспрессия маркеров ЭМП (TWIST, AKT2 или PIK3CA) в циркулирующих стволовых клетках у пациентов с РМЖ отмечается в 62% случаев и их наличие ассоциировано с плохим ответом на противоопухолевую терапию [47].

В настоящее время одним из активно изучаемых вопросов является роль ЭМП в приобретении клетками фенотипа «стволовости» (stemness). Раковые стволовые клетки (РСК) рассматриваются как клетки, обладающие потенциалом для производства новых опухолевых клеток и обеспечивающие поддержание количества раковых клеток [6, 10, 18, 48]. РСК обладают рядом признаков, свойственных стволовым клеткам, включая способность к самоподдержанию и последующей дифференцировке. В культуре клеток РСК обладают способностью образовывать опухоли из очень небольшого числа клеток. Особое значение имеет устойчивость РСК ко многим режимам противоопухолевой терапии, что позволяет рассматривать сохранение их популяции в качестве важнейшей причины рецидивов опухоли [10, 18]. Считается, что приобретение клеткой фенотипа стволовости происходит

вследствие изменения экспрессии ряда генов, при этом РСК могут формироваться из любой опухолевой клетки. РСК при РМЖ обозначаются как клетки с фенотипом CD24(-/lo)CD44(+) [10]. Показано, что они чаще встречаются при базальноклеточном РМЖ, который чаще метастазирует [21]. Кроме того, высокая экспрессия маркера РСК CD44 выявлена в метастазах РМЖ в легкие [49]. РСК могут рассматриваться в качестве одной из важнейших причин внутриопухолевой гетерогенности — феномена, связанного с возможностью идентификации в опухоли клеток с различным генетическим и эпигенетическим профилем, а также различными соматическими мутациями [18].

ЭМП является одним из важнейших механизмов приобретения раковыми клетками свойств РСК [2, 10, 18, 48]. Это связано с большим сходством молекулярных механизмов, обеспечивающих ЭМП и приобретение опухолевыми клетками свойств стволовых клеток [18]. В частности, многие индукторы ЭМП, такие как транскрипционные факторы Twist и SNAI, а также микроРНК-200, также обладают способностью придавать опухолевым клеткам признаки стволовости [50]. При РМЖ выявлено, что приобретение клетками признаков РСК может запускаться TGFβ — мощнейшим индуктором ЭМП [51]. Кроме того, РСК часто могут иметь признаки ЭМП. Показано, что CD24 (-/lo) CD44 (+) раковые клетки, выделенные из РМЖ, обладают также повышенной экспрессией TWIST1, FOXC2, SNAI1, ZEB2, TWIST2, виментина и фибронектина по сравнению с клетками с фенотипом CD24(+)/CD44(-) [52]. Кроме того, клетки с фенотипом CD24(lo/-)CD44(+) при РМЖ часто выявляются в костном мозге вместе с клетками, экспрессирующими TWIST — регулятор ЭМП. TWIST-позитивные клетки сохраняются в костном мозге после проведения неoadьювантной химиотерапии, а их наличие в костном мозге является предиктором рецидива опухоли [53]. Показано, что резистентность к терапии стволовых клеток опухоли обусловлена как внутренними факторами (специфический профиль мутаций, высокий уровень экспрессии транспортера ABC и ALDH), так и влиянием микроокружения [18]. Интересно отметить, что Twist, один из ключевых активаторов ЭМП, способен связываться с промотором гена ABC и увеличивать экспрессию его белкового продукта [54]. Тесная связь образования РСК с ЭМП может объяснять выявленную связь ЭМП с резистентностью РМЖ к различным видам противоопухолевого лечения (включая химио- и гормонотерапию) и локальным рецидивированием опухоли [10, 18].

Большое значение для формирования и функционирования РСК имеют специфическое

микроокружение и стромальные клетки [55]. Стромальные клетки являются основным источником провоспалительных цитокинов, которые способствуют развитию опухоли и являются одним из основных индукторов ЭМП [56]. Установлено значение в индукции ЭМП и поддержании РСК активации хемокинов RANKL-RANK [57]. В создании дистанционной ниши для РСК показана роль тенастина С, активирующего сигнальные пути Wnt и Notch, которые способствуют выживанию опухолевых клеток и формированию микрометастазов [58].

### Заключение

ЭМП является одним из фундаментальных биологических процессов, который играет важную роль как в нормальных физиологических условиях, так и при развитии различных патологических состояний. Особое значение ЭМП имеет при канцерогенезе, что связано с его ролью в приобретении эпителиальными клетками подвижности и инвазивных свойств с последующей возможностью к метастазированию. К настоящему времени получены убедительные доказательства важной роли ЭМП при РМЖ. Наличие признаков ЭМП при РМЖ ассоциировано с развитием метастазов, резистентностью к проводимой противоопухолевой терапией и плохим прогнозом. Выявлены многочисленные индукторы и регуляторы ЭМП при РМЖ, установлена важная роль микроокружения опухоли (воспаление, гипоксия) в индукции ЭМП. Показано, что в регуляции ЭМП участвует большое количество сигнальных путей и транскрипционных факторов. ЭМП ассоциирован с формированием раковых стволовых клеток, которые являются важным источником гетерогенности опухоли, определяют агрессивность течения заболевания, устойчивость к терапии и неблагоприятный прогноз. Дальнейшее изучение ЭМП при РМЖ с уточнением молекулярно-биологических механизмов этого процесса может иметь большое значение для разработки новых биомаркеров и направленной терапии.

#### *Вклад авторов:*

Мнихович М.В. — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и утверждение ее окончательного варианта;

Безуглова Т.В. — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпре-

тация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне;

Буньков К.В. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне;

Зорин С.Н. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне;

Романов А.В. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне. Редактирование конечного варианта рукописи;

Мишина Е.С. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне;

Скафи К.Х. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке частных лиц: М.В. Мнихович, К.В. Буньков, Т.В. Безуглова, С.Н. Зорин, А.В. Романов, Е.С. Мишина, К.Х. Скафи.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // *Cell*. 2009;139:871–890. doi:10.1016/j.cell.2009.11.007
- Пучинская МВ. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и при патологии // *Архив патологии*. 2015;77(1):75–83. doi:10.17116/patol201577175 [Puchinskaya MV. E'pitelial'no-mezenximal'nyj perexod v norme i pri patologii // *Arkhiv patologii*. 2015;77(1):75–83 (In Russ.)]. doi:10.17116/patol201577175
- Chen T, You Y, Jiang H, Wang ZZ. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis // *J Cell Physiol*. 2017;232(12):3261–3272. doi:10.1002/jcp.25797
- Stone RC, Pastar I, Ojeh N et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis // *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):495–506. doi:10.1007/s00441-016-2464-0
- Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis // *Mol Oncol*. 2017;11(1):28–39. doi:10.1002/1878-0261.12017
- Liao TT, Yang MH. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: the connection between epithelial plasticity and stemness // *Mol Oncol*. 2017;11(7):792–804. doi:10.1002/1878-0261.12096
- Campbell K. Contribution of epithelial-mesenchymal transitions to organogenesis and cancer metastasis // *Curr Opin Cell Biol*. 2018;55:30–35. doi:10.1016/j.ceb.2018.06.008
- Bottoni P, Isgrò MA, Scatena R. The epithelial-mesenchymal transition in cancer: a potential critical topic for translational proteomic research // *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(1):115–33. doi:10.1586/14789450.2016.1112742
- Du B, Shim JS. Targeting Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) to Overcome Drug Resistance in Cancer // *Molecules*. 2016;21(7). doi:10.3390/molecules21070965
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial mesenchymal transition // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178–96. doi:10.1038/nrm3758
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial mesenchymal transition // *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(6):1420–1428.
- Thompson EW, Newgreen DF. Carcinoma invasion and metastasis: a role for epithelial-mesenchymal transition? // *Cancer Res*. 2005;65:5991–5.
- Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease // *J Cell Biol*. 2006;172(7):973–81.
- Sulaiman A, Yao ZM, Wang LS. Re-evaluating the role of epithelial-mesenchymal-transition in cancer progression // *J Biomed Res*. 2018;32(2):81–90. doi:10.7555/JBR.31.20160124
- Grigore AD, Jolly MK, Jia D et al. Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT // *J Clin Med*. 2016;5(5). doi:10.3390/jcm5050051
- Tomaskovic-Crook E, Thompson EW, Thiery JP. Epithelial to mesenchymal transition and breast cancer // *Breast Cancer Res*. 2009;11(6):213. doi:10.1186/bcr2416
- Huang J, Li H, Ren G. Epithelial-mesenchymal transition and drug resistance in breast cancer (Review) // *Int J Oncol*. 2015;47(3):840–8. doi:10.3892/ijo.2015.3084
- Hong D, Fritz AJ, Zaidi SK et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells contribute to breast cancer heterogeneity // *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9136–9144. doi:10.1002/jcp.26847
- Damonte P, Gregg JP, Borowsky AD et al. EMT tumorigenesis in the mouse mammary gland // *Lab Invest*. 2007;87:1218–1226. doi:10.1038/labinvest.3700683
- Teschendorff AE, Journee M, Absil PA et al. Elucidating the altered transcriptional programs in breast cancer using independent component analysis // *PLoS Comput Biol*. 2007;3:e161. doi:10.1371/journal.pcbi.0030161
- Sarrio D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype // *Cancer Res*. 2008;68:989–997. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2017
- Глушанкова НА, Житняк ИЮ, Айолло ДВ, Рубцова СН. Роль E-кадгерина в неопластической эволюции эпителиальных клеток // *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1:12–17 [Glushankova NA, Zhitnyak

- Yu, Ajollo DV, Rubczova SN. Rol' E-kadherina v neoplasticheskoj e'volucii e'pitelial'ny'x kletok // Uspekhi molekulyarnoy onkologii. 2014;1:12–17. (In Russ.).
23. Cowin P, Rowlands TM, Hatsell SJ. Cadherins and catenins in breast cancer // *Curr Opin Cell Biol.* 2005;17(5):499–508.
  24. Berx G, Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression // *Breast Cancer Res.* 2001;3(5):289–93.
  25. Tungsukruthai S, Petpiroon N, Chanvorachote P. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis and Potential Anti-metastatic Compounds // *Anticancer Res.* 2018;38(5):2607–2618.
  26. Саонов С.В., Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А. и др. Роль эпителиальных E- и R-кадгеринов, а также  $\beta$ - и p120- катенинов в функционировании молочной железы // *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2015;55(4):67–70 [Sazonov SV, Zasadkevich YuM, Brilliant AA et al. Rol' e'pitelial'ny'x E- i R-kadgerinov, a takzhe  $\beta$ - i r120- kateninov v funkcionirovanii molochnoj zhelezy' // *Vestnik Ural'skoi medicinskoi akademicheskoi nauki* 2015;55(4):67–70 (In Russ.)].
  27. Мнихович М.В., Мидибер К.Ю., Галлямова А.Р. и др. Иммуногистохимическая оценка экспрессии кадгерин-катенинового комплекса при раке молочной железы // *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2017;6(1):63–68. doi:10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68 [Mnixovich MV, Midiber KYu, Gallyamova AR et al. Immunogistoximicheskaya ocenka e'kspressii kadherin-kateninovogo kompleksa pri rake molochnoj zhelezy' // *Zhurnal anatomii i gistopatologii.* 2017;6(1):63–68 (In Russ.)]. doi:10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68
  28. Yang L, Shang Z, Long S et al. Roles of genetic and micro-environmental factors in cancer epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic implication // *Exp Cell Res.* 2018;370(2):190–197. doi:10.1016/j.yexcr.2018.07.046
  29. Tsubakihara Y, Moustakas A. Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis under the Control of Transforming Growth Factor  $\beta$  // *Int J Mol Sci.* 2018;19(11). doi:10.3390/ijms19113672
  30. Heldin CH, Landstrom M, Moustakas A. Mechanism of TGFbeta signaling to growth arrest, apoptosis and epithelial — mesenchymal transition // *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21:166–176.
  31. Gold LI. The role for transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human cancer // *Crit Rev Oncol.* 1999;10(4):303–60.
  32. Papageorgis P. TGF $\beta$  Signaling in Tumor Initiation, Epithelial-to-Mesenchymal Transition, and Metastasis // *J Oncol.* 2015;2015:587193. doi:10.1155/2015/587193
  33. Pires BR, Mencialha AL, Ferreira GM et al. NF-kappaB Is Involved in the Regulation of EMT Genes in Breast Cancer Cells // *PLoS One.* 2017;12(1):e0169622. doi:10.1371/journal.pone.0169622
  34. Do NY, Shin HJ, Lee JE. Wheatgrass extract inhibits hypoxia-inducible factor-1-mediated epithelial-mesenchymal-transition in A549 cells // *Nutr Res Pract.* 2017;11(2):83–89. doi:10.4162/nrp.2017.11.2.83
  35. Yang SW, Zhang ZG, Hao YX et al. HIF-1 $\alpha$  induces the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer stem cells through the Snail pathway // *Oncotarget.* 2017;8(6):9535–9545.
  36. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis // *Nat. Med.* 2013;19(11):1423–37.
  37. Aigner K, Dampier B, Descovich L et al. The transcription factor ZEB1 (deltaEF1) promotes tumour cell dedifferentiation by repressing master regulators of epithelial polarity // *Oncogene.* 2007;26:6979–6988. doi:10.1038/sj.onc.1210508
  38. Yang J, Mani SA, Donaher JL et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis // *Cell.* 2004;117:927–939. doi:10.1016/j.cell.2004.06.006
  39. Guo W, Keckesova Z, Donaher JL et al. Slug and Sox9 cooperatively determine the mammary stem cell state // *Cell.* 2012;148(5):1015–28. doi:10.1016/j.cell.2012.02.008
  40. Tran HD, Luitel K, Kim M et al. Transient SNAIL1 expression is necessary for metastatic competence in breast cancer // *Cancer Res.* 2014;74(21):6330–40. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0923
  41. Peng F, Xiong L, Tang H et al. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through microRNAs: clinical and biological significance of microRNAs in breast cancer // *Tumour Biol.* 2016;37(11):14463–14477.
  42. Zhao M, Ang L, Huang J, Wang J. MicroRNAs regulate the epithelial-mesenchymal transition and influence breast cancer invasion and metastasis // *Tumour Biol.* 2017;39(2). doi:10.1177/1010428317691682
  43. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer // *Nature.* 2007;449:682–688. doi:10.1038/nature06174
  44. Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetraproline, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis // *EMBO Rep.* 2009;10:400–405. doi:10.1038/embor.2009.9
  45. Klymkowsky MW, Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition. A cancer researcher's conceptual friend and foe // *Am. J. Pathol.* 2009;174 (5):1588–93.
  46. Markiewicz A, Żaczek AJ. The Landscape of Circulating Tumor Cell Research in the Context of Epithelial-Mesenchymal Transition // *Pathobiology.* 2017;84(5):264–283. doi:10.1159/000477812
  47. Aktas B, Tewes M, Fehm T et al. Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently over-expressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients // *Breast Cancer Res.* 2009;11:R46. doi:10.1186/bcr2333
  48. Werner S, Stenzl A, Pantel K, Todenhöfer T. Expression of Epithelial Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cell Markers in Circulating Tumor Cells // *Adv Exp Med Biol.* 2017;994:205–228. doi:10.1007/978-3-319-55947-6\_11
  49. Liu H, Patel MR, Prescher JA et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(42):18115–20. doi:10.1073/pnas.1006732107
  50. Kong D, Li Y, Wang Z, Sarkar F.H. Cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-phenotypic cells: are they cousins or twins? // *Cancers (Basel).* 2011;3:716–29.
  51. Morel AP, Lievre M, Thomas C et al. Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition // *PLoS ONE.* 2008;3:e2888. doi:10.1371/journal.pone.0002888
  52. Mani SA, Guo W, Liao MJ et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells // *Cell.* 2008;133:704–715. doi:10.1016/j.cell.2008.03.027

53. Watson MA, Ylagan LR, Trinkaus KM et al. Isolation and molecular profiling of bone marrow micrometastases identifies TWIST1 as a marker of early tumor relapse in breast cancer patients // Clin Cancer Res. 2007;13:5001–5009. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0024
54. Saxena M, Stephens MA, Pathak H, Rangarajan A. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters // Cell Death Dis. 2011;2:e179. doi:10.1038/cddis.2011.61
55. Иванов А.А., Попова О.П., Кузнецова А.В., Данилова Т.И. Стволовые опухолевые клетки при раке молочной железы // Архив патологии. 2015;5:64–67. doi:10.17116/patol201577564-67 [Ivanov AA, Popova OP, Kuznecova AV, Danilova TI. Stvolovy'e opuxolevy'e kletki pri rake molochnoj zhelezy' // Arkhiv patologii. 2015;5:64–67 (In Russ.)]. doi:10.17116/patol201577564-67
56. Ginstier C, Liu S, Diebel ME et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts // Journal of Clinical Investigation. 2010;120(2):485–497. doi:10.1172/JCI39397
57. Palafox M, Ferrer I, Pellegrini P et al. RANK induces epithelial-mesenchymal transition and stemness in human mammary epithelial cells and promotes tumorigenesis and metastasis // Cancer Research. 2012;72(11):2879–2888. doi:10.1158/0008-5472
58. Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH-F et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs // Nature Medicine. 2011;17(7):867–874. doi:10.1038/nm.237

Поступила в редакцию 28.02.2022 г.

*M.V. Mnikhovich<sup>1</sup>, T.V. Bezuglova<sup>1</sup>, K.V. Bunkov<sup>2</sup>, S.N. Zorin<sup>3</sup>, A.V. Romanov<sup>1</sup>, E.S. Mishina<sup>4</sup>, K.H. Skaf<sup>5</sup>*

**Role epithelial — mesenchymal transition in formation of metastatic potential of a malignant tumor on the example of a breast cancer**

<sup>1</sup> FGBN of scientific research institute of morphology of the person

<sup>2</sup> «Smolensk regional institute of pathology»

<sup>3</sup> «Smolensk state medical university»

<sup>4</sup> «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia

<sup>5</sup> Clalit Medical Center, Jerusalem, Israel

In recent years in oncology epithelial cells of properties and signs of mesenchymal cells note significant growth in interest in the epithelial — mesenchymally transition (EMT) — to acquisition process.

Now the convincing evidence that EMP plays an important role in an embryogenesis, when healing wounds and forming fibrosis is obtained and it is involved in a pathogeny of development and progressing of malignant new growths. In article EMP role in innidiation on the example of a breast cancer is discussed. Modern data on the EMP molecular and biological mechanisms with discussion of the importance of the major inductors and regulators of this process are provided. The role of genetic factors and a tumoral microenvironment in the course of EMP is shown. The problem of interrelation of EMP and forming of cancer stem cells is separately discussed.

Key words: a breast cancer, the epithelial and mesenchymal transition, initiation, cancer stem cells, transforming growth factor beta, E-kadherin, tumoral heterogeneity

**Сведения об авторах**

*Мнихович Максим Валерьевич*, канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центральной патологоанатомической лаборатории ФГБНУ НИИ морфологии человека, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3, [mnichmaxim@yandex.ru](mailto:mnichmaxim@yandex.ru)

*Безуглова Татьяна Васильевна*, канд. биол. наук, старший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека, заместитель директора по научной работе ФГБНУ НИИ морфологии человека, Российская Федерация, Москва, 117418, ул. Цюрупы, 3, [bezuglovat@mail.ru](mailto:bezuglovat@mail.ru)

*Буньков Кирилл Вадимович*, канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий организационно-консультативным отделением им. проф. Д.П. Свистелина, врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». г. Смоленск, [grei.dorian2015@yandex.ru](mailto:grei.dorian2015@yandex.ru)

*Зорин Станислав Николаевич*, ординатор лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск. [patanzorin@gmail.com](mailto:patanzorin@gmail.com)

*Романов Александр Вячеславович*, младший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3, [dr.altruisstt@gmail.com](mailto:dr.altruisstt@gmail.com)

*Мишина Екатерина Сергеевна*, канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, онкоморфолог патологоанатомического отделения, ОБУЗ Курский онкологический клинический диспансер, [katusha100390@list.ru](mailto:katusha100390@list.ru)

*Камаль Халави Скафи*, специалист Медицинского центра Калит, Иерусалим, Израиль, Шаарей Тора, 20, Иерусалим, Израиль.

*Mnikhovich Maxim Valerievich*, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Central Pathological Anatomical Laboratory of the Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupa St., Moscow, 117418, mnichmaxim@yandex.ru

*Bezuglova Tatyana Vasilievna*, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Central Pathological Anatomical Laboratory of the Research Institute of Human Morphology, Deputy Director for Research of the Research Institute of Human Morphology, Russian Federation, 3 Tsyurupa St., Moscow, 117418, bezuglovat@mail.ru

*Bunkov Kirill Vadimovich*, Candidate of Medical Sciences, Head of the organizational and advisory department. prof. D.P. Svistelina, pathologist, Smolensk Regional Institute of Pathology. Smolensk, grei.dorian2015@yandex.ru

*Zorin Stanislav Nikolaevich*, resident of the medical faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Smolensk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, patanzorin@gmail.com

*Romanov Alexander Vyacheslavovich*, junior researcher of the central pathoanatomical laboratory of the Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupa St., Moscow, 117418, dr.altruisstt@gmail.com

*Mishina Ekaterina Sergeevna*, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Histology, Embryology, Cytology, FSBEI HE KSMU of the Ministry of Health of Russia, Oncomorphologist of the Pathological Anatomical Department of the Regional Public Health Center Kursk Oncological Clinical Dispensary, katusha100390@list.ru

*Kamal Halavi Skafi*, specialist at the Clalit Medical Center, Jerusalem, Israel, 20 Shaare Torah Str., Jerusalem, Israel

Е.Н. Имянитов<sup>1</sup>, М.Л. Филипенко<sup>2</sup>, Т.В. Кекеева<sup>3</sup>, И.А. Демидова<sup>4</sup>

## Практические аспекты тестирования наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУН ИХБФМ СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва

Выявление мутаций в генах *BRCA1/2* стало неотъемлемым компонентом современной онкологии. Многие существенные аспекты, связанные с диагностикой наследственных опухолевых синдромов, в частности, принципы отбора пациентов для *BRCA1/2*-тестирования, оптимальный объём молекулярно-генетического анализа, характер медицинских мероприятий в отношении выявленных носителей и т. д. могут вызывать затруднения у практикующих онкологов и являются предметом для дискуссии у специалистов лабораторного профиля. Данная работа является итогом обсуждения различных нюансов *BRCA1/2*-диагностики, в котором участвовали специалисты с многолетним опытом в области генетики рака, и которое проводилось под эгидой Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии.

**Ключевые слова:** наследственный рак, мутации, генетическое тестирование, *BRCA1/2*, лекарственная чувствительность, диагностика, молекулярная онкология

### Введение

Гены *BRCA1* и *BRCA2* были идентифицированы в 1994 г. и 1995 г. соответственно, в рамках исследований синдрома наследственного рака молочной железы и яичника. Белковые продукты этих генов играют важную роль в устранении двунитевых разрывов ДНК посредством гомологичной рекомбинации. *BRCA1* также участвует в регуляции клеточного цикла, транскрипции, ремоделирования хроматина и, возможно, входит в комплекс белков РНК-полимеразы II. Для обоих генов описаны варианты нуклеотидной последовательности, влияющие на нормальную функцию их белковых продуктов [1, 2]. Для обозначения этих вариантов используются термины «наследственные (герминальные) мутации», «патогенные мутации», «клинически значимые мутации» и т. д. Следует прокомментировать,

что в генетике термин «мутация» исторически применялся в двух разных контекстах. В первую очередь мутациями называют приобретённые изменения нуклеотидной последовательности, появившиеся в течение определённого промежутка времени либо спонтанно, либо в результате каких-либо внешних воздействий; например, на протяжении жизни человека в клетках могут возникать соматические мутации, т. е. отличия от унаследованной последовательности ДНК. Совсем другое значение термин «мутация» может иметь в контексте клинической генетики: мутациями принято называть редкие аллельные варианты генов, которые персистируют в популяции и ассоциированы с появлением патологических состояний у их носителей. Недавно был предложен более точный термин — патогенные варианты (ПВ; pathogenic variants) — который применяется по отношению к наследственным вариациям генома, ассоциированным с выраженной предрасположенностью к тем или иным заболеваниям [3].

Присутствие ПВ в генах *BRCA1* или *BRCA2* не отражается на состоянии большинства клеток, формирующих организм человека, так как синтез функциональных белков *BRCA1/2* полностью обеспечивается второй, неповрежденной, копией соответствующего гена. Если хотя бы в одной клетке органа-мишени в результате соматической мутации повреждается или утрачивается оставшийся (нормальный) аллель *BRCA1/2*, то возникает дефицит репарации ДНК. Такая клетка отличается ускоренным накоплением мутаций. Если эти процессы затрагивают онкогены и гены-супрессоры, они могут дать начало опухолевому клону. Основные органы-мишени (молочная железа, яичники) содержат огромное количество клеток, поэтому вероятность того, что хотя бы одна клетка подвергнется злокачественной трансформации на протяжении жизни человека, составляет не менее 40–80%. Дефицит репарации ДНК в трансформированных клетках создаёт очень элегантное терапевтическое окно — подобные опухоли чувствительны

к ДНК-повреждающим агентам — производным платины и митомицину, а также к ингибиторам белка PARP, другого участника системы репарации ДНК [1, 4].

Таким образом, выявление патогенных вариантов генов *BRCA1/2* имеет значение как в контексте медико-генетического консультирования, так и в плане выбора оптимальной терапии *BRCA*-зависимых опухолей.

### Спектр *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциированы, в первую очередь, с предрасположенностью к раку молочной железы (PMЖ) и раку яичников (РЯ). Существует определенная взаимосвязь между локализацией мутации в гене и вероятностью развития либо PMЖ, либо РЯ, однако эти особенности не учитываются при организации ДНК-тестирования и генетического консультирования [5]. Мутации *BRCA2* также характеризуются увеличенным риском возникновения рака простаты, рака поджелудочной железы и рака грудной (молочной) железы у мужчин. Причастность гена *BRCA1* к формированию предрасположенности к перечисленным трём заболеваниям остаётся недоказанной [6–10]. Имеются отдельные данные о повышенной вероятности возникновения рака желудка у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, однако эти сведения нуждаются в дополнительной валидации [11, 12].

Помимо упомянутых разновидностей рака, у носителей мутаций *BRCA1/2* наблюдается незначительное увеличение риска достаточно широкого спектра опухолей. Однако, те новообразования, которые иногда наблюдаются у *BRCA1/2*-гетерозигот, но при этом не входят в «классический» спектр *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей, зачастую сохраняют присутствие оставшегося аллеля вовлечённого гена и, следовательно, отличаются нормальным функционированием системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Эти нюансы следует учитывать при планировании лекарственной терапии [9, 13].

### Клинические особенности *BRCA1/2*-ассоциированных новообразований

Присутствие герминальных гетерозиготных патогенных вариантов *BRCA1/2* в каждой клетке организма ассоциировано с высокой вероятностью инактивации второго нормального гена хотя бы в одной клетке органа мишени [14, 15]. Это определяет крайне высокий риск заболеваний у носителей мутаций, а также возникновение опухолей в достаточно молодом возрасте. В целом, для наследственных и спорадических раков характер-

на примерно 10–20-летняя разница в отношении среднего возраста возникновения первой опухоли. Большая доля *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей приходится на пациентов моложе 60–65 лет, появление первого новообразования в более пожилом возрасте встречается значительно реже [16]. Высокая индивидуальная вероятность возникновения рака приводит к тому, что в случае успешного излечения одной карциномы у *BRCA1/2*-гетерозигот очень часто наблюдаются другие новообразования. Таким образом, наличие синхронных или метахронных первично-множественных опухолей — вторая характерная черта *BRCA1/2*-ассоциированных карцином. Присутствие инактивированной копии гена *BRCA1* или *BRCA2*, как правило, позволяет дожить до начала репродуктивной активности без каких-либо серьёзных заболеваний, поэтому данные мутации практически беспрепятственно передаются по наследству [14, 15]. В многодетных семьях носительство мутаций *BRCA1/2*, как правило, ассоциировано с большим числом онкологических заболеваний у родственников. Следует понимать, что наличие *BRCA1/2*-гетерозиготности у мужчин сопряжено с относительно небольшим риском возникновения рака по сравнению с женщинами, поэтому в случае передачи мутации по отцовской линии семейный онкологический анамнез может отсутствовать. При анализе родословных желательнее учитывать не только количество и спектр злокачественных новообразований у родственников больного, но и возраст, в котором они возникли. Помимо молодого возраста, наличия первично-множественных опухолей и семейного онкологического анамнеза некоторые *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли характеризуются определёнными морфологическими особенностями. Например, мутации в гене *BRCA1* ассоциированы с трижды-негативным рецепторным статусом PMЖ, а в гене *BRCA2* — с люминальным В подтипом данного заболевания. Для *BRCA1/2*-ассоциированных карцином яичника характерна высокая степень злокачественности, выявляемая при гистологическом исследовании [17, 18].

### Встречаемость *BRCA1/2*-ассоциированных новообразований

Популяционная частота ПВ в генах *BRCA1/2* характеризуется значительными этническими вариациями. Для ряда национальностей продемонстрированы т.н. повторяющиеся ПВ *BRCA1/2* (founder-мутации), отражающие, как правило, популярность близкородственных браков и определённую степень изоляции от других этнических групп.

Встречаемость мутаций в генах *BRCA1/2* у пациенток с PMЖ составляет примерно 2–8%

[19–21]. Разные молекулярные подтипы РМЖ отличаются друг от друга по представленности *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей [1].

В случае пациенток с РЯ этот показатель увеличивается до 15%. При ограничении выборки только серозными или эндометриоидными новообразованиями высокой степени злокачественности вклад ПВ генов *BRCA1/2* может достигать 30% [22, 23].

Герминальные мутации *BRCA1/2* встречаются у менее чем 5% пациентов с карциномами простаты. Наследственные *BRCA*-ассоциированные раки простаты характеризуются низкой степенью дифференцировки, высоким индексом Глисона ( $GS \geq 7$ ) и агрессивным характером течения [24, 25]. Следует принять во внимание тот факт, что опухоли простаты ассоциированы преимущественно с ПВ гена *BRCA2* [26]. Этнические группы, в которых наблюдается низкая популяционная частота патогенных вариантов гена *BRCA2*, могут демонстрировать низкую представленность генетически детерминированных карцином предстательной железы.

Частота носительства ПВ генов *BRCA1/2* среди пациентов с экзокринным раком поджелудочной железы составляет 2–8% [27, 28]. Как и для рака простаты, случаи генетически детерминированных панкреатических карцином приходятся преимущественно на ген *BRCA2* [26, 28].

### Критерии отбора на *BRCA1/2*-диагностику

Поиск ПВ генов *BRCA1/2* длительное время применялся исключительно в рамках профилактической и превентивной медицины, т. е. для выявления индивидуумов, характеризующихся крайне высоким риском возникновения онкологического заболевания. Серия исследований, направленных на изучения спектра лекарственной чувствительности опухолей к цитостатическим препаратам, а также разработка *PARP*-ингибиторов, привели к тому, что *BRCA1/2*-тестирование стало инструментом для выбора лекарственной терапии. Таким образом, эффективное выявление ПВ генов *BRCA1/2* имеет ключевое значение для онкологической практики.

Единственным значимым фактором, ограничивающим *BRCA1/2*-тестирование, является стоимость теста. Например, в 2021 г. затраты на полноценный анализ мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* методом высокопроизводительного секвенирования составили ориентировочно 25–30 тыс. рублей. Если представить ситуацию, в которой анализ *BRCA1/2* выполнялся бы без каких-либо затрат, то такой тест мог бы быть рекомендован к популяционному скринингу. Действительно, популяционная частота ПВ генов *BRCA1/2* составляет ориентировочно 1:300, что

заметно выше аналогичного показателя для уже включённых в программу скрининга орфанных заболеваний [20].

Целесообразность *BRCA1/2*-тестирования определяется комплексом факторов, в частности:

- характеристиками заболевания, пациента и его семейной истории, которые сопряжены с вероятностью обнаружения ПВ в генах *BRCA1/2*;
- уровнем клинической мотивации в отношении целесообразности *BRCA1/2*-исследования (потенциальным влиянием результатов теста на план лечения онкологического пациента или судьбу его родственников);
- персональной ситуацией в отношении оплаты теста (например, возможностью компенсировать затраты из средств системы добровольного медицинского страхования).

В большинстве стран мира принято не подвергать *BRCA1/2*-диагностике несовершеннолетних. Таким образом, реализуется право человека на осознанный отказ от медицинского обследования по каким-либо соображениям личного характера.

Многие специалисты и медицинские страховые компании считают тест обоснованным и абсолютно необходимым, если статистическая вероятность обнаружения мутации составляет как минимум 5–10% [29–31].

Таким образом, целесообразно сформулировать следующие ориентировочные критерии для отбора онкологических пациентов на *BRCA1/2*-тестирование, что позволит значительно увеличить вероятность позитивного теста.

#### Диагноз — РМЖ

Соответствие как минимум одному из перечисленных критериев:

- возраст начала заболевания — менее 45–50 лет;
- первично-множественный синхронный или метакронный рак: билатеральный РМЖ или сочетание РМЖ с другими *BRCA1/2*-ассоциированными опухолями;
- хотя бы одна родственница первой степени родства с диагностированным РМЖ или РЯ или как минимум две родственницы второй степени родства, принадлежащих либо отцовской, либо материнской линии, с диагностированным РМЖ или РЯ (учитываются только случаи заболевания в возрасте до 65 лет);
- выявление данного заболевания у пациента мужского пола;
- трижды-негативный рецепторный статус опухоли.

#### Диагноз — РЯ

Серозная или эндометриоидная карцинома высокой степени злокачественности.

#### Диагноз — Рак предстательной железы

Соответствие как минимум одному из перечисленных критериев:

— возраст начала заболевания — менее 60–65 лет;

— хотя бы один родственник первой степени родства с диагностированным раком предстательной железы, РМЖ, РЯ или раком поджелудочной железы (учитываются только случаи заболевания в возрасте до 65 лет).

*Диагноз — Рак поджелудочной железы*

Соответствие как минимум одному из перечисленных критериев:

— возраст начала заболевания — менее 60–65 лет;

— хотя бы один родственник первой степени родства с диагностированным раком предстательной железы, РМЖ, РЯ или раком поджелудочной железы (учитываются только случаи заболевания в возрасте до 65 лет).

### Процедура *BRCA1/2*-тестирования

Для выявления герминальных ПВ в генах *BRCA1/2* лучше всего подходит ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови.

Полноценное тестирование должно включать определение нуклеотидной последовательности всех кодирующих областей генов *BRCA1* и *BRCA2*, сплайс-сайтов, а также анализ копийности экзонов. Относительно небольшие изменения нуклеотидной последовательности (микроделеции, микроинсерции, нонсенс-мутации) выявляются секвенированием ДНК. Следует помнить об ограничениях метода секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) в отношении делеций протяжённостью более 30–40 пар нуклеотидов. Для анализа так называемых крупных генных перестроек (large gene rearrangements, LGRs) требуется использование метода MLPA, специальных разновидностей NGS, цифровой капельной ПЦР или микроматричного анализа.

В отдельных странах, в которых распространены повторяющиеся мутации в генах *BRCA1/2*, популярен предварительный скрининг на наличие этих частых мутаций с использованием быстрого и недорогого метода ПЦР. Следует понимать, что ПЦР-скрининг уместен только для тех этнических групп, у которых показана персистенция тех или иных частых мутаций; использование этно-специфического ПЦР-теста у представителей другой народности является врачебной ошибкой. В частности, в РФ частые патогенные мутации в генах *BRCA1/2* характерны для представителей славянской этнической группы. Врач и пациент должны чётко понимать, что негативный результат ПЦР-теста не несёт никакой полезной информации, так как не позволяет обнаружить другие мутации, которые могут встречаться у значительного количества пациентов.

### Лекарственная чувствительность *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей

В связи с дефектом системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК с помощью гомологичной рекомбинации в *BRCA*-зависимых опухолях, хорошо известной их особенностью является чувствительность к ингибиторам белка *PARP*. Следует принять во внимание, что в отношении этой группы новообразований могут успешно применяться не только таргетные препараты, но и многие хорошо известные цитостатические лекарственные средства. Например, для *BRCA1/2*-мутированных неоплазм убедительно продемонстрирована чувствительность к производным платины. Имеются также достаточно убедительные сведения об относительно высокой эффективности митомицина С, антрациклинов и бифункциональных алкилирующих агентов в отношении наследственных раков, ассоциированных с патогенными аллелями в генах *BRCA1* и *BRCA2* [4]. Все перечисленные препараты демонстрируют эффективность только в том случае, когда патогенез опухоли действительно предусматривает инактивацию оставшегося нормального гена *BRCA1/2* с формированием дефицита системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК с помощью гомологичной рекомбинации [32]. Несмотря на этот нюанс, тестирование соматических событий, затрагивающих вторую копию гена *BRCA1/2*, в настоящее время не практикуется.

### Тестирование соматических мутаций *BRCA1* и *BRCA2*

Некоторые инструкции по использованию *PARP*-ингибиторов рекомендуют учитывать не только наличие наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*, но и присутствие соматических мутаций в этих (и в ряде случаев в некоторых других) генах в опухолевой ткани. Необходимо понимать, что терапия *BRCA1/2*-специфическими препаратами эффективна только в том случае, если в опухоли инактивированы обе копии гена *BRCA1/2*. В условиях реальной клинической практики получение исчерпывающей информации по данному вопросу представляется затруднительным, поэтому в большинстве случаев присутствие хотя бы одной мутации в генах считается достаточным основанием для назначения *BRCA1/2*-специфической терапии. Следует также принимать во внимание, что *BRCA1/2*-ассоциированные наследственные опухоли обладают большей чувствительностью к производным платины и *PARP*-ингибиторам по сравнению с *BRCA1/2*-подобными спорадическими новообразованиями [4].

### Обследование родственников носителей мутаций

Вероятность обнаружения этой же мутации у родственника первой линии носителя дефекта в гене *BRCA1/2* составляет 50%. При выявлении носителя мутации чрезвычайно важно информировать его (её) о проблеме наследственных раков и рекомендовать ДНК-тестирование родителей, совершеннолетних детей, братьев и сестёр. Нужно также учитывать возможность присутствия мутации у кровных родственников родителей носителя мутации. Выявление носительства мутации у здоровых людей требует организации мероприятий по ранней диагностике и профилактике рака.

### Ранняя диагностика рака у носителей мутаций *BRCA1/2*

В отношении здоровых носителей мутаций в генах *BRCA1/2* выполняются мероприятия, направленные на раннее выявление *BRCA1/2*-ассоциированных злокачественных новообразований. Существующие рекомендации указывают возраст, с которого начинаются обследования. Если среди родственников носителя мутации наблюдались случаи рака в более молодом возрасте, чем обозначенный в рекомендациях усреднённый показатель, то делается соответствующая поправка в отношении начала скрининга. Для носителей наследственных мутаций в генах *BRCA1/2* необходимо организовать консультацию врача-специалиста, который компетентен в вопросах, связанных с наследственными опухолевыми синдромами, и может проинформировать пациента о потенциальных рисках, возможностях ранней диагностики и превентивных мероприятий, необходимости обследования родственников и т. д.

При выявлении мутаций генов *BRCA1/2* у женщин рекомендована консультация врача-генетика, включающая информирование о повышенном риске развития РМЖ, РЯ и рака поджелудочной железы. Клинический осмотр у врача-маммолога желателен выполнять каждые 6–12 мес, начиная с 25 лет. С этого же возраста рекомендуется выполнять маммографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ), при этом каждое из перечисленных обследований молочных желёз должно выполняться не реже чем раз в год. В отличие от РМЖ, скрининг РЯ является малоэффективным. Тем не менее, ESMO рекомендует ежегодное выполнение трансвагинального ультразвукового исследования, а также контроль маркера СА125 в периферической крови для женщин в возрасте старше 30 лет. Скрининг рака поджелудочной железы практикуется в отношении *BRCA1/2*-носителей,

достигших 50-летнего возраста. Применяются стандартные методы лучевой диагностики новообразований этого органа, в частности, МРТ и/или ультразвуковое исследование [33–36].

При выявлении мутаций генов *BRCA1/2* у мужчин необходимо проявлять настороженность в отношении опухолей грудной железы, предстательной железы и поджелудочной железы. Рекомендуется осмотр молочных желез врачом-маммологом каждые 12 мес, начиная с 35 лет, а также маммография при наличии гинекомастии ежегодно, начиная с 50 лет. Скрининг рака предстательной железы предусмотрен с 40 лет. Скрининг рака поджелудочной железы проводится одинаково у женщин и у мужчин [34, 35, 37, 38].

### Профилактические процедуры у носителей мутаций *BRCA1/2*

Рекомендации NCCN для снижения риска РМЖ рассматривают профилактическое удаление молочных желез у здоровых носительниц мутаций *BRCA1/2* в объеме билатеральной мастэктомии с постановкой подкожного импланта. Допускается сохранение соска. Принимая во внимание низкую эффективность ранней диагностики РЯ, носительницам мутаций *BRCA1/2* настоятельно рекомендуется билатеральная аднексэктомия, т. е. удаление яичников и маточных труб (эту операцию также называют сальпингофорэктомией или тубоовариэктомией) [39]. Оптимальный возраст для выполнения операции по удалению железистой ткани молочных желёз колеблется в диапазоне 30–40 лет. Проведение аднексэктомии для носительниц мутаций *BRCA1* рекомендуется в возрасте 35–40 лет. В случае присутствия патогенного аллеля в гене *BRCA2* эта процедура может проводиться несколько позже, начиная с возраста 40–45 лет. Следует понимать, что хотя риски РМЖ и РЯ снижаются в очень значительной степени, сохраняется небольшая вероятность возникновения перечисленных заболеваний вследствие персистенции остаточных клеток [33–35, 40].

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hatano Y, Tamada M, Matsuo M et al. Molecular Trajectory of BRCA1 and BRCA2 Mutations // Front Oncol. 2020;10:361. doi:10.3389/fonc.2020.00361
2. Royfman R, Whiteley E, Noe O et al. BRCA1/2 signaling and homologous recombination deficiency in breast and

- ovarian cancer // *Future Oncol.* 2021;17(21):2817–2830. doi:10.2217/fo-2021-0072
3. 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):405–24. doi:10.1038/gim.2015.30
  4. Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers // *Hered Cancer Clin Pract.* 2021;19(1):36. doi:10.1186/s13053-021-00193-y
  5. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer // *JAMA.* 2015;313(13):1347–61. doi:10.1001/jama.2014.5985
  6. Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR et al. Prevalence of germline mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history // *Genet Med.* 2018;20(1):119–127. doi:10.1038/gim.2017.85
  7. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study // *Eur Urol.* 2020;77(1):24–35. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.025
  8. Silvestri V, Leslie G, Barnes DR et al. Characterization of the Cancer Spectrum in Men with Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) // *JAMA Oncol.* 2020;6(8):1218–1230. doi:10.1001/jama-oncol.2020.2134
  9. Sokol ES, Pavlick D, Khiabanian H et al. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association with Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity // *JCO Precis Oncol.* 2020;4:442–465. doi:10.1200/po.19.00345
  10. Power R, Leavy C, Nolan C et al. Prevalence of pancreaticobiliary cancers in Irish families with pathogenic BRCA1 and BRCA2 variants // *Fam Cancer.* 2021;20(2):97–101. doi:10.1007/s10689-020-00205-1
  11. Avanesyan AA, Sokolenko AP, Ivantsov AO et al. Gastric Cancer in BRCA1 Germline Mutation Carriers: Results of Endoscopic Screening and Molecular Analysis of Tumor Tissues // *Pathobiology.* 2020;87(6):367–374. doi:10.1159/000511323
  12. Maccaroni E, Giampieri R, Lenci E et al. BRCA mutations and gastrointestinal cancers: When to expect the unexpected? // *World J Clin Oncol.* 2021;12(7):565–580. doi:10.5306/wjco.v12.i7.565
  13. Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes // *Nature.* 2019;571(7766):576–579. doi:10.1038/s41586-019-1382-1
  14. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? // *Eur J Hum Genet.* 2016;24(Suppl. 1):S3–9. doi:10.1038/ejhg.2016.93
  15. Brown GR, Simon M, Wentling C et al. A review of inherited cancer susceptibility syndromes // *JAAPA.* 2020;33(12):10–16. doi:10.1097/01.JAA.0000721648.46099.2c
  16. Boddicker NJ, Hu C, Weitzel JN et al. Risk of Late-Onset Breast Cancer in Genetically Predisposed Women // *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3430–3440. doi:10.1200/JCO.21.00531
  17. Toss A, Molinaro E, Venturelli M et al. BRCA Detection Rate in an Italian Cohort of Luminal Early-Onset and Triple-Negative Breast Cancer Patients without Family History: When Biology Overcomes Genealogy // *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1252. doi:10.3390/cancers12051252
  18. Artioli G, Giannone G, Valabrega G et al. Characteristics and outcome of BRCA mutated epithelial ovarian cancer patients in Italy: A retrospective multicenter study (MITO 21) // *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):755–761. doi:10.1016/j.ygyno.2021.04.014
  19. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI 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
  20. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S et al. 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
  21. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer // *N Engl J Med.* 2021;384(5):440–451. doi:10.1056/NEJMoa2005936
  22. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654–63. doi:10.1200/JCO.2011.39.8545
  23. Gorodnova T, Sokolenko A, Ni V et al. BRCA1-associated and sporadic ovarian carcinomas: outcomes of primary cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy // *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(4):779–786. doi:10.1136/ijgc-2018-000175
  24. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer // *Clin Cancer Res.* 2010;16(7):2115–21. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2871
  25. Darst BF, Dadaev T, Saunders E et al. Germline Sequencing DNA Repair Genes in 5545 Men with Aggressive and Nonaggressive Prostate Cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(5):616–625. doi:10.1093/jnci/djaa132
  26. Mersch J, Jackson MA, Park M et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian // *Cancer.* 2015;121(2):269–75. doi:10.1002/cncr.29041
  27. Shindo K, Yu J, Suenaga M et al. Deleterious Germline Mutations in Patients with Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma // *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3382–3390. doi:10.1200/JCO.2017.72.3502
  28. Fountzilas E, Eliades A, Koliou GA et al. Clinical Significance of Germline Cancer Predisposing Variants in Unselected Patients with Pancreatic Adenocarcinoma // *Cancers (Basel).* 2021;13(2):198. doi:10.3390/cancers13020198
  29. van den Broek AJ, de Ruiter K, van 't Veer LJ et al. Evaluation of the Dutch BRCA1/2 clinical genetic center referral criteria in an unselected early breast cancer population // *Eur J Hum Genet.* 2015;23(5):588–95. doi:10.1038/ejhg.2014.161
  30. Engel C, Rhiem K, Hahnen E et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history // *BMC Cancer.* 2018;18(1):265. doi:10.1186/s12885-018-4029-y
  31. Pujol P, Barberis M, Beer P et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing // *Eur J Cancer.* 2021;146:30–47. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.023

32. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers // *Nat Commun.* 2017;8(1):319. doi:10.1038/s41467-017-00388-9
33. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening // *Ann Oncol.* 2016;27(suppl. 5):v103–v110. doi:10.1093/annonc/mdw327
34. Daly MB, Pal T, Berry MP et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77–102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
35. Collins JM, Isaacs C. Management of breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers who are unaffected with cancer // *Breast J.* 2020;26(8):1520–1527. doi:10.1111/tbj.13970
36. Walker M, Jacobson M, Sobel M. Management of ovarian cancer risk in women with BRCA1/2 pathogenic variants // *CMAJ.* 2019;191(32):E886–E893. doi:10.1503/cmaj.190281
37. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016 // *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):509–19. doi:10.6004/jnccn.2016.0060
38. Dullens B, de Putter R, Lambertini M et al. Cancer Surveillance in Healthy Carriers of Germline Pathogenic Variants in BRCA1/2: A Review of Secondary Prevention Guidelines // *J Oncol.* 2020;2020:9873954. doi:10.1155/2020/9873954
39. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80–7. doi:10.1093/jnci/djn442
40. Ludwig KK, Neuner J, Butler A et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review // *Am J Surg.* 2016;212(4):660–669. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.010

Поступила в редакцию 11.04.2022 г.

*E.N. Imyanitov<sup>1</sup>, M.L. Filipenko<sup>2</sup>, T.V. Kekeyeva<sup>3</sup>,  
I.A. Demidova<sup>4</sup>*

**Practical aspects of BRCA1/2 testing: position of the Russian society of molecular geneticists in oncology and oncohematology**

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> ICBFM SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> N.P. Botchkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow City Oncology Hospital № 62, Moscow, Russia

The detection of mutations in the BRCA1/2 genes has become an integral component of modern oncology. Many essential aspects related to the diagnosis of hereditary tumor syndromes, e. g., principles of patient selection for BRCA1/2 analysis, minimal requirements for DNA testing procedures, medical interventions applied to mutation carriers, remain the subject of confusion among practicing oncologist and laboratory specialists. This work is the result of a discussion on various nuances of BRCA1/2-diagnostics, which was organized by the Russian Society of molecular geneticists in oncology and oncohematology and specialists with extensive experience in cancer genetics.

**Key words:** hereditary cancer, mutations, genetic testing, BRCA1/2, drug sensitivity, diagnosis, molecular oncology

**Сведения об авторах**

*Имянитов Евгений Наумович*, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, [evgeny@imyanyitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanyitov.spb.ru)

*Филипенко Максим Леонидович*, канд. биол. наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакогеномики ФГБУН ИХБФМ СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, [max@niboch.nsc.ru](mailto:max@niboch.nsc.ru)

*Кекеева Татьяна Владимировна*, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1, [kekeeva@mail.ru](mailto:kekeeva@mail.ru)

*Демидова Ирина Анатольевна*, канд. мед. наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, 27, строения с 1 по 26, [dema-80@yandex.ru](mailto:dema-80@yandex.ru)

*Imyanitov Evgeniy*, Doct. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 68 Leningradskaya Str., St. Petersburg, 197758, Russia [evgeny@imyanyitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanyitov.spb.ru)

*Filipenko Maxim*, Cand. Biol. Sci., Chief Researcher, Head of the Laboratory of Pharmacogenomics, ICBFM SB RAS, 8 Ak. Lavrentiev av Str., Novosibirsk, 630090, Russia, [max@niboch.nsc.ru](mailto:max@niboch.nsc.ru)

*Kekeyeva Tatyana*, Cand. Med. Sci., Leading Researcher, Laboratory of Epigenetics, FSBSI «acad. N.P. Bochkov MGSC» of the Ministry of Education and Science of Russia, 1 Moskvorechye Str., Moscow, 115522, [kekeeva@mail.ru](mailto:kekeeva@mail.ru)

*Demidova Irina*, Cand. Med. Sci., Head of the Laboratory of Molecular Biology, SBIH Moscow City Oncological Hospital № 62 MHD, Moscow region, Krasnogorsk district, p/o Stepanovskoye, Istra village, house 27, buildings 1 to 26, 143423, Russia, [dema-80@yandex.ru](mailto:dema-80@yandex.ru)

Е.А. Рассказова<sup>1</sup>, А.Д. Зирияходжаев<sup>1,2,3</sup>, А.Д. Каприн<sup>1,3</sup>

## Рецидивы и края резекции R1 в зависимости от гистологических характеристик и молекулярно-биологических типов рака молочной железы

<sup>1</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва

<sup>3</sup> Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Москва

В статье представлены данные литературы с оценкой гистологических особенностей, молекулярно-биологических типов рака молочной железы, а именно их влияние на риск развития рецидива или выявления R1. Рассмотрены объемы хирургического вмешательства и риск рецидива. Проанализированы возраст пациенток, гистологические характеристики (мультицентричность, мультифокальность), мутации на риск рецидива. Известно, что при выявлении рецидива рака молочной железы риск дальнейшего метастазирования растет, а соответственно уменьшается общая выживаемость. Проанализированы ранние и поздние рецидивы рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, органосохраняющие операции, края резекции молочной железы, гистологические формы рака молочной железы, рецидив, молекулярные типы опухолей

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает первое место в структуре онкологических заболеваний среди женской популяции. В 2019 г. доля РМЖ среди всех злокачественных новообразований среди женщин составила 18,3%, при этом удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в I–II стадии, из числа впервые выявленных в России — 71,8%, III стадии — 20,2%, за 2019 г. впервые выявлен РМЖ у 66 990 пациенток [1].

Благодаря скрининговым программам число начальных стадий РМЖ растет. Например, с помощью диагностических методов cancer in situ ductale (DCIS) выявляют в 5%, а при скрининге в 20%. В 68,6% выявленных скринингом РМЖ относились к I стадии по сравнению с 38,2% выявленных при обычном обследовании или наличии клинических симптомов [2].

Прогноз при РМЖ зависит от многих факторов, а именно от стадии, возраста пациенток, гистологических характеристик и молекулярно-биологических типов опухолевого узла, наличия отдаленных метастазов, наличие мутаций.

В статье проанализируем влияние гистологических форм на прогноз заболевания РМЖ. Инвазивный дольковый рак молочной железы (ИДР) составляет 10–15% всех новообразований молочной железы, является вторым по распространенности гистологическим типом после инвазивного протокового рака молочной железы (ИПР). Понимание биологии ИДР, которая отличается от ИПР с точки зрения клинической картины, ответ на лечение, времени и характера рецидивов, имеет важное значение для разработки новых схем лечения [3].

Adachi Y. и соавт. изучили с 2003 по 2012 гг. пациенток с люминальными типами ИПР (1661) и ИДР (105). Прогноз люминального ИДР был значительно хуже, чем люминального ИПР. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 91,9 и 88,4% для пациентов с люминальной формой ИПР и ИДР соответственно ( $p=0,008$ ). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 97,6 и 93,1% для пациентов с люминальной формой ИПР и ИДР соответственно ( $p=0,030$ ).

Положительные края резекции R1 чаще обнаруживают при люминальной форме ИДР, чем при ИПР ( $p=0,016$ ). В данном исследовании многомерный анализ показал, что ИДР является важным фактором, связанным с более высоким риском рецидива РМЖ люминального типа, даже когда учитывают размер опухолевого узла, статус лимфатических узлов и гистологический тип [4].

Chamalidou C. и соавт. проанализировали с 1989 по 2006 гг. 17 481 пациенток РМЖ с диагнозом ИПР ( $n=14 583$ ) и ИДР ( $n=2898$ ). ИДР был связан с пожилым возрастом, более крупными опухолями, положительностью ER и хорошо дифференцированными опухолями. Авторы заметили улучшение выживаемости пациенток ИДР в течение первых пяти лет, коэффициент избыточной смертности составил 0,64 (ДИ 95% 0,53–0,77). Это сместилось к значительному снижению выживаемости через 10–15 лет после постановки диагноза (1,49, ДИ 95% 1,16–1,93).

Через 20 лет относительные показатели выживаемости были аналогичными: 0,72 для ИДР и 0,73 для ИПР. Важные различия между ИПР и ИДР показали, что ИДР менее чувствителен к химиотерапии. В исследовании BIG 98-01, сравнивающим тамоксифен и летрозол в качестве адъювантной терапии, сделан вывод о том, что ингибитор ароматазы, летрозол, более эффективен при лечении ИДР, вероятно, из-за различной активности ER на уровне белка в опухолях ИДР по сравнению с ИПР.

Также более половины опухолей ИДР несут в себе изменения в ключевом пути PIK3/PTEN/Akt/mTOR, которые были выше по сравнению с ER-положительными ИПР. Анализ подгрупп исследования BOLERO-2 показал, что добавление ингибитора m-TOR афинитора к эндокринному лечению улучшает выживаемость без прогрессирования у пациентов с ИДР [5].

По данным К. Lu и соавт. при анализе гистологических типов РМЖ выделяют более чем 20 гистологических типов. Самая распространенная, составляя примерно 80% всех случаев — ИПР, далее ИДР, медуллярная карцинома, метапластическая карцинома и так далее. Доказано, что гистологический тип играет важную роль в прогнозе РМЖ. Например, было показано, что пациенты с медуллярной карциномой имеют лучший прогноз, тогда как метапластическая карцинома связана с худшим прогнозом. Следовательно, гистологическая классификация РМЖ имеет большое прогностическое значение и заслуживает дальнейшего исследования для изучения геномного фона каждого гистологического типа. Авторы решили проанализировать муцинозную карциному молочной железы. Муцинозная аденокарцинома — редкий гистологический тип РМЖ, характеризующийся большим количеством внеклеточного муцина, при этом типе опухоль состоит из аномальных клеток, которые «плавают» в лужах муцина, ключевого ингредиента слизистой, скользкой субстанции, известной как слизь. На его долю приходится 1–6% всех инвазивных форм РМЖ.

Муцинозный рак был разделен на две подгруппы: «чистый» тип состоит исключительно из опухолевой ткани с внеклеточной продукцией муцина, а «смешанный» тип определяется как опухоль, в которой 50–90% площади является муцинозной, а также смешанной с инфильтрирующей протоковой тканью.

Проанализированы пациенты РМЖ с 2010 по 2015 гг. — 186 497 больных, в том числе 4578 пациенток с муцинозным раком (MP) и 181 919 пациентов с ИПР. Пациенты с MP были значительно старше пациентов с ИПР (средний возраст на момент постановки диагноза 65 лет против 59,  $p < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов с

MP опухоли были более низкой степени злокачественности (степень 1: 56,0% против 20,7%,  $p < 0,001$ ), более низкая стадия N (N0: 90,9% против 69,3%,  $p < 0,001$ ), более высокая доля случаев с положительным ER и PR-статусом (97,3% против 79,7%,  $p < 0,001$ ; 90,0 против 69,7%,  $p < 0,001$  соответственно) и меньшая доля случаев с положительным статусом HER2 (5,1% против 16,2%,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами ИПР. Более того, с точки зрения лечения пациенты с MP имели меньшую долю лучевой терапии, химиотерапии и мастэктомии (51,6% против 55,3%,  $p < 0,001$ ; 12,6% против 43,6%,  $p < 0,001$ ; 31,1% против 39,4%,  $p < 0,001$  соответственно). В результате безрецидивная выживаемость была выше в группе MP, но общая выживаемость в обеих группах была одинакова [6].

Тройной негативный тип (ТНТ) — это особый молекулярно-биологический тип РМЖ, встречается в 15%, при этом обладает плохим прогнозом из-за частого сочетания с мутациями в генах BRCA1, а также с отсутствием таргетной терапии при данном типе. В.Д. Lehmann и соавт. классифицировали ТНТ на семь молекулярных подтипов: базальный 1, базальный 2, мезенхимальный, подобный мезенхимальным стволовым клеткам, иммуномодулирующий, люминальный андрогенный рецептор-подобный и неклассифицированный.

Из-за отсутствия молекулярных мишеней химиотерапия является единственным доступным системным лечением ТНТ, и поэтому адъювантную химиотерапию рекомендуют для пациентов со стадией I (размер опухоли  $> 0,5$  см) — III. Несколько крупных ретроспективных анализов отдельных клинических испытаний продемонстрировали, что лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, являются прогностическими факторами на ранней стадии ТНТ. Наличие и увеличение процента лимфоцитов связаны с лучшим ответом на неоадъювантную химиотерапию на основе антрациклинов и улучшают долгосрочную выживаемость у пациентов ТНТ, получавших адъювантную химиотерапию антрациклинами. Если ТНТ, связанный с мутацией BRCA, карбоплатин показал более высокую частоту ответа и выживаемость без прогрессирования по сравнению с доцетакселом.

В настоящее время разрабатывают многочисленные экспериментальные подходы, несколько обнадеживающих классов лекарств, таких как ингибиторы иммунных контрольных точек, PARPi, платиновые агенты и ингибиторы PIK3, исследуют в клинических испытаниях [7].

D.El. Zein и соавт. проанализировали метапластический РМЖ по сравнению с тройным негативным типом, число пациенток с метапластическим раком составило 46. Метапласти-

ческий рак был представлен на более поздней стадии, чем ТНТ ( $p=0,014$ ), и имел более высокую вероятность рецидива (34% против 15,5%;  $p=0,004$ ). Больше пациентов с метапластическим РМЖ умерло от болезни, чем ТНТ (29% против 16%;  $p=0,05$ ). Таким образом, метапластический РМЖ коррелирует с высоким риском рецидива и смертностью [8].

А. Ignatov и соавт. проанализировали пациенток РМЖ с разными молекулярно-биологическими типами, период наблюдения составил 16 лет. Для 12 053 (82,5%) из 14 595 пациентов с первичным нематастатическим РМЖ была возможна классификация подтипов. Люминальный тип А имел самую высокую 10-летнюю выживаемость, за ним следовали тип В и В HER2 позитивный. Нелюминальный HER2 позитивный и ТНТ имели самую высокую частоту рецидивов в первые 5 лет, тогда как частота рецидивов для опухолей люминального типа А и В была изначально низкой, но оставалась постоянной даже после 10 лет наблюдения. Опухоли люминального типа А продемонстрировали самую низкую частоту отдаленных метастазов, преимущественно в кости. То же самое произошло с опухолями люминального типа В. Нелюминальный HER2 позитивный характеризовался повышенной частотой локорегиональных рецидивов и отдаленных метастазов в кости, печень и мозг. Люминальный тип В HER2 позитивный аналогичен опухолям нелюминального HER2 позитивного типа, за исключением локорегионального рецидива и метастазов в головной мозг. ТНТ имел более высокую частоту метастазов в легкие, кости и мозг, а также локорегиональных рецидивов [9].

М. Moosdorff и соавт. за пятилетнее наблюдение 34 453 пациенток РМЖ оценили влияние молекулярно-биологических типов на частоту рецидива. В целом, 5-летний рецидив как первое событие произошло в 3,0%. Этот риск варьировал для разных подтипов и был самым высоким для ТНТ (6,8%) и самым низким для опухолей люминального типа (2,2%). Через 1, 2, 3 и 4 года без событий средний риск рецидива до 5 лет после постановки диагноза снизился с 3,0 до 2,4, 1,6, 1,0 и 0,6%. Риск снизился во всех подтипах, эффект был наиболее выражен в подтипах с наивысшим исходным риском (нелюминальный HER2 позитивный и ТНТ типы) [10].

Остается актуальным вопрос рецидива и объема хирургического вмешательства у женщин молодого возраста. Безусловно, с психологической точки зрения сохранение молочной железы является актуальным для пациенток моложе 35 лет. В статье M.L. Quan проанализированы 1381 пациенток со средним сроком наблюде-

ния 11 лет, из которых 793 (57%) выполнили органосохраняющие операции. Из оставшихся пациенток мастэктомия выполнена у 53%. При наблюдении в 41% были выявлены отдаленные метастазы и рецидив, при этом 31% пациенток умерли. С учетом известных факторов, влияющих на результат, не было никакой связи между типом хирургического вмешательства и смертью от любой причины ( $HR=0,98$ , 95% CI=0,78, 1,25) или первым рецидивом ( $HR=0,93$ , 95% CI=0,75, 1,14). Наиболее часто встречались отдаленные метастазы (13% при ОСО, 25,3% при мастэктомии) и местный рецидив 12,4% после ОСО и 7,5% после мастэктомии [11].

Как известно, выполнение ОСО и онкопластических резекций (ОПР) фактически не отличаются по частоте рецидива РМЖ. Так С. André в 2021 г. опубликовал статью о риске рецидива и варианте органосохраняющих операций, в 30% при выполнении ОСО выявляют плохие косметические результаты, а при выполнении ОПР косметические результаты выше. В Швеции проанализированы 4178 случаев РМЖ у 4135 женщин: 3720 случаев (89,0%) ОСО, 243 (5,8%) были простыми ОПР и 215 (5,1%) — комплексные ОПР. Общая средняя продолжительность последующего наблюдения составила 64 (диапазон 24–110) мес. Выявлен 61 местный рецидив: 57 (1,5%) после ОСО, один (0,4%) после простой ОПР и три (1,4%) после сложной ОПР ( $p=0,368$ ). Для опухолей pT1 после ОСО выявлено 39 местных рецидивов (1,5%), но ни одного из них ни в одной из групп ОПР. Для опухолей pT2 было обнаружено 22 местных рецидива, 18 из которых возникли после ОСО (1,8%), один — после простой ОПР (1%) и три — после сложной ОПР (2,8%) ( $p=0,678$ ). У пациенток с опухолями pT3 не было местных рецидивов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость не различалась: 98,4, 99,6 и 98,5% в группе ОПР, простой ОПР и сложной группе ОПР соответственно ( $p=0,484$ ). Края периферической резекции были значимо наибольшими в группе сложной ОПР — медиана 10 (диапазон 0,1–45 мм) по сравнению с границами в группе ОСО — 9 (0,1–62) мм;  $p=0,016$  и в группе простой ОПР — 7 (0,1–55) мм;  $p=0,001$  с наиболее близкими границами. Частота повторного иссечения краев при R1 не различалась между группами ( $p=0,680$ ): 197 из 3720 (5,3%) для ОСО, 16 из 243 (6,6%) для простой ОПР и 11 из 215 (5,1%) для сложных ОПР. К концу периода наблюдения 297 пациентов умерли: 262 (7,0%) в группе ОСО, 17 (7,0%) в группе простой ОПР и 18 (8,4%) в группе комплексной ОПР. Это привело к 5-летним показателям общей выживаемости 94,7, 93,1 и 92,6% в трех группах соответственно ( $p=0,350$ ) [12].

Безусловно показатель краев резекции при выполнении ОСО является признаком радикальной операции. При этом края бывают положительными R1 и края негативные R0. R1 коррелируют с частотой рецидива РМЖ, именно морфологические критерии таким образом влияют на частоту рецидива. В мире были проведены многочисленные исследования о ширине краев резекции. В итоге общепринятыми на настоящее время являются следующие показатели: в случае инвазивного РМЖ достаточная ширина краев резекции при ОСО — это отсутствие чернил на опухоли, т. е. край резекции меньше 0,1 мм достаточен, а в случае cancer in situ — до края резекции должно быть более 2 мм, чтобы края были R0.

М. Pilewskie и соавт. доказали, что рецидив прежде всего связан с молекулярно-биологическими типами опухоли. Пять лет адьювантного приема тамоксифена снижает риск рецидива примерно на 50%, более новые эндокринные методы лечения, такие как использование ингибиторов ароматазы и более продолжительное лечение, обеспечивают дальнейшее снижение риска. Обычная цитотоксическая химиотерапия у женщин моложе 50 лет снижает относительный риск рецидива до 0,63 по сравнению с отсутствием лечения, а использование трастузумаба обеспечивает дальнейшее снижение относительного риска на 0,47. Например, у пациенток после ОСО при РМЖ 3-летняя частота рецидива составляла 7% до использования адьюванта трастузумаба и снизилась до 1% ( $p=0,01$ ) сразу после приема трастузумаба. Поэтому с учетом биологии опухолевого узла стала уменьшаться граница от опухолевого узла до края резекции железы.

Молодой возраст и ТНТ являются независимыми факторами риска рецидива, но имеющиеся данные указывают на то, что именно биология опухоли, а не степень хирургического удаления, связана с худшим исходом, поскольку показатели рецидива одинаковы среди женщин в этих случаях независимо от объема операции. При анализе пациенток с тройным негативным раком и исследовании ширины краев резекции и рецидива выявлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость между полями  $\leq 2$  мм и полями  $> 2$  мм составила 4,7 и 3,7% соответственно;  $p=0,11$ .

В 2015 г. мультидисциплинарная консенсусная комиссия SSO-ASTRO-ASCO пришла к выводу, что края в 2 мм минимизируют риск рецидива по сравнению с меньшими отрицательными полями, но более широкие поля не снижают риск рецидива при cancer in situ. Два крупных исследования, проведенных в одном учреждении, сообщили об их опыте лечения cancer in situ с помощью ОСО, и оба обнаружили, что близкие границы ( $< 2$  мм) не уступают

более широким отрицательным границам среди женщин, получавших лучевую терапию. С чем связаны большие размеры краев резекции при cancer in situ — это с распространением в пределах одного квадранта молочной железы, при этом 46% поражений имеют размер  $> 3$  см и с данным обстоятельством ширина края резекции больше по сравнению с инвазивным РМЖ [13].

При изучении следующих гистологических особенностей остановимся на наличии мультицентричности или мультифокальности в молочной железе. Опухоли мультифокальные определяют как имеющие более одного очага опухоли в одном квадранте, тогда как опухоли мультицентричные относят к наличию более одного очага опухоли в разных квадрантах.

А. Ozturk и соавт., включившие в исследование 1865 пациентов с инвазивным РМЖ, 1493 (80,1%) из которых имели рак уницентричный, 330 (17,7%) имели мультифокальный и 42 (2,3%) имели мультицентричный рак, после сравнения групп друг с другом выявили, что мультифокальный и мультицентричный рак чаще возникал в раннем возрасте и что поражение лимфатических узлов было выше. В данной статье в 3-х группах не было выявлено различий в безрецидивной и общей выживаемости. При многофакторном анализе авторы выявили, что HER2-положительный и ТНТ оказали влияние на местный рецидив, а возраст, лимфоваскулярная инвазия, опухоль pT3, поражение лимфатических узлов и подтип ТНТ оказали влияние и на общую выживаемость [14]. Аналогичные данные приводят L. Djordjevic-Jovanovic и соавт., в исследовании которых локо-региональный рецидив был зарегистрирован у 29 (5,78%) пациенток в группе унифокального РМЖ и у 5 (6,02%) пациенток в группе мультифокальный/мультицентричный ( $p=0,48$ ). Статистически значимых различий между двумя группами не было выявлено [15].

О влияние местных рецидивов на появление отдаленных метастазов и, как следствие, увеличение смертности продемонстрировано в исследовании М. Cowend и соавт. В многофакторном анализе гистологическая мультифокальность ( $p=0,0076$ ), инвазия перитуморальных сосудов ( $p=0,0215$ ) и молодой возраст ( $p=0,0245$ ) были связаны с повышенным риском местных рецидивов, тогда как размер опухоли ( $p=0,0013$ ) и молодой возраст ( $p=0,003$ ) были связаны с повышенным риском отдаленных метастазов. Вероятность возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов примерно одинакова. Среднее время до отдаленных метастазов было короче после местного рецидива. Ранние сроки возникновения местных рецидивов не свидетельствовали о более высоком риске отдаленных метастазов. Риск рецидива от отдаленных

метастазов был в 4,4 раза выше после местного рецидива [16].

Таким образом, риск рецидива РМЖ связан с молодым возрастом, с размером опухолевого узла, с краями резекции, с молекулярно-биологическими типами, поражением регионарных лимфатических узлов, степенью злокачественности опухолевого узла [17, 18].

Рецидивы делят на ранние с периодом возникновения до 5 лет и поздние — более 5 лет наблюдения среди пациенток РМЖ. В случае гормонозависимого РМЖ риск позднего рецидива можно снизить за счет гормонотерапии. Продление 5-летней терапии тамоксифеном с 5-летней терапией тамоксифеном или ингибитором ароматазы снижает риск позднего рецидива на 2–5%, а при продлении только ингибиторов ароматазы данные очень противоречивы [19].

При таком агрессивном молекулярно-биологическом типе как ТНТ для профилактики рецидива и отдаленного метастазирования необходимо применять лекарственную терапию даже при I стадии РМЖ. R.A. Leon-Ferre и соавт. на 605 пациентках с ТНТ РМЖ доказали данный постулат. 423 (70%) пациентки получили адъювантную химиотерапию. Медиана наблюдения за выживаемостью составила 10,6 лет. Среди системно нелеченных пациентов (n=182) 5-летняя общая выживаемость составила 69,9% (95% ДИ 60,7–80,5) [T1a: 82,5% (95% ДИ 62,8–100), T1b: 67,5% (95% ДИ 51,9–100) и T1c: 67,3% (95% ДИ 54,9–82,6)] по сравнению с 77,8% (95% ДИ 68,3–83,6) для T1N0, получавших системное лечение [20].

Выполнение органосохраняющих операций у больных РМЖ является методом реабилитации, улучшает качество жизни и не ухудшает безрецидивную и общую выживаемость, так как на прогноз не влияет объем вмешательства на железе и лимфоузлах, а влияет стадия заболевания, возраст пациентки, гистологические характеристики и молекулярно-биологический тип опухолевого узла. Для снижения риска рецидивов необходимы дальнейшие изучения закономерностей разных молекулярно-биологических типов, время появления рецидивов, а также разработка эффективных вариантов лечения рецидивов.

*Вклад авторов:*

Рассказова Е.А. — анализ литературных данных, написание текста рукописи;

Зикирходжаев А.Д. — редактирование рукописи;

Каприн А.Д. — редактирование рукописи.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Москва, 2020 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020 (In Russ.)].
2. Corradini AG, Cremonini A, Cattani MG et al. Which type of cancer is detected in breast screening programs? Review of the literature with focus on the most frequent histological features // *Pathologica*. 2021;113(2):85–94. doi:10.32074/1591-951X-123
3. Desmedt Ch, Zoppoli G, Sotiriou Ch, Salgado R. Transcriptomic and genomic features of invasive lobular breast cancer // *Seminars in Cancer Biology*. 2017;44:98–105. doi:10.1016/j.semcancer.2017.03.007
4. Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H et al. Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma // *BMC Cancer*. 2016;16:248. doi:10.1186/s12885-016-2275-4
5. Chamalidou C, Fohlin H, Albertsson P et al. Survival patterns of invasive lobular and invasive ductal breast cancer in a large population-based cohort with two decades of follow up // *Breast*. 2021;59:294–300. doi:10.1016/j.breast.2021.07.011
6. Lu K, Wang X, Zhang W et al. Clinicopathological and genomic features of breast mucinous carcinoma // *Breast*. 2020;53:130–137. doi:10.1016/j.breast.2020.07.010.
7. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer // *The Oncologist*. 2016;21(Issue 9):1050–1062 doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0067
8. Zein DE, Hughes M, Kumar Sh et al. Metaplastic Carcinoma of the Breast Is More Aggressive Than Triple-negative Breast Cancer: A Study From a Single Institution and Review of Literature // *Clin Breast Cancer*. 2017;17(5):382–391. doi:10.1016/j.clbc.2017.04.009
9. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(7):1347–1355. doi:10.1007/s00432-018-2644-2
10. Moosdorff M, Vane MLG, Van Nijnatten TJA et al. Conditional local recurrence risk: the effect of event-free years in different subtypes of breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(3):863–870. doi:10.1007/s10549-020-06040-3
11. Quan ML, Paszat LF, Fernandes KA et al. The effect of surgery type on survival and recurrence in very young women with breast cancer // *J Surg Oncol*. 2017;115(2):122–130. doi:10.1002/jso.24489
12. André C, Holsti C, Svenner A et al. Recurrence and survival after standard versus oncoplastic breast-conserving surgery for breast cancer // *BJSO Open*. 2021;5(Issue 1). doi:10.1093/bjsopen/zraa013
13. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? // *Cancer*. 2018;124(7):1335–1341. doi:10.1002/cncr.31221
14. Ozturk A, Ilgun S, Ucuncu M et al. The effect of multifocal and multicentric tumours on local recurrence and survival outcomes in breast cancer // *J BUON*. 2021;26(1):196–203.
15. Djordjevic-Jovanovic L, Karanikolic A, Bojic T et al. Characteristics and outcomes of patients with multifocal/multicentric and unifocal breast cancer // *J BUON*. 2017;22(3):652–657.
16. Cowend M, Jacquemier J, Nonvenaeghel G. Local and distant recurrence after conservative management of «very low risk» breast cancer are dependent events: a 10 year

- follow-up // *Int. J. Rad. Oncol. Phys.* 1998;41(5):801–807. doi: 10.1016/s0360-3016 (98) 00144-8
17. Криворотко П.В., Семглазов В.В., Канаев С.В и др. Риск местного рецидива после органосохраняющих операций на молочной железе // *Вопросы онкологии.* 2011;57(4):627–635 [Krivorotko PV, Semiglavov VV, Kanaev SV et al. The risk of local relapse after organ-preserving operations on the mammary gland // *Voprosy onkologii.* 2011;57(4):627–635 (In Russ.)].
  18. Надыров Э.А. Прогностическое значение клинико-морфологических и иммуногистохимических показателей при раке молочной железы // *Проблемы здоровья и экологии.* 2008;18(4):56–59 [Nadyrov E.A. Prognostic value of clinical-morphological and immunohistochemical parameters in breast cancer // *Problemy zdorovya i ekologii.* 2008;18(4):56–59 (In Russ.)].
  19. Bense RD, Qiu Si-Qi, Vries EGE et al. Considering the biology of late recurrences in selecting patients for extended endocrine therapy in breast cancer // *Cancer Treat Rev.* 2018;70:118–126. doi:10.1016/j.ctrv.2018.07.015
  20. Leon-Ferre RA, Polley M-Y, Liu H et al. Impact of histopathology, tumor-infiltrating lymphocytes, and adjuvant chemotherapy on prognosis of triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(1):89–99. doi:10.1007/s10549-017-4499-7

Поступила в редакцию 10.01.2022 г.

*E.A. Rasskazova<sup>1</sup>, A.D. Zikiryakhodzhaev<sup>1, 2, 3</sup>,  
A.D. Kaprin<sup>1, 3</sup>*

### **Recurrences and edges of R1 resection depending on histological characteristics and molecular biological types of breast cancer**

<sup>1</sup> P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russia

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

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, (RUDN University), Russia

**Abstract:** the article presents literature data with an assessment of histological features, molecular biological types of breast cancer, namely their impact on the risk of relapse or detection of R1. The volume of surgical intervention and the risk of relapse are considered. The age of the patients, histological characteristics (multicentricity, multifocality), mutations on the risk of relapse were analyzed. It is known that when a recurrence of breast cancer is detected, the risk of further metastasis increases, and the overall survival rate decreases accordingly. The early and late recurrences of breast cancer were analyzed.

**Key words:** breast cancer, organ-preserving operations, breast resection margins, histological forms of breast cancer, relapse, molecular types of tumor

### **Сведения об авторах**

*Рассказова Елена Александровна*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125254, Москва, 2 Боткинский проезд, 3, rasskaz2@yandex.ru

*Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович*, д-р мед. наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125254, Москва, 2 Боткинский проезд, 3; доцент кафедры онкологии, радиологии и пластической хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, azizz@mail.ru

*Каприн Андрей Дмитриевич*, академик РАН, профессор, д-р мед. наук директор МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125254, Москва, 2 Боткинский проезд, 3; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, kaprin@mail.ru

*Rasskazova E.A.*, Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic surgery of the breast and skin P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy Proezd Str., Moscow, 125254, Russia, rasskaz2@yandex.ru

*Zikiryakhodzhaev A.D.*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the breast and skin P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy Proezd Str., Moscow, 125254, Russia; associate Professor at the Department of Oncology, Radiology and Plastic Surgery of the Institute of Clinical Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8–2 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiology Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russia, azizz@mail.ru

*Kaprin A.D.*, academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, director at the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy Proezd Str., Moscow, 125254, Russia; head of the department of urology and operative Nephrology with the course of oncology of the faculty of medicine Peoples' Friendship University of Russia, (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russia, kaprin@mail.ru

*В.В. Мортада<sup>1</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, Р.С. Песоцкий<sup>1</sup>, А.С. Емельянов<sup>1</sup>,  
М.М. Мортада<sup>2</sup>, Н. Амиров<sup>1</sup>, В.С. Чаннов<sup>1</sup>, Т.Т. Табагуа<sup>1</sup>, Л.П. Гиголаева<sup>1</sup>,  
С.С. Ерещенко<sup>1</sup>, А.В. Комяхов<sup>1</sup>, К.С. Николаев<sup>1</sup>, К.Ю. Зернов<sup>1</sup>, Е.К. Жильцова<sup>1</sup>,  
А.А. Бессонов<sup>3</sup>, Я.И. Бондарчук<sup>1</sup>, Д.А. Еналдиева<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1</sup>, Е.А. Бусько<sup>1</sup>,  
С.Н. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Канаев<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1</sup>*

## **Рак молочной железы. Дезэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

<sup>3</sup> ГБУЗ «Ленинградский Областной Клинический Онкологический Диспансер», Санкт-Петербург

**Высокие показатели достижения полного патоморфологического ответа (pCR), наблюдаемые у пациентов с HER2-позитивным и трижды негативным раком молочной железы, получавших современную системную терапию, стимулировали интерес к сокращению объема хирургического вмешательства с возможным последующим полным отказом от операции на молочной железе у этих пациентов, при условии, что pCR может быть точно определен с помощью лучевых диагностических методов визуализации, вакуум-ассистированной трепан-биопсии и корректной гистопатологической оценки трепан-ткани. В этой обзорной статье собраны имеющиеся данные, касающиеся способов подтверждения полного патоморфологического ответа при помощи трепан- и вакуум-аспирационной биопсии после проведения неоадьювантной системной терапии.**

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неоадьювантная системная терапия, УЗИ-ассистированная биопсия, отказ от хирургического лечения

### **Введение**

Современное лечение пациентов раком молочной железы (РМЖ) включает не только хирургическое вмешательство, но нередко дополняется лучевой терапией, системным лечением и реабилитацией заболевших. Выбор конкретного вида лечения или комбинации различных методов определяется основными характеристиками заболевания (стадия, патоморфология, биология) и организма (возраст, менопаузальный статус, сопутствующая патология) [1].

Несмотря на успехи маммографического скрининга еще нередки случаи выявления местно-распространенных форм РМЖ, когда лечение начинается с неоадьювантной терапии с целью

«перевода» неоперабельной опухоли в операбельную или даже органосохраняющую хирургию.

Сегодня неоадьювантная системная терапия (НСТ) используется у 17–40% пациентов с ранним (операбельным) раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа [2]. Со временем использование НСТ прошло путь от лечения местно-распространенного РМЖ для снижения объема опухоли и возможности проведения органосохраняющих операций до тестирования лекарственной чувствительности *in vivo*. Было определено, что разные варианты патоморфологического полного ответа (pCR=ypT0 ypN0 или ypT0/is ypN0, остаточная опухолевая нагрузка (RCB)=0, 1 и т. д.) после НСТ связаны с благоприятным прогнозом [3, 4]. Полный патоморфологический ответ (pCR) достигается примерно у 20–60% всех пациентов после НСТ, но частота pCR в значительной степени зависит от конкретного выбора вида системной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли [5], стадии РМЖ [6] и терапии [7].

Известно, что 40–60% женщин с HER2-позитивным заболеванием достигают pCR после НСТ, у пациентов с трижды негативным подтипом рака молочной железы (ТНРМЖ) pCR превышает 30–40%, а среди гормонозависимых (ER+)/HER2-негативных подтипов не превышает 3–5% [5, 8]. Недавние исследования комбинации химиотерапии с двойной таргетной блокадой экспрессии HER2 (трастузумаб+пертузумаб) и режимов с использованием карбоплатина при ТНРМЖ показали, что pCR достигается в 68 и 80% случаев соответственно, что демонстрирует дальнейшие перспективы использования НСТ [9, 10]. Первичная опухоль молочной железы и метастазы в подмышечных лимфатических узлах часто, но не всегда отвечают одинаково в отношении степени клинического и патоморфологического ответа [11–13].

Высокие показатели достижения pCR, наблюдаемые у пациентов с HER2-позитивным и ТНPMЖ, получавших современную системную терапию, стимулировали интерес к сокращению объема хирургического вмешательства с возможным последующим полным отказом от операции на молочной железе у этих пациентов при условии, что pCR может быть точно определен с помощью лучевых диагностических методов визуализации, вакуум-ассистированной трепан-биопсии и корректной гистопатологической оценки трепан-ткани [14]. Пока нет достоверных доказательств онкологической безопасности такого лечебного подхода, и он остается важной целью в проведении высококачественных проспективных клинических исследований.

### Эволюция хирургического лечения рака молочной железы

Во второй половине XIX в., Уильям Стюарт Холстед (1852–1922) утвердил методику, основанную на теории Вирхова о этапном распространении РМЖ, ранее изученную и продвигаемую рядом других хирургов, которая заключалась в резекции единым блоком молочной железы, грудных мышц и ипсилатеральных подмышечных узлов.

В первой половине XX в. радикальная мастэктомия по Холстеду постепенно стала объектом пристального внимания международного сообщества. В частности, ее регулярное использование было подвергнуто сомнению английским хирургом Дэвидом Х. Пейти (1899–1977), первым изменившим подход Холстеда, предложившим не удалять большую грудную мышцу [14]. В эти же годы в России (Санкт-Петербург), США, Италии разрабатывается и широко применяется еще более объемная (сверхрадикальная) операция, названная в честь основных «работчиков» расширенной (подмышечно-грудинной) мастэктомией по Урбану—Холдину.

С.А. Холдин внес основополагающий вклад в разработку хирургического лечения основных форм профилактики регионарных (местных) рецидивов в парастеральной области (особенно при центральной локализации опухоли), он обосновал методику расширенной (подмышечно-грудинной) мастэктомии, названной позже операцией по Урбану—Холдину. В то время, когда преобладали чисто хирургические методики и не применялись системные виды терапии, альтернативы массивным хирургическим вмешательствам не существовало.

В каком направлении сейчас движется клиника опухолей молочной железы Института онкологии им. Н.Н. Петрова? Опираясь на заметное улучшение раннего выявления заболева-

ния и на опыт мировой онкологии, взят курс на органосохраняющее лечение. Под ним подразумеваются не только ограниченные сегментарные резекции части молочной железы, но и сохранное отношение к подмышечной зоне с помощью радиоизотопной биопсии сигнальных лимфатических узлов. Даже в тех случаях, когда изначально из-за размеров опухоли показана радикальная мастэктомия, благодаря успешному неoadъювантному системному лечению удастся выполнить органосохраняющие операции почти у 30% пациентов. Если органосохраняющее лечение невыполнимо, широко используются реконструктивно-пластические операции, особенно у молодых пациентов.

Модифицированная радикальная мастэктомия, предложенная Джоном Мэдденом (1912–1999) с сохранением обеих грудных мышц, представляла собой менее калечащую процедуру с низким уровнем послеоперационных осложнений [16]. Постепенно такая методика стала использоваться все чаще и впоследствии стала стандартом лечения больных РМЖ [17]. Растущее значение ранней диагностики и постепенное внедрение маммографии в качестве ее основного инструмента наряду с гипотезой о том, что РМЖ имеет системный биологический характер, вдохновили шесть широко известных крупных исследований, которые пришли к одному и тому же решающему выводу: у женщин с РМЖ I и II стадии возможно выполнение органосохраняющих операций (ОСО) с последующей послеоперационной лучевой терапией (ЛТ) без ухудшения общей выживаемости, несмотря на большую частоту местных рецидивов. Речь идет об исследованиях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Милане, Института онкологии им. Н.Н. Петрова в России, Института Густава-Русси (IGR-Париж), Национальном проекте хирургического и адъювантного лечения РМЖ и кишечника (NSABP-06), Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC 10801), Дании и США [18–24]. В 1990 г. Национальный институт здоровья США (НИH) провел конференцию, на которой были рассмотрены результаты этих рандомизированных проспективных исследований и заявлено, что «операции с сохранением молочной железы являются подходящим методом первичной терапии для большинства женщин с I и II стадией, поскольку обеспечивают выживаемость эквивалентную мастэктомии» [25–30]. Результаты долгосрочного наблюдения за этими ключевыми исследованиями подтвердили, что у пациентов после ОСО с послеоперационной ЛТ наблюдаются такие же показатели общей выживаемости, как и после мастэктомии, при повышенном риске локорегионального рецидива.

Следующим шагом популяризации органосохраняющего лечения ранних стадий РМЖ стало определение «чистоты» хирургических краев и риске местных рецидивов при позитивном крае при ОСО [31]. После исследований NSABP B18 и B27 на 16-й Международной конференции St.Galle в 2019 г., проходившей в Вене, было рекомендовано считать, что отсутствие инвазивных клеток опухоли в окрашенном крае препарата является оптимальной разделительной границей в большинстве случаев инвазивного РМЖ, включая пациентов с мультицентричным и мультифокальным РМЖ или обширными интрапротоковыми компонентами (EIC), а также после резекции резидуальной опухоли после НСТ [32].

### Роль НСТ в деэскалации хирургического лечения первичного опухолевого очага

НСТ была впервые использована в 1970-х годах для лечения местнораспространенного РМЖ [33]. Толчком к исследованиям НСТ при операбельном РМЖ послужило предположение о том, что раннее лечение субклинических микрометастазов улучшит выживаемость по сравнению с традиционной адьювантной терапией. В 1980-х и 1990-х годах 2 крупных рандомизированных контролируемых исследования (Национальный проект хирургического адьюванта молочной железы и кишечника [NSABP] B-18 и B-27) не продемонстрировали разницы в выживаемости между неoadьювантной и адьювантной химиотерапией [34], но при использовании НСТ наблюдалось значительное снижение опухолевой нагрузки в молочной железе и подмышечных лимфатических узлах [35, 36]. Результатом стали исследования, изучающие использование НСТ для избегания мастэктомии и уменьшения объема подмышечной лимфодиссекции.

В ранних рандомизированных исследованиях, сравнивающих 4 цикла химиотерапии на основе антрациклинов, проводимых до или после операции, сообщалось, что 23–27% пациентов, которым требовалась мастэктомия при первичном обращении, получили возможность ОСО после НСТ, причем наибольшие преимущества наблюдались у пациентов с более крупными опухолями [36, 37]. В более поздних исследованиях рака и лейкемии группы В (CALGB), а также в исследованиях института онкологии им. Н.Н. Петрова, НСТ у пациентов HER2-положительным и ТНРМЖ, 43 и 42% соответственно, которым первоначально предполагалась мастэктомия, были кандидатами на ОСО после НСТ [38–40].

Парадоксально, но по мере того как частота pCR увеличилась, параллельного увеличения частоты ОСО не произошло. Это было отме-

чено в исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B27, в котором добавление таксана к доксорубину и циклофосфамиду (AC) удвоило частоту pCR с 13,7 до 26,1%, однако показатели ОСО составили 62% после AC и 64% в группе доксорубина, циклофосфамида и таксана [41]. Кроме того, мета-анализ 16 рандомизированных исследований ОСО и НСТ не выявил связи между показателями pCR и ОСО [42]. Хотя pCR не является обязательным условием для проведения ОСО, лучший ответ опухоли на проводимое лечение должен увеличить вероятность успешного ОСО. Сообщаемое отсутствие связи может быть вторичным по отношению к тому факту, что многим женщинам, участвовавшим в исследованиях НСТ, уже предполагалась ОСО, поэтому различия в частоте pCR не повлияли на количество ОСО. С другой стороны, причиной может быть неспособность точно оценить размер жизнеспособной опухоли после НСТ. Остаточные подозрительные кальцификаты в молочной железе представляют собой особую проблему, ограничивающую использование ОСО после НСТ, потому что они редко разрешаются, даже когда нет жизнеспособной остаточной опухоли.

Проблемы, касающиеся онкологической безопасности ОСО после НСТ, были подняты и изучены в Оксфордском мета-анализе Trialists Collaborative Group Early Breast Cancer (EBCTCG) с включением 4756 женщин из 10 рандомизированных исследований НСТ в сравнении с адьювантной терапией, проведенных в период с 1983 по 2002 г. [43]. Несмотря на то, что не было обнаружено никаких различий в показателях выживаемости, в группе НСТ наблюдалось статистически значимое увеличение уровня местных рецидивов — на 5,5%. Возможно это связано с включением в группу НСТ воспалительных форм РМЖ. Когда исследования без хирургического вмешательства были исключены, этот показатель снизился до 3,2% (95% ДИ, от 0,6 до 5,8%;  $p=0,01$ ).

Более поздние исследования показывают, что степень ответа на НСТ является предиктором локального контроля. В ретроспективном исследовании 751 пациента группа исследователей обнаружила, что уровень локорегионального контроля превышает 93% у пациентов, достигших pCR, и в отличие от первичного хирургического вмешательства, выживаемость без местного рецидива не различалась в зависимости от HR и HER-2 и статуса опухоли. Недостижение полной регрессии (pCR), т. е. наличие резидуального заболевания, было связано со значимым уменьшением выживаемости без локорегионального рецидива у HR-отрицательных пациентов, но

не HR-положительных пациентов [44], при этом такая же специфическая для подтипа взаимосвязь наблюдалась между pCR и общей выживаемостью (OS) [45]. В мета-анализе 9 исследований НСТ 10-летняя частота локорегионального рецидива составила 6,5%, при этом статистически значимыми прогностическими факторами были эстроген-рецептор-положительные (ER+) опухоли, клиническое поражение лимфатических узлов, отсутствие pCR в подмышечных лимфоузлах и стадия pN2-3 [46].

Эти исследования и послужили отправной точкой в изучении деэскалации терапии при pCR или, наоборот, назначения усиленной адъювантной терапии для улучшения локорегионального контроля у пациентов, которые не достигают pCR при HER2-положительных или ТНPMЖ, которые традиционно считались опухолями высокого риска рецидива.

### **Смена парадигмы обязательного хирургического лечения рака молочной после НСТ: современные доказательства и будущие проблемы**

Достижение pCR является прогностическим фактором улучшения безрецидивной и общей выживаемости и используется в качестве суррогатной клинической конечной точки для долгосрочного результата [47].

Умеренная диагностическая точность может быть достигнута при прогнозировании pCR до операции за счет учета биологии опухоли, её ИГХ или молекулярного подтипа, применяемого режима НСТ и результатов лучевых диагностических исследований молочной железы [48].

Для оценки клинического ответа опухоли может использоваться физикальное обследование, УЗИ молочных желез, маммография и МРТ, при этом МРТ молочных желез оказалась наиболее точным методом для оценки ответа опухоли на НСТ. Однако определение и оценка полного клинического ответа (сCR) существенно различаются при разных методах визуализации, даже если процедуры были основаны на рекомендациях ВОЗ (Миллер и соавт., 1981) или EORTC/RECIST (Eisenhauer и соавт., 2009). Например, Schott и соавт. определили, что чувствительность физикального обследования (осмотр, пальпация), маммографии, ультразвука и МРТ для подтверждения сCR в этой ситуации составляет 50, 50, 25 и 25% соответственно (Schott и соавт., 2005); Shin и соавт. сообщили, что точность пропорционального соответствия сCR и pCR (т. е. чувствительности теста) после НСТ равнялась 38% для маммографии, всего 13% для УЗИ и 75% для МРТ (Shin и соавт., 2011) [49]. По

другим данным наибольшую эффективность в оценке клинического ответа опухоли показала сцинтиграфия молочной железы (СМЖ). Основные показатели диагностической точности — чувствительность и специфичность планарной СМЖ достигли 94 и 97% соответственно [50]. Из-за этой диагностической неопределенности операция после НСТ считается обязательной всегда, как у достигших, так и не достигших сCR, и самое главное для подтверждения достижения pCR [51, 52]. В принципе, операция показана всем пациентам после НСТ, т.к. достижение pCR может быть определено при исследовании хирургического препарата.

J. Neil и соавт. определили 4 основных вопроса, определяющих решение об объеме хирургического вмешательства с поправкой на ответ после НСТ [49]:

*1. Как оценить диагностический инструмент, который можно использовать для исключения остаточной болезни, то есть для достоверной диагностики pCR?*

Чувствительность. Чтобы количественно оценить ошибку выборки для исключения остаточной болезни (т. е. предсказать pCR) авторы предлагают показатель ложноотрицательного заключения (FNR) в качестве меры первичной оценки диагностического аппарата [53]. В идеале диагностический инструмент, используемый для выявления остаточного заболевания после НСТ PMЖ, должен быть на 100% чувствительным (0% FNR), что означает, что остаточная опухоль не будет пропущена. Эта идеальная цель нереалистична в клинической практике даже после операции на молочной железе. Однако, возможно нет необходимости быть на 100% уверенным в том, что остаточное заболевание отсутствует (сCR и pCR), особенно если будет проведено адъювантное лучевое лечение и (или) дальнейшее системное лечение. Поскольку авторы не знали максимальную ошибку выборки, не влияющую на частоту местного контроля, они допустили минимальную чувствительность в 90% (maximum FNR 10%) исходя из результатов биопсии сигнальных лимфоузлов: FNR 10% действительно не привело к ухудшению общей выживаемости в этих исследования [54].

Специфичность. Специфичность применяемого метода и диагностической техники также важна при рассмотрении парадигмы отказа от хирургического лечения: диагностический инструмент должен достоверно идентифицировать как можно больше пациентов с сCR совпадающим с достижением pCR. Выявление пациентов с сCR явно превышающим число pCR свидетельствует о низкой специфичности диагностического теста.

2. *Какие диагностические подходы и методы могут точно подтвердить или исключить остаточное заболевание молочной железы после НСТ с наименьшими осложнениями?*

Многочисленные небольшие проспективные и ретроспективные исследования дали разные, но в целом посредственные результаты в отношении диагностической точности МРТ и ПЭТ/КТ для выявления остаточной болезни или ее отсутствия (сCR) после НСТ [55–57]. Точность метода также может зависеть от биологии опухоли [58]. Также существуют инвазивные диагностические методы, показавшие многообещающие возможности.

3. *Какие онкологические последствия можно ожидать, если будет пропущена минимальная остаточная опухоль после НСТ и возможна ли безопасная стратегия наблюдения для пациентов с РМЖ с полным клиническим ответом после НСТ?*

Существуют противоречивые сведения о влиянии отсутствия минимальной остаточной опухоли после НСТ, но опасения очевидны — больше рецидивов и худшая выживаемость, если остаточное заболевание пропущено [43]. Последствия могут зависеть от наличия опухоли *in situ* или минимального (<1 см) инвазивного заболевания и лимфоваскулярной инвазии. Некоторые авторы полагают, что пропущенную минимальную остаточную опухоль можно в достаточной степени контролировать без операции с помощью лучевой терапии и (или) адъювантного лечения (продолжающаяся анти-HER2 или антигормональная терапия), что является текущим стандартным подходом даже для пациентов с pCR. Недавние исследования показали, что постнеоадъювантное лечение капецитабином при ТНРМЖ и Т-DM1 (Кадсила) для HER2-позитивных РМЖ после операции улучшает общую выживаемость и снижает риск рецидива заболевания [59].

Как наблюдать за пациентами, достигшими сCR и не подвергающихся хирургическому лечению? Как лечить местный рецидив?

Поскольку ранняя диагностика любого местного рецидива может быть особенно актуальной для пациентов с нехирургическим подходом после НСТ, авторы предлагают рутинную лучевую визуализацию в соответствии с локальными стандартами с добавлением ежегодного МРТ молочной железы в течение как минимум 5 (лучше 10) лет. Выполнение контрольных изображений с более короткими интервалами, чем ежегодно, также может рассматриваться в начальных «нехирургических» исследованиях.

4. *Как разработать и провести клинические исследования, чтобы изменить клиническую практику?*

Чтобы ответить на этот вопрос необходимо провести исследование, сравнивающее две стратегии после НСТ: I — стандартная терапия (операция плюс лучевая терапия), II — без операции на молочной железе, но со стандартной лучевой терапией. Первичной конечной точкой должны быть местные или региональные рецидивы РМЖ и далее безметастатическая и общая выживаемость. Вторичные конечные точки должны включать экономические аспекты: частота дополнительных посещений, МРТ и биопсии выявленной патологии из-за пропущенного хирургического вмешательства (как обсуждалось выше).

Текущие исследования. Изучение информативных методов минимально инвазивной биопсии определения pCR в молочной железе после НСТ было проведено в Гейдельбергском университете J. Neil и соавт. в 2014–2015 гг. [60]. 164 пациента с клинически полным ответом (сCR) были включены в этот многоцентровой объединенный анализ проспективно собранных данных. Перед операцией им выполнялась трепан- и вакуум-аспирационная биопсия (ВАБ) после проведения НСТ. Патоморфологический полный ответ диагностирован в 93 случаях (56,7%) от всей когорты. NPV ВАБ-диагностики pCR составил 71,3% [95% доверительный интервал (ДИ): (63,3% 79,3%)]. FNR равнялся 49,3% [95% ДИ: (40,4% 58,2%)]. Наличие маркерной клипсы улучшало NPV [отношение шансов 1,98; 95% ДИ: (0,81; 4,85)]. Ни одна из ВАБ под контролем маммографии (n=16) не дала ложноотрицательных заключений (FNR 0%, NPV 100%). Получение нескольких образцов при биопсии (более трех образцов, взятых в одном или разных положениях) не увеличивало вероятность получения истинно отрицательного результата [OR 0,67; 95% ДИ: (0,20; 2,26), p=0,516] при логистическом регрессионном анализе.

Авторы пришли к следующим выводам: 1) общая точность ВАБ-подтверждения pCR была недостаточной, чтобы предлагать изменение клинической практики; 2) анализ подгрупп (ВАБ под маммографическим контролем) свидетельствует о потенциальной способности ВАБ точно подтверждать полный регресс (pCR) после НСТ; 3) репрезентативность вакуум-ассистированной биопсии может стать решающим методом, на котором следует сосредоточить внимание при дальнейших исследованиях.

В свою очередь, Kueger Н.М. отметил ряд особенностей этого исследования, которые, скорее всего, способствовали высокой частоте ложноотрицательных заключений, а именно: включение всех подтипов РМЖ; отсутствие четких критериев размера опухоли/визуализации для включения; неадекватный отбор образцов

ткани ложа опухоли (размер и количество использованных биопсий (только 30% имели ВАБ); у 37% пациентов клипса не была помещена в ложе опухоли до НСТ, что затрудняет стереотаксическую биопсию под визуальным контролем в 10% случаев.

Следующее проспективное одноцентровое исследование для оценки точности тонкоигольной биопсии под визуальным контролем (FNA) и ВАБ опухоли молочной железы для подтверждения pCR после НСТ достигло своей основной конечной точки и включило 40 женщин с ранней стадией (стадии I — III) HER2-позитивным (n=14) или ТНPMЖ (n=26) [61]. Все пациенты получали НСТ. Перед операцией им выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия под визуальным контролем и вакуум-ассистированная биопсия под контролем УЗИ и (или) маммографии. В исследовании измерялась точность и частота ложноотрицательных результатов, а прогностическая ценность отрицательных результатов рассчитывалась для тонкоигольной биопсии, для вакуум-аспирационной биопсии, а также для сочетания тонкоигольной аспирации и вакуум-аспирационной биопсии. Полный патоморфологический ответ опухоли молочной железы определялся как отсутствие остаточного заболевания во время операции.

Медиана начального размера опухоли равнялась 3 см, у 40% пациентов определялись метастазы в лимфоузлах на момент первичного диагноза. После НСТ медиана размера остаточной опухоли снизилась примерно в 3 раза (1,1 см), при этом у 94,1% пациентов не было пальпируемых изменений. После завершения НСТ вакуум-аспирационная биопсия в сочетании с тонкоигольной аспирацией достигла точности в 98%, частоты ложноотрицательных результатов всего 5% и прогностическую ценность 95% для определения остаточной опухоли. Связанные с биопсией осложнения 1 степени произошли у 6 пациентов (20,4%) и включали кровотечение или гематомы.

Относительно данного исследования, возникли критические комментарии [62].

1. Отсутствие использования гистопатологической оценки репрезентативности.

2. Отсутствие анализа различий стереотаксического или ультразвукового контроля. По этой причине возник вопрос: достигла ли минимально инвазивная биопсия под стереотаксическим или ультразвуковым контролем более высокой диагностической точности в этом исследовании, поскольку в предыдущем ретроспективном анализе ВАБ с помощью маммографического контроля достигли более точных результатов, чем с помощью ультразвукового контроля [60].

3. Исключение пациентов с раком HR+/HER2- из исследования Kuerer H.M. могло бы помочь улучшить результаты, поскольку диагностическая точность метода ВАБ для этого подтипа опухоли оказалась наименее корректной в этом исследовании. Кроме того, pCR реже достигался для HR+/HER2-. Известно, что корреляция долгосрочного результата и достижения pCR при гормонозависимом HER2-негативном подтипе не очевидна, как для подтипов ТНPMЖ и HER2-3+.

4. Авторы хотели бы подчеркнуть сравнение тонкоигольной аспирации (FNA) с системами ВАБ. Исследование Kuerer H.M. и соавт. доказывает, что системы FNA не приносят какой-либо значимой дополнительной диагностической ценности по сравнению с одним ВАБ. Это подтверждает ограниченную диагностическую полезность метода FNA, от которого в Европе, в основном, отказались для диагностики злокачественных новообразований молочной железы.

Также критики ставят под сомнение реализацию нерандомизированного клинического исследования, запущенного онкологическим центром М.Д. Андерсон, посвященного отсутствию хирургического лечения у пациентов с pCR в группе HER2-3+ и ТНPMЖ и проведению только ЛТ, основанного на результатах проведенного исследования, поскольку до сих пор надежность диагностики pCR после НСТ с помощью ВАБ была доказана только в экспериментальных моноцентровых исследованиях. Возможно, результаты должны быть подтверждены в более крупных многоцентровых исследованиях (например, RESPONDER Trial <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948764>). Так как открытие этого моноцентрового проспективного исследования может привести к неверному исходу и псевдодоказательствам, что может усложнить будущие исследования по этой теме из-за большего количества трудностей с набором пациентов, а также с убеждением врачей и с недостаточным финансированием.

В 2018 г. в Гейдельбергском университете профессором J. Neil и соавт. было инициировано исследование RESPONDER, основанное на предыдущем исследовании от 2015 г., основной целью которого является оценка точности ВАБ для диагностики pCR после НСТ. Исследование разработано, чтобы доказать, что уровень ложноотрицательных результатов ВАБ ниже 10% (чувствительность 90% или выше). Это исследование разработано как многоцентровое подтверждающее открытое диагностическое исследование с индивидуальным контролем. В этом дизайне исследования контроль (операция на молочной железе=эталонный тест) и компаратор (ВАБ=индексный тест) будут выполняться для

каждой пациентки. Нулевая гипотеза, которая должна быть оценена в рамках подтверждающего анализа, утверждает, что процент пациентов с необнаруженной остаточной опухолью  $p$  больше или равен 0,1. В то время как альтернативная гипотеза, для которой обосновано это исследование, утверждает, что  $p$  не превышает 0,05. Таким образом, тестовые гипотезы представлены в виде  $H_0: p \geq 0,1$  по сравнению с  $H_1: p < 0,05$ , которые проверяются с помощью одностороннего биномиального теста с односторонним уровнем значимости  $\alpha = 0,025$ .

Многие другие клинические испытания также продолжают исследовать концепцию деэскалации хирургии молочной железы. К этим испытаниям относится и NRG Oncology BR005 исследование фазы II, оценивающее точность биопсии ложа опухоли в прогнозировании патологического ответа у пациентов с клиническим/радиологическим полным ответом (CR) после НСТ, запущенное в 2018 г. Результаты этого исследования были представлены на симпозиуме в Сан-Антонио [63]. В этом многоцентровом проспективном исследовании приняли участие 452 женщины с РМЖ начальной стадии 1–3 всех биологических подтипов. в полный анализ были включены 398 пациентов. Все участники имели подтвержденный визуализацией частичный или полный ответ на НСТ и прошли ВАБ под визуальным контролем перед операцией на молочной железе в соответствии с рекомендациями. Первичной конечной точкой была частота ложноотрицательных результатов (FNR) ВАБ-подтвержденного pCR-B (в опухоли молочной железы).

Результаты показали, что ВАБ под визуальным контролем не выявила хирургически подтвержденной остаточной опухоли у 37 из 208 женщин [FNR, 17,8%; 95% доверительный интервал 12,8–23,7%]. Из этих 37 женщин у 12 (32,4%) выявлена только остаточная DCIS, 20 (54,1%) минимальная остаточная опухоль (<5 мм), а 19 из 25 (76,0%) продемонстрировали клеточность инвазивного рака  $\leq 10\%$ . Фактически 19 из 37 случаев (51,4%) ложноотрицательных заключений можно было избежать. Исследовательский анализ показал, что выполнение ВАБ с помощью самой большой иглы по объему (калибр 7) не дало ложноотрицательных результатов и что объединение визуализации и визуально-управляемой ВАБ в одном диагностическом тесте снизило FNR до 6,2% (95% ДИ, 3,4–10,5%).

Авторы пришли к выводу о том, что ВАБ под визуальным контролем чаще, чем ожидалось, пропускала остаточную болезнь. Стало ясным, что перед тем как отказаться от операции на молочной железе, необходимо внести коррективы в диагностические процедуры и отбор пациентов.

В 2020 г. получен промежуточный анализ многоцентрового наблюдательного когортного исследования MICRA [64], целью которого являлось изучение диагностической точности биопсий опухоли под ультразвуковым наведением для определения pPR и pCR у пациентов с радиодиагностическим полным или частичным ответом по МРТ. Исследование MICRA показало, что при биопсии молочной железы иглой 14G под ультразвуковым контролем не удалось обнаружить остаточную опухоль примерно у одной трети пациентов с радиодиагностическим полным или частичным ответом на НСТ по результатам МРТ.

В 2020 г. Tasoulis и соавт. [65] опубликовали исследование, в котором анализировались многоцентровые данные о 166 пациентах с РМЖ, которые получали НСТ с последующей биопсией под УЗ-контролем перед операцией. Средний (диапазон) размер опухоли до и после лечения составлял 33,5 (12–100) мм и 10 (0–100) мм соответственно. Общая частота полного патоморфологического ответа составила 51,2% ( $n=85$ ) для HR+/HER2-отрицательных опухолей; 44,7% (21 из 47) для HR+/HER2 – положительных; 69% (20 из 29) для HR-/HER2-положительных; и 66,1% (39 из 59) для ТНРМЖ. Большинству (86,1%) пациентов была выполнена вакуумная биопсия под визуальным контролем, а у 23 пациентов — трепан-биопсия. Средний (диапазон) калибр иглы составлял 10 (7–14), а среднее (диапазон) количество образцов составляло 6 (2–18). Когда биопсия под визуальным контролем (ВАБ и трепан-биопсия) была репрезентативной (159, или 95,8%), частота ложноотрицательных результатов по всей когорте составляла 18,7% (95% ДИ, 10,6–29,3%). Анализ подгрупп пациентов с полным/частичным клиническим ответом и остаточной опухолью при визуализации размером 2 см или меньше с использованием не менее 6 ВАБ (76, или 45,8%) продемонстрировал ложноотрицательный результат в 3,2% (95% ДИ, 0,1% — 16,7%), отрицательную прогностическую ценность — 97,4% (95% ДИ, 86,5–99,9%) и общую точность — 89,5% (95% ДИ, 80,3–95,3%). Этот крупный многоцентровой анализ объединенных данных предполагает, что стандартизованный протокол, использующий вакуум-ассистированную биопсию с навигацией при ложе остаточной опухоли размером 2 см или меньше, с 6 или более репрезентативными образцами, позволяет надежно прогнозировать остаточное заболевание. Эти результаты могут быть полезны при планировании исследований по деэскалации лечения и безопасности отказа от хирургического вмешательства у пациентов с cCR после НСТ.

### Заключение

Прогресс НСТ, вызывающей патоморфологический полный регресс как минимум у половины пациентов с самыми агрессивными подтипами РМЖ (ТНРМЖ и HER2+) подтолкнул интерес к дальнейшей деэскалации объема хирургического вмешательства вплоть до отказа даже от органосохраняющих операций.

В настоящее время в нескольких многоцентровых проспективных исследованиях оценивается осуществимость такого новаторского подхода. В 2008 г. В.Ф. Семиглазов уже провел мета-анализ отказа от хирургического этапа у пациентов на ранней стадии, достигших cCR после НСТ [52].

Возможность отказа от хирургического вмешательства при РМЖ вызвала противоречивые дискуссии. Цель всех проводимых исследований заключается в индивидуализации хирургического лечения при сохранении онкологической безопасности. Другой аргумент заключается в том, что «наибольший прогресс в деэскалации лечения рака молочной железы уже достигнут». Несомненно, многое изменилось в хирургическом лечении молочной железы за последние десятилетия, но, как исследователи и клиницисты, мы не можем быть удовлетворены и не должны снижать энтузиазм в дальнейшем уменьшении хирургической агрессии, в то время как значительная часть наших пациентов испытывают постоянную боль [66] и эстетический дискомфорт даже после органосохраняющих операций [67].

Еще тридцать лет назад почти каждый пациент с новообразованием в молочной железе попадал в операционную для эксцизионной биопсии в амбулаторных условиях. С развитием лучевой визуализации (маммографии, УЗИ, МРТ, маммолимфосцинтиграфии) использование чрескожной биопсии становится стандартом диагностики вместо эксцизионного хирургического вмешательства (чувствительность 97,5%, против 100%) [68]. Можно проследить аналогию, когда у 60% пациентов «исчезают» опухоли после неoadъювантной терапии. Таким образом, возникает скорее актуальный вопрос: какая чувствительность потребуется для нового диагностического подхода, например, УЗИ-ассистированной (направленной) биопсии для достижения аналогичной онкологической безопасности по сравнению с прежним «золотым стандартом» в предстоящих клинических исследованиях?

Вполне возможно, что сейчас мы стоим перед началом новых стандартов лечения РМЖ, движимых растущей важностью индивидуализированных, ориентированных на пациента решений о лечении.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Heil J, Kuerer HM, Pfob A et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges // *Ann Oncol*. 2020;31(1):61–71. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.012
2. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL et al. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes // *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2241–2248. doi:10.1245/s10434-018-6531-5
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. 2014;384(9938):164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
4. Symmans WF, Wei C, Gould R et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype // *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049–1060. doi:10.1200/JCO.2015.63.1010
5. Haque W, Verma V, Hatch S et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):559–567. doi:10.1007/s10549-018-4801-3
6. Goorts B, van Nijnatten TJ, de Munck L et al. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(1):83–91. doi:10.1007/s10549-017-4155-2
7. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb–IIIa breast cancer // *Ann Oncol*. 1994;5(7):591–595. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058929
8. Cortazar P, Semiglazov V et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *The Lancet*. 2014;384:9938:164–172
9. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED 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:10.1016/S1473-2045(18)30570-9
10. Santonja A, Sánchez-Muñoz A, Lluch A et al. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy // *Oncotarget*. 2018;9(41):26406–26416. doi:10.18632/oncotarget.25413
11. Samiei S, van Nijnatten TJA, de Munck L et al. Correlation Between Pathologic Complete Response in the Breast and Absence of Axillary Lymph Node Metastases After Neoad-

- juvant Systemic Therapy // *Ann Surg.* 2020;271(3):574–580. doi:10.1097/SLA.0000000000003126
12. Barron AU, Hoskin TL, Day CN et al. Association of Low Nodal Positivity Rate Among Patients With ERBB2-Positive or Triple-Negative Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy // *JAMA Surg.* 2018;153(12):1120–1126. doi:10.1001/jamasurg.2018.2696
  13. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery // *JAMA Surg.* 2017;152(7):665–670. doi:10.1001/jamasurg.2017.0562
  14. Morrow M, Khan AJ. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2281–2289. doi:10.1200/JCO.19.02576
  15. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed // *Br J Cancer.* 1948;2(1):7–13. doi:10.1038/bjc.1948.2
  16. Madden JL. Modified radical mastectomy // *Surg Gynecol Obstet.* 1965;121(6):1221–1230
  17. Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century // *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(2):145–166. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.01061.x
  18. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group // *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):19–25.
  19. Semiglazov VF et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy for breast cancer // *Voprosy onkologii.* 2015;61(3):381–386.
  20. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer // *N Engl J Med.* 1989;320(13):822–828. doi:10.1056/NEJM198903303201302
  21. Veronesi U, Salvadori B, Luini A et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy // *Ann Surg.* 1990;211(3):250–259.
  22. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN Jr et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute // *J Clin Oncol.* 1992;10(6):976–983. doi:10.1200/JCO.1992.10.6.976
  23. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial // *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):15–18.
  24. Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer // *Radiother Oncol.* 1989;14(3):177–184. doi:10.1016/0167-8140(89)90165-5
  25. 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
  26. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial // *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1143–1150. doi:10.1093/jnci/92.14.1143
  27. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–1232. doi:10.1056/NEJMoa020989
  28. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial // *Cancer.* 2003;98(4):697–702. doi:10.1002/cncr.11580
  29. Arriagada R, L MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group // *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1558–1564. doi:10.1200/JCO.1996.14.5.1558
  30. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results // *Am J Clin Oncol.* 2005;28(3):289–294. doi:10.1097/O1.coc.0000156922.58631.d7
  31. Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы: рук. для врачей / Под ред. В.Ф. Семиглазова. М.: МК, 2020.
  32. Burstein HJ, Curigliano 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
  33. Rubens RD, Sexton S, Tong D et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer // *Eur J Cancer.* 1980;16(3):351–356. doi:10.1016/0014-2964(80)90352-7
  34. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 // *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778–785. doi:10.1200/JCO.2007.15.0235
  35. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more // *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(19):1539–1545. doi:10.1093/jnci/82.19.1539
  36. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 // *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2483–2493. doi:10.1200/JCO.1997.15.7.2483
  37. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 // *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224–4237. doi:10.1200/JCO.2001.19.22.4224
  38. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM et al. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II–III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance) // *Breast*

- Cancer Res Treat. 2016;160(2):297–304. doi:10.1007/s10549-016-4006-6
39. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II–III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance) // *Ann Surg*. 2015;262(3):434–439. doi:10.1097/SLA.0000000000001417
  40. Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov V et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2004 22:14(suppl):519–519.
  41. Bear HD, 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
  42. Criscitiello C, Golshan M, Barry WT et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis // *Eur J Cancer*. 2018;97:1–6. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.023
  43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27–39. doi:10.1016/S1470-2045(17)30777-5
  44. Swisher SK, Vila J, Tucker SL et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy // *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):749–756. doi:10.1245/s10434-015-4921-5
  45. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. 2014;384(9938):164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
  46. Valachis A, Mamounas EP, Mittendorf EA et al. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis // *Cancer*. 2018;124(14):2923–2930. doi:10.1002/cncr.31518
  47. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796–1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
  48. Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP et al. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? // *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):789–795. doi:10.1245/s10434-015-4918-0
  49. Heil J, Kuerer HM, Pfof A et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges // *Ann Oncol*. 2020;31(1):61–71. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.012
  50. Криворотько П.В. и др. К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом у больных ПМЖ // *Эффективная фармакотерапия*. 2013(6.):24–31.
  51. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); February 2009
  52. Semiglazov V. How to handle breast cancer patient with complete response following neoadjuvant chemotherapy? // *EJSO*. 2008;1025.
  53. Kuerer HM, Vrancken Peeters MTFD, Rea DW et al. Non-operative Management for Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Systemic Therapy: Conceptual Basis and Fundamental International Feasibility Clinical Trials // *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2855–2862. doi:10.1245/s10434-017-5926-z
  54. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB 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:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
  55. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer // *Radiology*. 2017;285(2):358–375. doi:10.1148/radiol.2017170180
  56. Li H, Yao L, Jin P et al. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *Breast*. 2018;40:106–115. doi:10.1016/j.breast.2018.04.018
  57. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM et al. Multimodality Imaging for Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer // *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(2):290–299. doi:10.2214/AJR.16.17223
  58. Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP et al. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? // *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):789–795. doi:10.1245/s10434-015-4918-0
  59. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
  60. Heil J, Kümmel S, Schaeffgen B et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques // *Br J Cancer*. 2015;113:1565–1570. doi:10.1038/bjc.2015.381
  61. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy // *Ann Surg*. 2018;267(5):946–951. doi:10.1097/SLA.0000000000002313
  62. Heil J, Richter H, Golatta M, Sinn HP. Vacuum-Assisted Biopsy to Diagnose a Pathological Complete Response in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Systemic Therapy // *Ann Surg*. 2018;268(6):e60–e61. doi:10.1097/SLA.0000000000002572
  63. Abstract GS5-05: Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery. Mark

- Basik, Reena S Cecchini, Jennifer F De Los Santos, Heidi R Umphrey, Thomas B Julian, Eleftherios P Mamounas, Julia White, Peter C Lucas, Christa Balanoff, Antoinette R Tan, Joseph J. Weber, David A Edmonson, Ursa A. Brown-Glaberman, Emilia J. Diego, Mediget Teshome, Cindy B Matsen, Samantha A Seaward, Irene L. Wapnir, Jamie L Wagner, Judy A Tjoe, Alastair M Thompson and Norman Wolmark // *Cancer Res.* 2020;80(Suppl. 4):GS5–05. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-GS5-05
64. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study // *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3243–3253. doi:10.1245/s10434-020-09273-0
65. Tasoulis MK, Lee HB, Yang W et al. Accuracy of Post-Neoadjuvant Chemotherapy Image-Guided Breast Biopsy to Predict Residual Cancer // *JAMA Surg.* 2020;155(12):e204103. doi:10.1001/jamasurg.2020.4103
66. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer // *JAMA.* 2009;302(18):1985–1992. doi:10.1001/jama.2009.1568
67. Flanagan MR, Zabor EC, Romanoff A et al. A Comparison of Patient-Reported Outcomes After Breast-Conserving Surgery and Mastectomy with Implant Breast Reconstruction // *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3133–3140. doi:10.1245/s10434-019-07548-9
68. Gent HJ, Sprenger E, Dowlatshahi K. Stereotaxic needle localization and cytological diagnosis of occult breast lesions // *Ann Surg.* 1986;204(5):580–584. doi:10.1097/0000658-198611000-00012

Поступила в редакцию 03.03.2022 г.

*V.V. Mortada<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, V.F. Semiglazov<sup>1</sup>, R.S. Pesotsky<sup>1</sup>, A.S. Emelyanov<sup>1</sup>, M.M. Mortada<sup>2</sup>, N. Amirov<sup>1</sup>, V.S. Channov<sup>1</sup>, T.T. Tabagua<sup>1</sup>, L.P. Gigolaeva<sup>1</sup>, S.S. Yerechshenko<sup>1</sup>, A.V. Komyakhov<sup>1</sup>, K.S. Nikolaev<sup>1</sup>, K.Y. Zernov<sup>1</sup>, E.K. Zhiltsova<sup>1</sup>, A.A. Bessonov<sup>3</sup>, Y.I. Bondarchuk<sup>1</sup>, D.A. Enaldieva<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>1</sup>, E.A. Busko<sup>1</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>, S.V. Kanaev<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1</sup>*

### Breast cancer. De-escalating breast cancer surgery

<sup>1</sup> NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, Saint Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>3</sup> GBUZ «Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary», Russia

The high rates of pathologic complete response (pCR) after modern systemic therapy observed in patients with HER2-positive and triple-negative breast cancer led to the fact that there was a tendency to reduce surgical activity up to the complete refusal of breast surgery subject to the assessment of complete pathological regression using both radiation diagnostic methods and methods of morphological verification of the tumor bed, such as vacuum-assisted biopsy, and accurate core needle biopsy.

This review article summarizes all available data on how to morphologically assess complete pathomorphological response (p CR) after neoadjuvant systemic therapy using core needle biopsies and vacuum-assisted biopsy.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant systemic therapy, vacuum-assisted biopsy, refusal of breast surgery

### Сведения об авторах

*Мортада Виктория Владимировна*, аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, vika-gukova@mail.ru

*Криворотко Петр Владимирович*, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, dr.krivorotko@mail.ru

*Семиглазов Владимир Федорович*, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, ssemiglazov@mail.ru

*Песоцкий Роман Сергеевич*, аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, shipmeback@gmail.com

*Емельянов Александр Сергеевич*, врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, ae28111992@yandex.ru

*Мортада Махмуд Мустафа*, врач торакальный-хирург ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4, mortada1992@mail.ru

*Амиров Николай*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, amirovn17@gmail.com

*Чаннов Валентин Сергеевич*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, thisisvalya@yandex.ru

*Табагуа Тенгиз Тенгизович*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, tedo8308@mail.ru

*Гиголаева Лариса Павловна*, канд. мед. наук, врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, gigosha532@gmail.com

*Ерещенко Сергей Сергеевич*, врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, dr.ereschenko@gmail.com

*Комяхов Александр Валерьевич*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, komyahov@yandex.ru

*Николаев Кирилл Станиславович*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, kirill.nikolaev87@gmail.com

*Зернов Константин Юрьевич*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, konstantin\_zernov@hotmail.com

*Жильцова Елена Константиновна*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, ziltsova@yandex.ru

*Бессонов Александр Алексеевич*, канд. мед. наук, заведующий отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», 188663, п. Кузьмоловский, Заозерная ул., 2, dr.bessonov@gmail.com

*Бондарчук Яна Игоревна*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, yana\_bondarchuk\_2015@mail.ru

*Еналдиева Диана Артуровна*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, DIANAENALDIEVA932@gmail.com

*Семиглазов Владислав Владимирович*, д-р мед. наук, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ ВО ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, oncology.spbgmu@mail.ru

*Бусько Екатерина Александровна*, канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, Katrn@mail.ru

*Новиков Сергей Николаевич*, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, krokon@mail.ru

*Канаев Сергей Васильевич*, д-р мед. наук, профессор, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, journal@voprosyonkologii.ru

*Беляев Алексей Михайлович*, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, bam281060@yandex.ru

*Mortada Viktoriia*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, vika-gukova@mail.ru

*Krivorotko Petr*, MD, leading researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, dr.krivorotko@mail.ru

*Semiglazov Vladimir*, MD, leading researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, ssemiglazov@mail.ru

*Pesotsky Roman*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, shipmeback@gmail.com

*Emelyanov Alexander*, oncologist, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, ae28111992@yandex.ru

*Mortada Makhmud*, thoracic surgeon, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovskiy ave, Saint Petersburg, 191036, Russia, mortada1992@mail.ru

*Amirov Nikolay*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, amirovn17@gmail.com

*Channov Valentin*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, thisisvalya@yandex.ru

*Tabagua Tengiz*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, tedo8308@mail.ru

*Gigolaeva Larisa*, PhD, oncologist, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, gigosha532@gmail.com

*Yerechshenko Sergey*, oncologist, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, dr.ereschenko@gmail.com

*Komyahov Alexander*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, komyahov@yandex.ru

*Nikolaev Kirill*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, kirill.nikolaev87@gmail.com

*Zernov Konstantin*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, konstantin\_zernov@hotmail.com

*Zhiltsova Elena*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, ziltsova@yandex.ru

*Bessonov Alexander*, PhD, Head of the Department of Breast Tumors GBUZ «Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary», 2 Zaozernaya st., Saint Petersburg, 188663, Russia, dr.bessonov@gmail.com

*Bondarchuk Yana*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, yana\_bondarchuk\_2015@mail.ru

*Enaldiya Diana*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, DIANAENALDI-EVA932@gmail.com

*Semiglazov Vladislav*, MD, Head of the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, leading researcher, Section of oncology and urology, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, oncology.spbgmu@mail.ru

*Busko Katerina*, PhD, radiologist, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, Katrn@mail.ru

*Novikov Sergey*, MD, leading researcher, head of scientific department, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, krokon@mail.ru

*Kanaev Sergey*, MD, Head of the Department of Radiology, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, journal@voprosyonkologii.ru

*Belyaev Alexei*, MD, Director, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, bam281060@yandex.ru

*В.М. Мерабишвили*

## Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа)

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей патологией злокачественных новообразований (ЗНО) среди женского населения большинства стран мира. В России в структуре заболеваемости ЗНО женского населения РМЖ занимает первое место (21,2%), как и в структуре смертности (15,9%). Максимальные уровни стандартизованных показателей РМЖ ( $>100\text{‰}_{0000}$ ) зарегистрированы в Бельгии, Германии и Дании, минимальные — в Индии ( $32,7\text{‰}_{0000}$ ).

Цель исследования. Учитывая, что уровни стандартизованных показателей заболеваемости и смертности населения России и Северо-Западного федерального округа (СЗФО) РФ близки, решено на основе базы данных (БД) популяционного ракового регистра (ПРР СЗФО РФ) изучить особенности динамики ведущих параметров деятельности онкологической службы России: достоверность учета, локализационную и гистологическую структуры РМЖ, годовичную летальность.

Материалы и методы. Материалом исследования являются справочники МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, а главное — созданная БД ПРР СЗФО РФ. Обработка данных осуществлялась стандартными методами онкологической статистики, рекомендованными Международной ассоциацией раковых регистров.

Результаты. Установлено стойкое увеличение уровней заболеваемости женщин РМЖ и стойкое снижение смертности. Значительно снизились величины индекса достоверности учета (ИДУ), достигшие к 2018 г. в России и СЗФО РФ практически одинаковых величин — 0,25 и 0,26 соответственно. В основном сохранилась детальная структура онкопатологии РМЖ. На первом месте остались опухоли, возникающие в верхненаружном квадранте молочной железы (С50.4). Снижился удельный вес опухолей соска и ареолы (С 50.0). Некоторое снижение удельного веса молочной железы неуточненной части (С

50.9) свидетельствует об улучшении диагностики РМЖ. В гистологической структуре РМЖ с большим отрывом сохранил первое место инфильтрирующий протоковый рак (М-8500/3). Второе и третье место сохранили за собой дольковый рак БДУ (М-8520/3) и аденокарцинома БДУ (М-8140/3). Анализ динамики годовичной летальности показал постепенное снижение уровня летальности больных РМЖ на протяжении всех 10 лет наблюдения и снижение летальности больных на первом году наблюдения по трем периодам исследования.

Выводы. Таким образом, установлен стойкий рост уровня заболеваемости женщин РМЖ и снижение смертности. Уменьшение показателя ИДУ свидетельствует об улучшении учета. Остается практически неизменной детальная локализационная и гистологическая структура заболеваемости женщин РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, женщины, заболеваемость, смертность, локализационная и гистологическая структуры, индекс достоверности учета

РМЖ — самая распространенная патология среди женского населения экономически развитых стран. Об этом свидетельствуют последние опубликованные данные Международного агентства по исследованию рака (МАИР) [16].

В XI томе МАИР «Рак на пяти континентах» впервые представлены 4 раковых регистра России с относительно скромными уровнями заболеваемости женщин РМЖ. Это две территории СЗФО, Архангельская область и Карелия, а также Самарская и Челябинская области (рис. 1).

Более 100 случаев на 100 000 зарегистрировано в Бельгии, Германии и Дании (стандартизованные показатели). Минимальный уровень отмечен для Индии (Мумбаи) —  $32,7\text{‰}_{0000}$ .

У нас появилась возможность сопоставить уровни по возрасту показателей заболеваемости женщин России и США РМЖ (рис. 2).

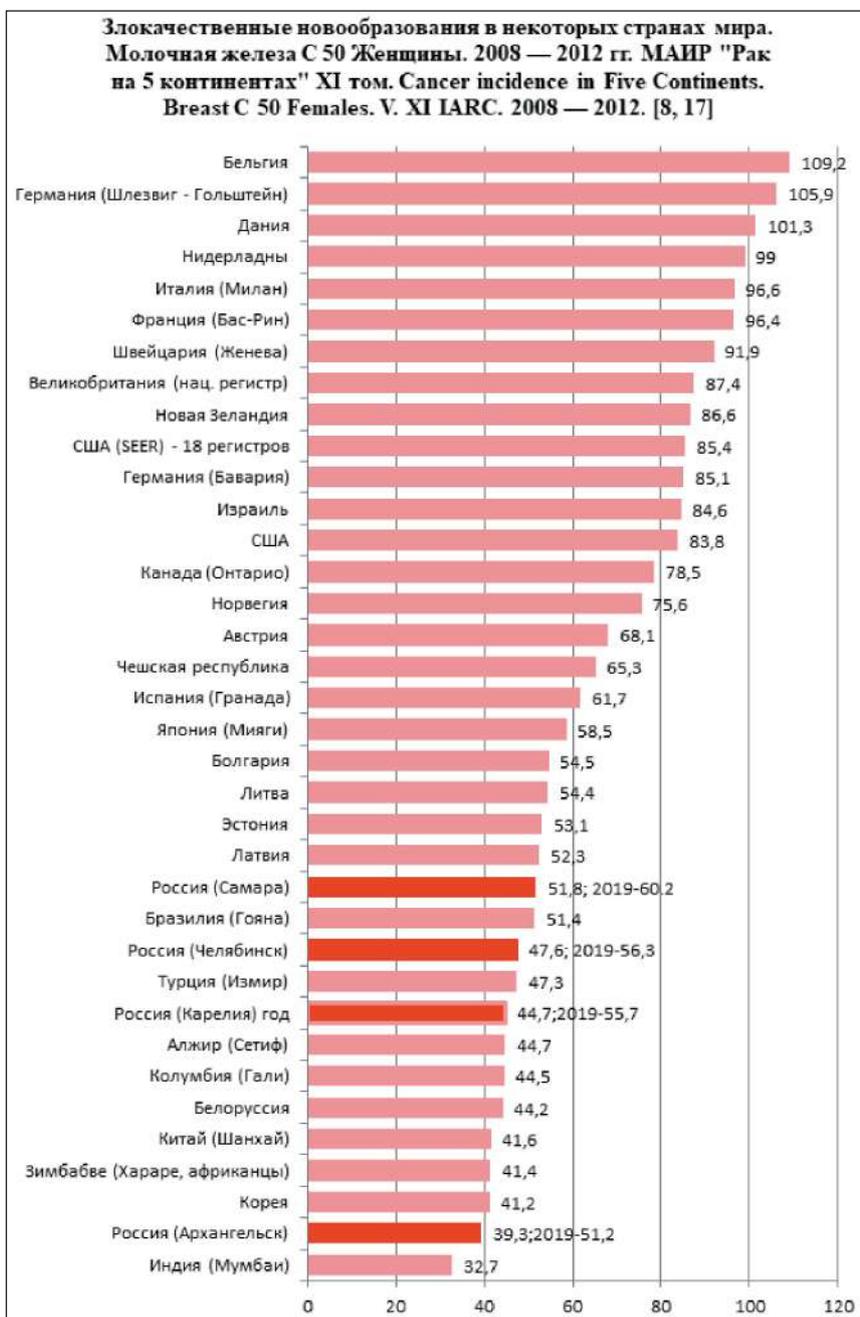


Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Молочная железа. С50. Женщины. 2008–2012 гг. МАИР «Рак на 5 континентах» XI том



Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости России и США. Женщины

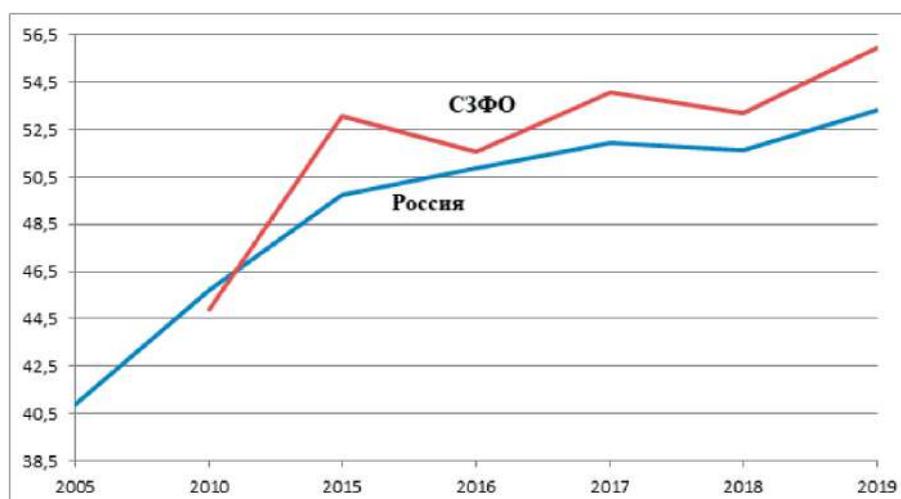


Рис. 3. Стандартизованные показатели заболеваемости женщин РМЖ в России и СЗФО РФ [1–8]

**Таблица 1. Динамика стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями молочной железы Северо-Западного федерального округа России С50 [1–8, 10, 11]**

Административная территория	Годы								Прирост, %
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	
Российская Федерация	38,24	40,89	45,75	49,75	50,85	51,95	51,63	53,34	39,49
Архангельская область	32,29	33,64	36,79	48,50	43,96	45,53	48,44	51,25	58,72
Вологодская область	27,25	37,85	39,38	42,02	48,17	46,74	47,84	48,45	77,80
Калининградская область	40,49	50,43	45,43	53,04	51,64	58,57	57,88	60,87	50,33
Республика Карелия	35,41	37,35	46,71	56,19	50,89	55,70	55,44	55,70	57,30
Республика Коми	31,62	37,36	42,47	54,36	49,22	52,04	46,25	65,92	108,48
Ленинградская область	34,47	42,00	37,52	43,84	44,03	39,82	42,12	41,95	21,70
Мурманская область	36,97	48,10	50,61	58,88	57,39	61,23	59,70	63,35	71,36
Новгородская область	35,08	39,47	47,70	50,85	49,11	55,87	56,05	51,93	48,03
Псковская область	35,40	37,32	46,11	53,57	49,96	51,27	49,76	53,06	49,89
Санкт-Петербург	47,51	49,64	49,62	58,56	56,83	60,79	58,58	61,12	28,65
СЗФО	–	–	44,91	53,08	51,56	54,06	53,22	55,98	24,65

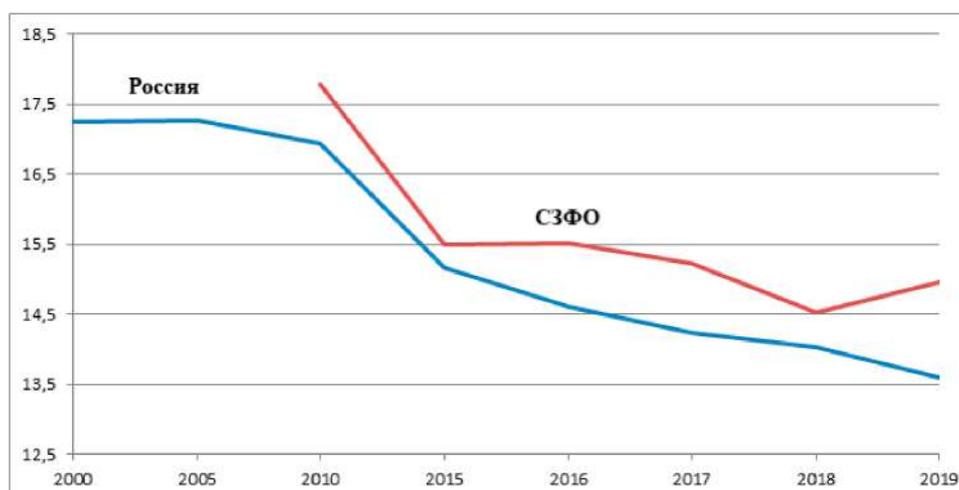


Рис. 4. Смертность женщин от РМЖ в России и СЗФО РФ [1–8]

**Таблица 2. Смертность женщин в СЗФО РФ по административным территориям в 2019 г. [8]**

Административная территория	Абсолютное число	Грубый показатель	Стандартизованный показатель
СЗФО	2444	32,46	14,95
Архангельская обл.	164	28,13	13,72
Вологодская обл.	160	25,5	12,53
Калининградская обл.	177	33,16	16,14
Санкт-Петербург	1153	39,08	17,12
Ленинградская обл.	271	27,38	12,17
Мурманская область	116	30,01	15,46
Новгородская область	98	16,38	7,7
Псковская область	109	17,36	8,78
Республика Карелия	86	13,96	7,42
Республика Коми	112	13,57	8,44

Несомненно, повозрастные показатели заболеваемости женщин РМЖ в США существенно выше среднероссийских [3,17].

### Заболеваемость

В России ежегодно регистрируется более 70 тыс. новых случаев РМЖ. С 2000 г. абсолютное число новых случаев РМЖ возросло к 2019 г. на 64,8% (с 44 840 до 73 918), грубый показатель увеличился с 58,1 до 94,0<sup>0/0000</sup> или на 61,8%.

На рис. 3 представлена динамика стандартизованных показателей заболеваемости женщин РМЖ в России, её уровень вырос с 38,24 до 53,34<sup>0/0000</sup> или на 39,5%, в СЗФО РФ с 2010 по 2019 г. увеличился с 44,91 до 55,98<sup>0/0000</sup> или на 24,6%.

В табл. 1 представлена динамика стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ по всем административным территориям СЗФО РФ. Практически по всем территориям к 2019 г. уровни показателей находились в пределах 50–60%. Наибольший прирост показателя произошёл в республике Коми [10, 11].

### Смертность

В России ежегодно погибает более 21 тысячи женщин от РМЖ 21 720 [8].

С 2000 по 2019 г. стандартизованный показатель смертности от РМЖ снизился с 17,24 до 13,59<sup>0/0000</sup> или на 21,2%, в СЗФО РФ уменьшение этого показателя с 2010 по 2019 г. составило 16% (с 17,79 до 14,95<sup>0/0000</sup>).

Эти данные наглядно отражает рис. 4.

В табл. 2 представлены данные об умерших женщинах с диагнозом РМЖ по всем административным территориям СЗФО РФ.

Если обратить внимание на данные табл. 2, то можно сделать ложный вывод, что наилучший показатель смертности женщин от РМЖ в Санкт-Петербурге. Здесь наивысший «грубый»

и «стандартизованный» показатель смертности: 39,08 и 17,12<sup>0/0000</sup> соответственно. Однако необходимо знать порядок регистрации случаев смерти. Смерть фиксируется в том регионе, где умер больной. Учитывая огромные возможности клинических учреждений Санкт-Петербурга, включая национальные и федеральные центры, многие больные предпочитают оставаться в городе для продолжения лечения и в случае смерти регистрируются как умершие в данном регионе. Такое положение и с многими другими больными, особенно детским контингентом больных со ЗНО мозга и другими тяжелыми патологиями, которые могут получить необходимую помощь в крупных национальных центрах Москвы и Санкт-Петербурга.

### Достоверность учета

Достоверность учета — один из главнейших критериев оценки деятельности онкологической службы — это отношение числа умерших больных к числу первично учтенных. Расчет показателя осуществляется по критерию ИДУ. Его величина не должна быть более 1,0, т. е. число умерших не должно превышать число первично зарегистрированных больных. При принятии материалов в монографии МАИР «Рак на пяти континентах» это контрольный критерий качества учета больных. В серии публикаций мы изучили свойства ИДУ, включая локализации ЗНО с низким уровнем летальности, в том числе и РМЖ [9, 12]. С 2000 по 2018 г. в России и СЗФО РФ величина ИДУ снизилась по России с 0,45% до 0,25%, а по СЗФО РФ с 0,39% до 0,26%, что свидетельствует об улучшении учета больных и эффективности проводимых лечебных мероприятий.

На рис. 5 представлена динамика ИДУ для женщин больных РМЖ в России и СЗФО РФ. Изменение величин ИДУ близки по уровню и направлению.

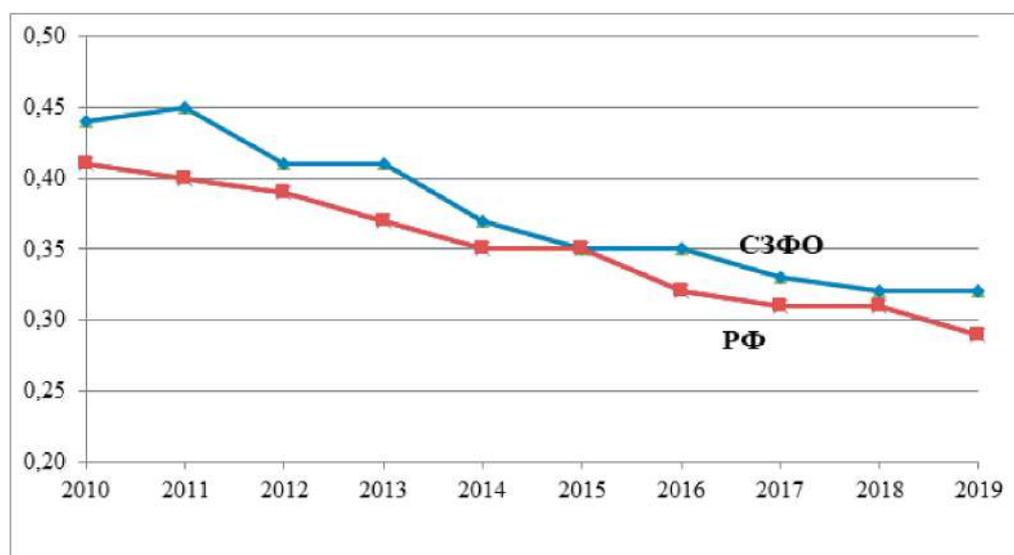


Рис. 5. Величина индекса достоверности учета больных РМЖ в России и СЗФО РФ [1–9, 12]

**Таблица 3. Динамика ИДУ женщин больных РМЖ по административным территориям СЗФО РФ [3, 8]**

Территория	Индекс достоверности учета 2010 г.	Индекс достоверности учета 2019 г.	Убыль%
Российская Федерация	0,48	0,29	–39,6
Архангельская область	0,51	0,29	–43,1
Вологодская область	0,48	0,30	–37,5
Калининградская область	0,45	0,30	–33,3
Республика Карелия	0,46	0,25	–45,7
Республика Коми	0,41	0,23	–43,9
Ленинградская область	0,58	0,35	–39,7
Мурманская область	0,45	0,26	–42,2
Новгородская область	0,55	0,30	–45,5
Псковская область	0,49	0,31	–36,7
Санкт-Петербург	0,52	0,35	–32,7
СЗФО	–	0,32	–

**Таблица 4. Динамика локализационной структуры РМЖ женского населения СЗФО РФ по четвертому знаку МКБ-10 (БД ПРР СЗФО РФ) [14, 15]**

С50, ПРР СЗФО 2000–2019 г.									
Структура									
Нозология		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019	
			%		%		%		%
С50		23 226		27 016		30 956		37 158	
Соска и ареолы	.0	2434	10,5	2647	9,8	1946	6,3	368	1,0
Центральной части молочной железы	.1	795	3,4	918	3,4	1492	4,8	1836	4,9
Верхневыш. квадранта молочной железы	.2	864	3,7	907	3,4	1400	4,5	2417	6,5
Нижневыш. квадранта молочной железы	.3	426	1,8	482	1,8	586	1,9	1147	3,1
Верхневыш. квадранта молочной железы	.4	4664	20,1	4538	16,8	7032	22,7	10447	28,1
Нижневыш. квадранта молочной железы	.5	560	2,4	536	2,0	789	2,5	1355	3,6
Подмышечн. задней части молочной железы	.6	32	0,1	76	0,3	29	0,1	51	0,1
Поражения молочной железы выход. за пред. вышеуказ. локализации	.8	918	4,0	1090	4,0	1645	5,3	2576	6,9
Молочной железы неуточн. части	.9	12 533	54,0	15 822	58,5	16 037	51,9	16 961	45,8

**Таблица 5. Динамика гистологической структуры РМЖ женского населения СЗФО РФ\* (БД ПРР СЗФО РФ)**

Нозология		Годы							
		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019	
		Абс. число	%						
С50		23 226		27 016		30 956		37 158	
	8500/3	10 205	43,9	13 737	50,8	20 684	66,8	27 458	73,9
	8522/3	1411	6,1	2180	8,1	1408	4,5	759	2,0
	8520/3	968	4,2	1371	5,1	1646	5,3	1728	4,7
	8140/3	1669	7,2	1188	4,4	1216	3,9	1468	4,0
	8010/3	320	1,4	437	1,6	547	1,8	851	2,3
	8000/3	509	2,2	295	1,1	204	0,7	441	1,2
	8001/3	507	2,2	489	1,8	235	0,8	51	0,1
	8480/3	113	0,5	138	0,5	281	0,9	347	0,9
	8503/3	145	0,6	195	0,7	94	0,3	270	0,7
	8510/3	125	0,5	164	0,6	113	0,4	84	0,2
	8540/3	94	0,4	98	0,4	84	0,3	80	0,2
	8541/3	42	0,2	29	0,1	26	0,1	20	0,1
	8543/3	9	0,0	16	0,1	22	0,1	12	0,0
Итого группа		16117	69,4	20337	75,3	26560	85,9	33569	90,3
Все с морф.		19478	83,9	23494	87,0	28143	90,9	34840	93,8
Нет морф.		3748	16,1	3522	13,0	2813	9,1	2318	6,2

Примечание. М-8500/3 — инфильтрирующий протоковый рак; М-8522/3 — инфильтрирующий протоковый и дольковый рак; М-8520/3 — дольковый рак; М-8140/3 — аденокарцинома БДУ; М-8010/3 — рак БДУ; М-8000/3 — новообразование злокачественное; М-8001/3 — опухолевые клетки злокачественные; М-8480/3 — муцинозная аденокарцинома; М-8503/3 — внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией; М-8510/3 — медулярный рак БДУ; М-8540/3 — болезнь Педжета молочной железы; М-8541/3 — болезнь Педжета и инфильтрирующий протоковый рак молочной железы, исключая болезнь Педжета (костей); М-8543/3 — болезнь Педжета и внутрипротоковый рак молочной железы.

### Особенности локализационной и гистологической структуры больных РМЖ в СЗФО РФ

БД ПРР СЗФО РФ позволяет рассмотреть особенности локализационной и гистологической структуры больных РМЖ. Нами установлено, что за 4 периода наблюдения с 2000 по 2019 г. в основном сохранилась детальная структура онкопатологии РМЖ женского населения СЗФО РФ с учетом четвертого знака МКБ-0. На первом месте остались опухоли, возникшие в верхненаружном квадранте молочной железы (С50.4). Значительно снизился удельный вес опухолей соска и ареолы (С50.0). Некоторое снижение удельного веса РМЖ неуточненной части (С50.09) свидетельствуют об улучшении диагностики РМЖ. Все эти процессы происходили в четырех сгруппированных по пять лет группах, где непосредственно число больных возросло с первой по четвертую группу наблюдения с 23226 до 37158 больных (табл. 4) [10, 11, 13–16].

В табл. 5 представлена динамика гистологической структуры РМЖ женского населения СЗФО РФ. В гистологической структуре РМЖ с большим отрывом сохранил первое место инфильтрирующий протоковый рак (М-8500/3).

Второе и третье место сохранили за собой дольковый рак БДУ (М-8500/3) и аденокарцинома БДУ (М-8140/3). Существенно снизился удельный вес рубрик: М-8000/3, М-8001/3 и М-8010/3 — новообразование злокачественное, опухолевые клетки злокачественные и рак БДУ, т. е. рубрики, фактически не раскрывающие гистотип опухоли. Уменьшилась и доля рубрик М-8540/3, М-8541/3 и М-8543/3 — болезнь Педжета молочной железы [15, стр. 585].

Таким образом, подтверждается стойкий рост уровня заболеваемости женщин РМЖ, снижение уровня смертности. Возросло качество учета больных и характера гистологических заключений. Выявлены особенности динамики локализационной и гистологической структуры и её устойчивый характер.

Углубленная разработка эффективности противораковых мероприятий, погодичная летальность, медиана выживаемости и выживаемость больных женщин РМЖ с учетом детальной локализационной и гистологической структуры будет представлена в следующей публикации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чис-

- сова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002 [Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality) / Ed. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo. М.: P.A. Herzen MSIOI, 2002 (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2005 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2007 [Malignant tumors in Russia in 2005 (morbidity and mortality) / Ed. V.I. Chissova, V.V. Starinskii. М.: P.A. Herzen MSIOI, 2007 (In Russ.)].
  3. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012 [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / Ed. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI, 2012 (In Russ.)].
  4. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017 [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2016 (In Russ.)].
  5. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2017 (In Russ.)].
  6. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2018 (In Russ.)].
  7. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2019 (In Russ.)].
  8. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)].
  9. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учет // Вопросы онкологии. 2018;64(3):445-452 [Merabishvili V.M. Analytical index of accuracy // Questions of oncology. 2018;64(3):445-452 (In Russ.)].
  10. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый / Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2018 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fours Issue. Manual for doctors. / Ed. prof. A.M. Beliaev. SPb: T8 Publishing technologies, 2018 (In Russ.)].
  11. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fifth Issue. SPb: T8 Publishing technologies, 2020 (In Russ.)].
  12. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета — важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных // Вопросы онкологии. 2019;65(4):510-515 [Merabishvili V.M. Index of accuracy – the main criteria for an objective assessment of the activity of the oncological service for all localities of malignant tumors, regardless of the level of lethality of patients // Questions of Oncology. 2019;65(4):510-515 (In Russ.)].
  13. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотрен по классу новообразований. Второе издание уточненное и дополненное / Под ред. проф. В.М. Мерабишвили. СПб., 1997 [Reference book of comparison of ICD-9 and ICD-10 codes of revisions by class of neoplasms. Second edition updated and expanded / Edited by prof. V.M. Merabishvili. St. Petersburg, 1997 (In Russ.)].
  14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем // Всемирная организация здравоохранения. Женева, Т. 1 (часть 1), 1995 [International statistic classification of diseases and problems with health (ICD-10). WHO. Zheneva, Vol. 1 (part 1) 1995 (In Russ.)].
  15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем // Всемирная организация здравоохранения. Женева, Т. 1 (часть 2), 1995:585 [International statistic classification of diseases and problems with health (ICD-10). WHO. – Zheneva, Vol. 1 (part 2) 1995:585 (In Russ.)].
  16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем // Всемирная организация здравоохранения. Женева, Т. 3 Алфавитный указатель, 1995 [International statistic classification of diseases and problems with health (ICD-10). WHO. Zheneva, Alphabet index, 1995 (In Russ.)].
  17. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC Scientific Publication № 166. Lyon, 2019.

Поступила в редакцию 15.10.2021 г.

*V.M. Merabishvili*

**The state of cancer care In Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure. (Population study at the federal district level)**

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St Petersburg, Russia

Breast cancer is the leading pathology of malignant tumors among the female population of most countries of the world. In Russia, breast cancer have first rank in the structure of the incidence of malignant neoplasms of the female population (21.2%), as well as in the structure of mortality (15.91%).

The maximum levels of standardized indicators of breast cancer were recorded in Belgium ( $>100\%_{0000}$ ), Germany and Denmark — the minimum, in India ( $32\%_{0000}$ ).

Purpose. Considering that the levels of standardized indicators of morbidity and mortality of the population of Russia and the North-Western Federal District are close, it was decided to study the patterns of the dynamics of the main parameters of the activity of the oncological service of Russia based on the database of the population cancer registry: the index of accuracy, localization and histological structures of breast cancer, mortality. The patterns established in the North-Western Federal District are close to the average Russian ones.

Materials and methods. The material of the study is the reference books of the P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute and the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology and the database of the population cancer

registry of the North-Western Federal District. Data processing was carried out by standard methods of oncological statistics recommended by the International Association of Cancer Registries.

Results. A steady increase in the incidence of breast cancer in women and a steady decrease in mortality have been established. The values of the accounting reliability index have significantly decreased, reaching almost identical values in Russia and the North-Western Federal District by 2018 — 0.25 and 0.26, respectively. Basically, the detailed structure of breast cancer oncopathology has been preserved. Tumors that occur in the upper-outer quadrant of the breast remained in the first place (C50.4). The proportion of tumors of the nipple and areola decreased (C50.0). A slight decrease in the specific weight of the breast of the unspecified part (C50.9) indicates an improvement in the diagnosis of breast cancer. Infiltrating ductal cancer (M-8500/3) retained the first place in the histological structure of breast cancer by a large margin. The second and third places were retained by lobular cancer without additional clarification (M-8520/3) and adenocarcinoma without additional clarification (M-8140/3).

The analysis of the dynamics of partial mortality showed a gradual decrease in the mortality rate of breast cancer patients over all 10 years and a decrease in the mortality rate of patients in the first year of follow-up for three study periods.

Conclusions. Thus, a steady increase in the level of morbidity and a decrease in mortality has been established. A decrease in the index of reliability of accounting indicates an improvement in accounting. The detailed localization and histological structure of morbidity remains almost unchanged.

**Key words:** breast cancer, women, morbidity, mortality, localization and histological structure, index of accuracy

**Сведения об авторе**

*Мерабишвили Вахтанг Михайлович*, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий научной лабораторией онкологической статистики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. [mvm@niioncologii.ru](mailto:mvm@niioncologii.ru)

*Merabishvili Vakhtang Mikhailovich*, professor, leading researcher, Head of the Scientific Laboratory of Oncology Statistic, National Medical Research Center for Oncology, 197758, Russia, Saint Petersburg, Pesochnyi village, Leningradskaya street, 68, [mvm@niioncologii.ru](mailto:mvm@niioncologii.ru)

*В.М. Мерабишвили*

## **Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Погодичная летальность, медиана выживаемости, выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа)**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для получения реального состояния онкологической помощи необходимо использовать только надежные данные, которые в России имеются на всех административных территориях — это базы данных (БД) Популяционных раковых регистров (ПРР).

Созданная в России система ПРР практически полностью соответствует международным требованиям, разработка БД дает реальное представление об эффективности проводимых противораковых мероприятий.

**Цель исследования.** На основе материалов БД созданного ПРР на уровне Северо-Западного федерального округа (СЗФО) с БД более 1 млн. 350 тыс. наблюдений, в том числе более 88 000 больных с диагнозом рак молочной железы (РМЖ), изучить эффективность оказания лечебной помощи женщинам, больным РМЖ, рассмотреть закономерности гибели женщин, состоящих под диспансерным наблюдением; изучить характер выживаемости заболевших женщин с учетом ряда факторов, таких как стадия заболевания, сравнить уровни летальности больных на первом году наблюдения с официальными данными государственной отчетности.

**Материалы исследования.** БД ПРР СЗФО РФ, стандартный подход к анализу данных, рекомендованный Международной ассоциацией раковых регистров (МАРР).

**Полученные результаты.** Анализ динамики однолетней и 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных РМЖ показал существенное улучшение показателей, однако они ниже среднеевропейского уровня. К 2018 г. однолетняя относительная выживаемость женщин больных РМЖ достигла в СЗФО РФ 91,7%, 5-летняя к 2014 г. — 69,2%. Медиана выживаемости находится в пределах 8–9 лет.

**Выводы.** Таким образом, проведенное исследование выявило продолжающийся рост заболеваемости женщин РМЖ, снижение смертности, улучшение однолетней и 5-летней относительной выживаемости, более вы-

сокий уровень учета больных и качество гистологических заключений.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, СЗФО РФ, Санкт-Петербург, медиана выживаемости, погодичная летальность, выживаемость больных с учетом стадии заболевания, детальной локализационной и гистологической структуры опухолей

В первой части настоящей статьи мы рассмотрели динамику заболеваемости, смертности, уровень морфологической верификации и специфики гистологической структуры РМЖ.

В данной работе основное внимание уделено важнейшим критериям объективной оценки эффективности проводимых противораковых мероприятий: погодичной летальности, расчету наблюдаемой и относительной выживаемости женщин больных РМЖ [1, 2, 5, 6, 9, 11, 12].

РМЖ — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) среди женского населения. Вместе с тем, он относится к группе ЗНО с наименьшим уровнем летальности.

Среди всех 87 трехзначных рубрик МКБ-10 в 2018 г. РМЖ по уровню однолетней наблюдаемой выживаемости оказался на четвертом месте (90,0%), более высокая выживаемость оказалась только у ЗНО глаза (С 69) — 92,2%, кожи (С 44) — 95,0% и щитовидной железы (С 73) — 96,3%.

### **Погодичная летальность**

Погодичная летальность — летальность больных на каждом году наблюдения.

Для изучения закономерностей гибели больных РМЖ среди женского населения мы отобрали 3 когорты за периоды 2000–2004 гг., 2005–2009 гг. и 2010–2014 гг. с численностью пациентов соответственно 23 226, 27 017 и 30 958 женщин с возможностью проследить их судьбы на протяжении 10, 7 и 5 лет наблюдений.

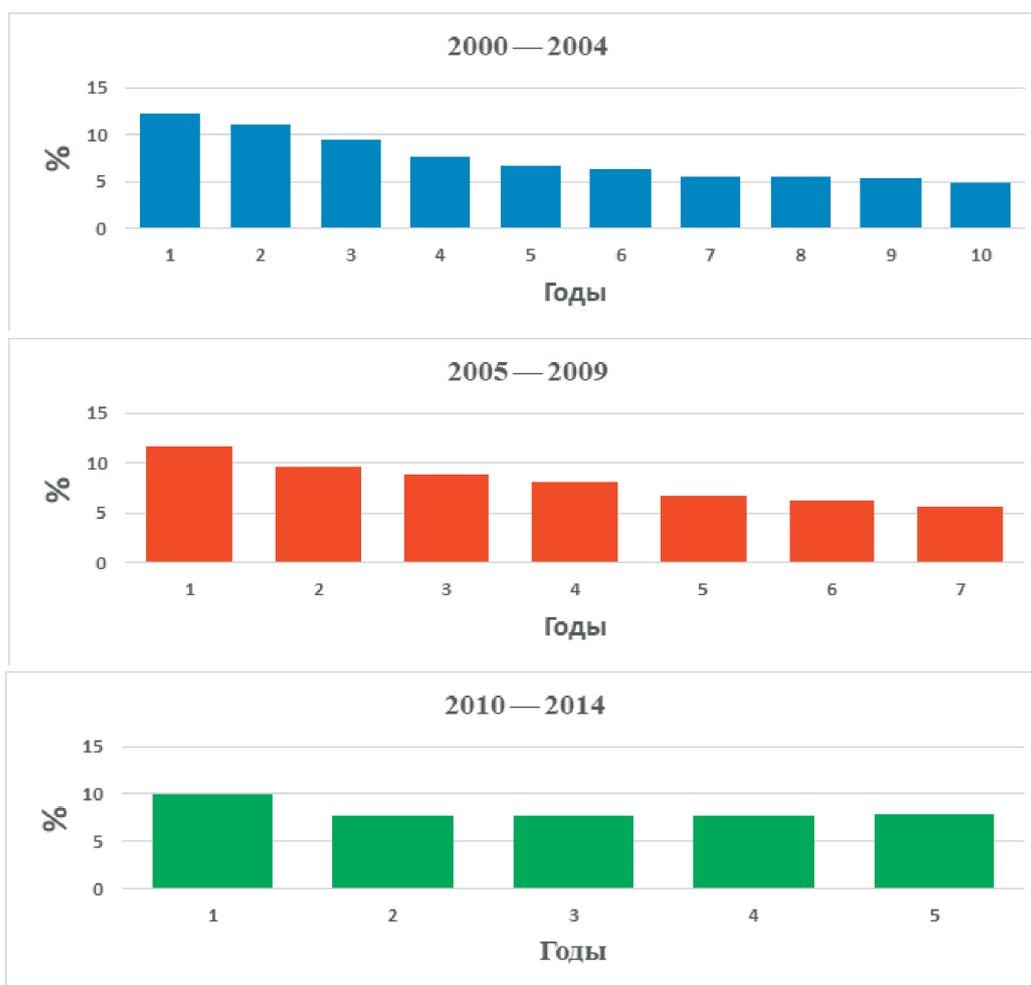
Относительно РМЖ среди женского населения, в отличие от других локализаций ЗНО, не выявлено неадекватных всплесков летальности

на протяжении избранных 10 лет наблюдения (рис. 1).

Важно отметить, что, прослеживая характер гибели больных, в последующие годы всплесков летальности не наблюдалось, в отличие от многих других локализаций ЗНО.

За три периода наблюдения отмечено снижение уровня одногодичной летальности с 12,3 до 10,0%. Важно обратить внимание на то, что полученные результаты по СЗФО РФ совершенно не соответствуют данным формы № 7 (5,1% —

2020 г.), как и по многим другим локализациям ЗНО. В среднем по России летальность больных РМЖ равна 5,2%, т. е. она занижена в 2 раза. На отдельных территориях величина летальности показана еще меньше — 3,0% и менее (Тамбовская, Курская и некоторые другие территории). Вместе с тем, близко к реальным данным показана летальность женщин от РМЖ на первом году наблюдения в Севастополе, Кабардино-Балкарии, Камчатском крае, Смоленской области и Еврейской автономной области [3, 13].



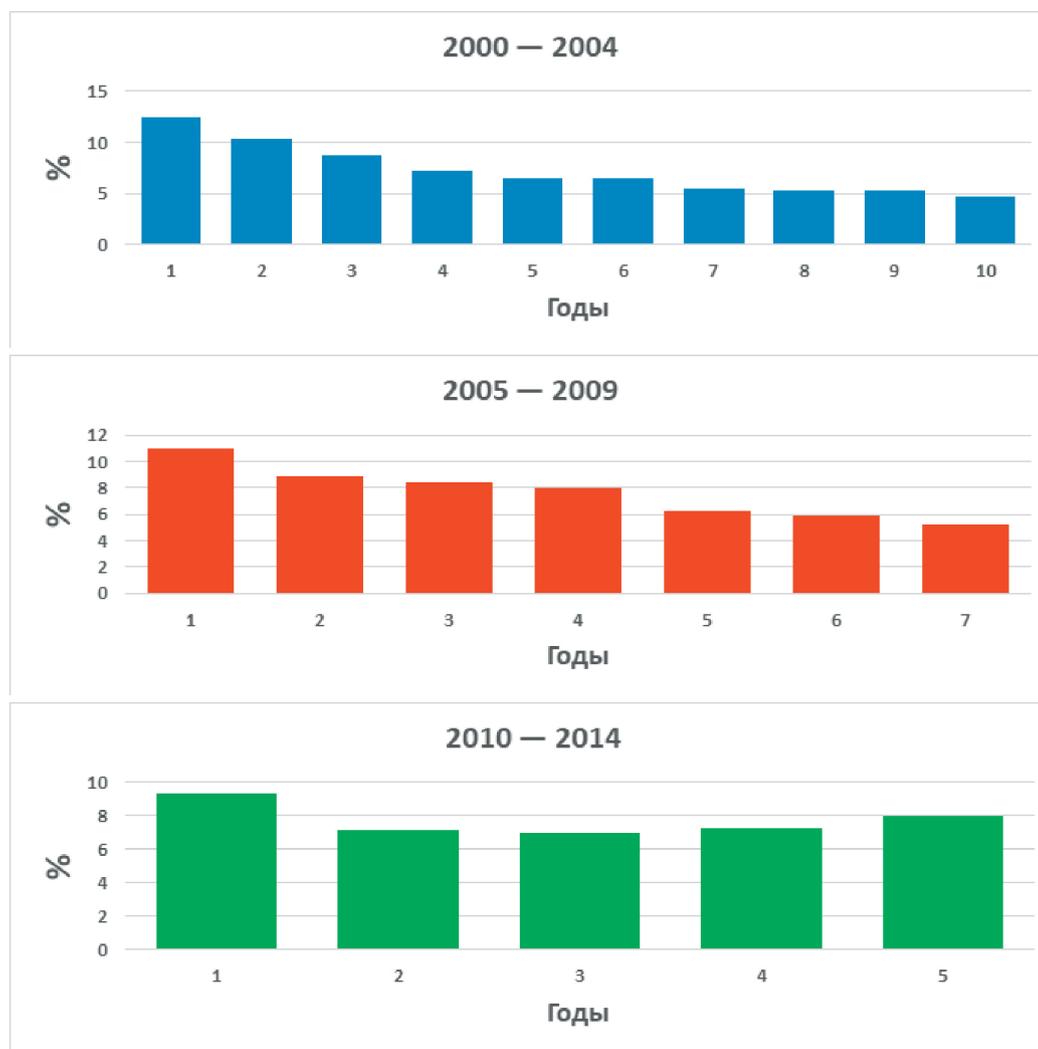
Период наблюдений	2000–2004		2005–2009		2010–2014	
	Абс.число	Летальность	Абс.число	Летальность	Абс.число	Летальность
1	23 226	12,3	27 017	11,6	30 958	10,0
2	19 662	11,1	22 381	9,7	26 107	7,8
3	17 420	9,4	20 095	8,9	23 826	7,7
4	15 719	7,7	18 224	8,1	21 278	7,7
5	14 445	6,7	16 679	6,8	17 337	7,9
6	13 412	6,4	15 488	6,3		
7	12 498	5,5	14 439	5,6		
8	11 754	5,5				
9	11 029	5,3				
10	10 378	4,8				

Рис. 1. Погодичная летальность больных раком молочной железы С-50 в Северо-Западном федеральном округе России (БД ПРР СЗФО РФ)

Такое положение связано с дефектами формирования государственной отчетности, которую надо представлять за прошедший год к 20 января, когда данные об умерших из Госкомстата к онкологам ещё не поступили. Объективную оценку о состоянии онкологической помощи можно получить только из БД ПРР и не ранее чем через год после окончания отчетного периода, после тщательной её проверки, устранения

дублей, изъятия данных о неподтвержденных случаях ЗНО и т. д.

БД ПРР по Санкт-Петербургу относительно погодичной летальности, показала более сильное снижение одногодичной летальности, достигшее 9,4%, кроме того, на третьем периоде наблюдения (2010–2014 гг.) выявился неадекватный всплеск летальности больных на четвертом и, особенно, на пятом году наблюдения (рис. 2).

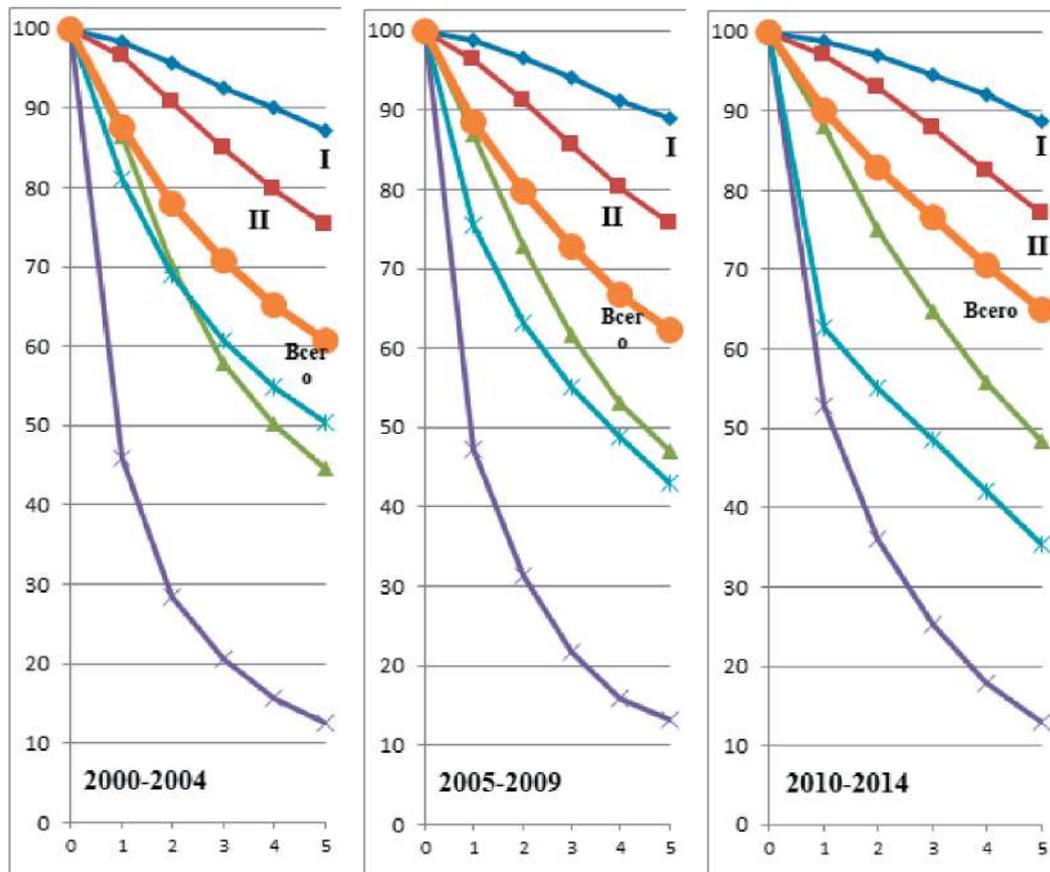


Период наблюдений	2000–2004		2005–2009		2010–2014	
	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность
1	10 521	12,4	11 144	11,0	12 913	9,4
2	9200	10,4	9913	8,9	11 691	7,2
3	8234	8,8	9026	8,5	10 836	7,0
4	7501	7,3	8261	8,0	9784	7,3
5	6947	6,6	7601	6,3	7340	8,0
6	6488	6,5	7121	5,9		
7	6065	5,5	6701	5,2		
8	5730	5,4				
9	5416	5,4				
10	5125	4,8				

Рис. 2. Погодичная летальность женщин больных ЗНО молочной железы С-50 в Санкт-Петербурге (БД ПРР СПб)

**Таблица 1. Наблюдаемая и относительная выживаемость женщин больных РМЖ (С-50) в Северо-Западном федеральном округе России (БД ПРР СЗФО РФ)**

		Наблюдаемая																			
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	Период наблюдения	4401	4611	4697	4530	4987	4979	5435	5631	5295	5677	5819	6028	6262	6003	6846	7089	7088	7637	7438	
		88,1	88,0	87,8	87,6	86,8	88,2	88,8	87,8	88,6	88,4	88,2	80,7	80,8	83,8	84,6	83,6	82,9	80,4		90,0
		78,6	77,8	77,7	78,1	77,6	79,2	79,8	79,6	80,3	80,1	80,7	74,2	77,5	78,3	77,9	75,7	72,2			
		71,5	70,6	70,4	70,1	70,7	72,0	72,4	72,3	73,6	73,1	74,6	68,9	71,2	72,8	71,3	66,8				
		65,9	65,3	65,1	65,0	64,7	66,1	66,5	66,5	67,7	67,3	68,5	64,4	66,5	66,1	62,6					
		61,1	60,8	60,9	60,8	60,5	61,5	61,6	62,2	63,1	62,9	63,6	64,4	66,5	66,1	62,6					
		Относительная																			
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	Период наблюдения	4401	4611	4697	4530	4987	4979	5435	5631	5295	5677	5819	6028	6262	6003	6846	7089	7088	7637	7438	
		90,2	90,2	90,1	89,8	89,0	90,2	90,8	89,8	90,6	90,3	90,0	90,5	92,2	92,7	92,9	92,5	93,3	91,7	91,7	
		82,6	81,7	81,7	81,9	81,5	82,8	83,3	83,1	83,9	83,5	83,9	83,9	87,0	87,5	87,9	86,8	85,9	83,4		
		77,1	76,0	75,8	75,3	76,0	77,0	77,4	77,2	78,6	77,6	79,1	78,4	82,0	82,9	82,6	80,1	76,4			
		73,0	72,0	71,9	71,4	71,3	72,2	72,6	72,5	73,8	73,0	74,0	74,3	76,9	78,7	77,1	72,0				
		69,6	68,8	68,9	68,4	68,3	68,8	68,9	69,3	70,3	69,5	70,2	71,0	73,4	72,9	69,2					



С-50 2000–2014 гг. ПРР СЗФО							
Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без ст.	
2000–2004	Кол-во	2995	10 182	5308	2450	2291	23 226
	%	12,9	43,8	22,9	10,5	9,9	
	1	98,4	96,6	86,5	46	81	87,7
	2	95,6	90,7	70,1	28,4	69	78
	3	92,5	85	57,8	20,5	60,8	70,7
	4	90	79,8	50,1	15,7	54,9	65,2
	5	87,2	75,2	44,6	12,5	50,4	60,8
2005–2009	Кол-во	4204	11 062	6996	2249	2505	27 016
	%	15,6	40,9	25,9	8,3	9,3	
	1	98,8	96,4	86,9	47,3	75,5	88,4
	2	96,5	91,2	72,8	31,4	63,2	79,8
	3	94,2	85,6	61,6	21,8	55	72,7
	4	91,2	80,3	53,1	16	48,8	66,8
	5	88,9	75,7	47,1	13,2	43,1	62,3
2010–2014	Кол-во	6886	12 344	7675	2419	1632	30 956
	%	22,2	39,9	24,8	7,8	5,3	
	1	98,7	97,1	88,1	52,8	62,8	90
	2	96,9	93	75,1	36	55,2	82,9
	3	94,6	87,9	64,8	25,2	48,5	76,6
	4	92,1	82,5	55,7	17,9	42,1	70,6
	5	88,8	77	48,4	12,9	35,3	65

Рис. 3. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных РМЖ С-50 (женщины) в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания (БД ПРР СЗФО РФ)

Таблица 3. Гистологическая структура и выживаемость больных РМЖ СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Нозология	2000–2004					2005–2009					2010–2014					2015–2019		
	Абс. число	%	Выживаемость			Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость		
			1-лет	5-лет	10-лет			1-лет	5-лет			1-лет	5-лет					
C50	23 226					27 016				30 956								
8500/3	10 205	43,9	95,0	71,2	55,1	13 737	50,8	94,2	70,2	20 684	66,8	94,4	70,3	27 458	73,9	94,5		
8522/3	1411	6,1	91,3	63,1	47,4	2180	8,1	96,0	74,2	1408	4,5	95,7	73,4	759	2,0	96,4		
8520/3	968	4,2	95,7	77,0	57,4	1371	5,1	96,0	74,3	1646	5,3	95,3	73,3	1728	4,7	95,3		
8140/3	1669	7,2	84,7	50,8	35,4	1188	4,4	80,7	47,8	1216	3,9	83,5	49,4	1468	4,0	84,5		
8010/3	320	1,4	82,2	46,6	31,7	437	1,6	80,9	44,2	547	1,8	81,5	45,6	851	2,3	87,0		
8000/3	509	2,2	68,0	41,0	29,8	295	1,1	81,6	50,0	204	0,7	81,7	51,6	441	1,2	80,9		
8001/3	507	2,2	80,0	41,3	25,8	489	1,8	80,9	45,2	235	0,8	75,7	36,3	51	0,1	70,3		
8480/3	113	0,5	97,3	84,9	64,3	138	0,5	94,9	81,9	281	0,9	98,6	81,0	347	0,9	97,0		
8503/3	145	0,6	97,2	71,4	53,8	195	0,7	97,9	75,5	94	0,3	98,9	77,6	270	0,7	97,2		
8510/3	125	0,5	96,0	79,6	71,1	164	0,6	97,5	84,2	113	0,4	94,6	81,1	84	0,2	96,1		
8540/3	94	0,4	93,5	73,5	65,6	98	0,4	94,7	69,7	84	0,3	92,8	70,9	80	0,2	94,2		
8541/3	42	0,2	97,6	85,7	75,9	29	0,1	96,5	78,6	26	0,1	100,0	69,5	20	0,1	100,0		
8543/3	9	0,0	100,0	100,0	88,9	16	0,1	100,0	92,6	22	0,1	95,2	90,2	12	0,0	100,0		
Итого группа	16 117	69,4				20 337	75,3			26 560	85,9			33 569	90,3			
Все с морф.	19 478	83,9				23 494	87,0			28 143	90,9			34 840	93,8			
Нет морф.	3748	16,1				3522	13,0			2813	9,1			2318	6,2			

Примечание. М-8500/3 — инфильтрирующий протоковый рак; М-8522/3 — инфильтрирующий протоковый и дольковый рак; М-8520/3 — дольковый рак; М-8140/3 — аденокарцинома БДУ; М-8010/3 — рак БДУ; М-8000/3 — новообразование злокачественное; М-8001/3 — опухолевые клетки злокачественные; М-8480/3 — муцинозная аденокарцинома; М-8503/3 — внутрипротоковая папиллярная аденокарцинома с инвазией; М-8510/3 — медуллярный рак БДУ; М-8540/3 — болезнь Педжета молочной железы; М-8541/3 — болезнь Педжета и инфильтрирующий протоковый рак молочной железы, исключая болезнь Педжета (костей); М-8543/3 — Болезнь Педжета и внутрипротоковый рак молочной железы

### Медиана выживаемости

Медиана — варианта, которая находится в середине вариационного ряда и делит её пополам. Медиана — один из важнейших критериев оценки эффективности противораковой борьбы при расчете показателя выживаемости.

Для локализаций с высоким уровнем летальности медиана выживаемости вычисляется в месяцах, эти данные для рака печени, желудка, легких и некоторых других локализаций мы могли бы получить по состоянию на 2016, 2017 гг. Для РМЖ на сегодняшний день такая возможность имеется только на 2011 год. Её величина с 2000 г. находилась в пределах 8–9 лет. Никакого существенного увеличения медианы выживаемости в СЗФО РФ для РМЖ нами не обнаружено. Данные медианы выживаемости на 2018 г. мы сможем получить не ранее 2028 г. [7, 8, 10].

### Наблюдаемая и относительная выживаемость

В табл. 1 представлены данные БД ПРР СЗФО РФ о динамике показателей наблюдаемой и относительной выживаемости женщин больных РМЖ. Число ежегодно регистрируемых больных с 2000 по 2018 гг. возросло с 4401 до 7438. Наблюдаемая выживаемость на первом году наблюдения возросла с 88,1 до 90,0%, относительная была практически на 2,0% выше. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость к 2014 г. достигла 62,6%, относительная составила 69,2%. Важно отметить, что относительная однолетняя выживаемость больных РМЖ в Финляндии и Норвегии в 2018 г. составили 91,0% [17, 21]. Но вместе с тем необходимо обратить внимание на то, что в 2018 г. мы не достигли средневропейского уровня 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости по программе Eurocare-4 (1995–1999 г.): 73,3% — наблюдаемая, 81,6% — относительная [15, 16, 19, 20].

На рис. 3 с таблицей представлена динамика выживаемости больных женщин РМЖ в СЗФО РФ по трем 5-летним периодам наблюдения. Мы видим насколько медленно, но все-таки идет увеличение 5-летней выживаемости больных.

Удельные веса распределения больных по стадиям собраны суммированием готовых форм таблиц Ф. № 7. Здесь обозначен рост ранних стадий (I+II) с 56,7% до 62,1%, прирост по трем 5-летним периодам составил 10,1%. Пятилетняя выживаемость больных РМЖ с I стадией возросла с 87,2% до 88,8% — на 1,1%, со II — 75,2% и 77,0% — на 2,4%. Наибольшие успехи — рост выживаемости у женщин больных РМЖ с III стадией заболевания с 44,6% до 48,4%, или на 8,5%.

Относительно низкие уровни выживаемости больных свидетельствуют о высоком качестве первичного учета. Если к учетному больному поставлена дата смерти, с этим спорить трудно.

Необходимо иметь в виду, что в отдельных клиниках безусловно показатели, характеризующие 5-летнюю выживаемость больных, могут быть гораздо лучше полученных нами на популяционном уровне, но для нас важен именно популяционный уровень эффективности всего проводимого комплекса противораковых мероприятий, внедрения опыта лучшего лечения по всем клиникам, осуществляющих лечение больных ЗНО.

### Выживаемость больных РМЖ по детальным локализационным и гистологическим структурам

В табл. 2 представлена динамика выживаемости больных женщин РМЖ по детальным рубрикам МКБ-10 [14].

За четыре 5-летних периода наблюдения по всем детальным рубрикам С-50, кроме С-50.0 (сосок и ареола), отмечен рост показателей однолетней выживаемости.

В табл. 3 представлена динамика гистологической структуры РМЖ и однолетняя выживаемость больных. Гистологическая структура в основном сохранила свой вид и однолетнюю выживаемость. Лучший уровень однолетней выживаемости пришелся на рак Педжета — рубрики МКБ О-2, М-8440/3, М-8541/3 и М-8543/3 [4].

Таким образом, проведенное исследование показало:

- наличие существенного увеличения уровня заболеваемости женщин СЗФО РФ и России в целом, снижение смертности от данной причины;
- улучшение наблюдаемой и относительной выживаемости больных;
- улучшение учета и гистологической верификации опухолей, рост выживаемости больных по детальным локализационным группам РМЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Напалков Н.П., Березкин Д.П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных // Вопросы онкологии. 1982(8):10–13 [Napalkov N.P., Berezkin D.P. Principles and methods of studying the survival of cancer patients // Questions of oncology. 1982(8):10–13 (In Russ.)].
2. Залуцкий И.В., Антоненкова Н.Н., Прудывус И.С. Выживаемость онкологических больных в Республике Беларусь в 1991–2005 гг. Минск, 2008 [I.V. Zaluckii, N.N. Antonenkova, I.S. Prudyvus. Survival of cancer patients in Belarus in 1991-2005. Minsk, 2008 (In Russ.)].

3. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)].
4. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О-3), 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А.Ф. Филочкиной / Под. ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова. СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017 [International classification of diseases – oncology (ICD-0-3), first rewatch. Comp. E. Fritc, K. Persi, E. Jack, K. Shanmugaratnam, L. Sobin, D. M. Parkin, Sh. Wilson/ Translated from English by A.F. Filochkina, ed. A.M. Belyaev, O.F. Chepik, A.S. Artemieva, A.A. Barchuk, Yu. I. Komarova. St. Petersburg: Publishing house «Questions of Oncology», 2017 (In Russ.)].
5. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011 [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Part I. SPb.: KOSTA, 2011 (In Russ.)].
6. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011 [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Part II. SPb.: KOSTA, 2011 (In Russ.)].
7. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск третий / Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2017 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Third Issue. / Ed. prof. A.M. Beliaev – SPb: T8 Publishing technologies, 2017 (In Russ.)].
8. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2018 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fours Issue. Manual for doctors. / Ed. prof. A.M. Beliaev. SPb: T8 Publishing technologies, 2018 (In Russ.)].
9. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербаква. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fifth Issue. – SPb: T8 Publishing technologies, 2020 (In Russ.)].
10. Мерабишвили В.М. Медико-статистический терминологический словарь (Методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников). М.: Книга по требованию; 2018 [Merabishvili V.M. Medical-statistical terminological glossary (Methodical manual for physicians, residents, graduate students and researchers). M., 2018 (In Russ.)].
11. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика. Часть I. Второе издание, дополненное. Saarbrüchen, Dentschland (Германия): Lap Lambert Academic Publishing, 2015 [Merabishvili V.M. Oncology statistic. Part I. Second edition, expanded – Saarbrüchen, Dentschland (Germany): Lap Lambert Academic Publishing, 2015 (In Russ.)].
12. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика. Часть II. Второе издание, дополненное. Saarbrüchen, Dentschland (Германия): Lap Lambert Academic Publishing, 2015 [Merabishvili V.M. Oncology statistic. Part II. Second edition, expanded – Saarbrüchen, Dentschland (Germany): Lap Lambert Academic Publishing, 2015 (In Russ.)].
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 г. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [The state of oncological care to the population of Russia in 2020 / Edited by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, A.O.Shakhzadova. Moscow: P.A.Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMHC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021 (In Russ.)].
14. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотров по классу новообразований. Второе издание уточненное и дополненное / Под ред. проф. В.М. Мерабишвили. СПб., 1997 [Reference book of comparison of ICD-9 and ICD-10 codes of revisions by class of neoplasms. Second edition updated and expanded / Edited by prof. V.M.Merabishvili. St Petersburg, 1997 (In Russ.)].
15. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J et al. EUROCORE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94 // Ann Oncol. 2003;14 (Suppl. 5):1–155.
16. Berrino F, Sant M, Verdecchia V et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCORE Study (IARC Scientific Publications № 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
17. Cancer in Finland 2018. Editorial board: Janne Pitkaniemi, Nea Malila, Anni Virtanen, Henna Degerlund, Sanna Heikkinen, Publication № 94, Helsinki, 2020.
18. Capocaccia R, Gavin A, Hakulinen T et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EUROCORE-4 study // Eur J Cancer. 2009;45.
19. De Angelis R, Sant M, Coleman M et al. and the EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5 — a population-based study // Lancet Oncol. 2014;15:23–34. doi:10.1016/ S1470-2045(13)70546-1
20. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1997-2007: results of EUROCORE-5-a population-based study // Lancet Oncol. 2014;15(1):35–47.
21. Cancer in Norway 2019 — Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2020.

Поступила в редакцию 22.10.2021 г.

*V.M. Merabishvili*

**The state of cancer care In Russia: breast cancer among the female population. Year-by-year lethality, median survival, survival of patients with cancer. (Population study at the federal district level)**

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St Petersburg, Russia

To get the real state of cancer care, it is necessary to use only reliable data that are available in all administrative territories In Russia — these are databases (DB) of population cancer registers (PCR).

The PRR system created In Russia almost completely complies to international requirements, the development of the database gives a real idea of the effectiveness of the anti-cancer measures carried out.

Purpose. Based on the database materials created by the PCR at the level of the Northwestern Federal District (NWFD) with a database of more than 1 million 350 thousand observations, including more than 88 000 patients diagnosed with breast cancer. To study the effectiveness of medical care for women with breast cancer, to consider the patterns of death of women under dispensary supervision. To study the nature of

the survival rate of sick women, taking into account a number of factors, such as the stage of the disease, to compare the mortality rates of patients in the first year of follow-up with official state reporting data.

Materials and methods. The database of the PCR of the Northwestern Federal District, standards data analyzing methodology recommended by the International Association of Cancer Registries (IACR).

Results. Analysis of the dynamics of one-year and five-year survival of breast cancer patients showed a significant improvement in indicators, however, they are below the average European level. By 2018, the one-year relative survival rate of women with breast cancer reached 91.7% in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, five-year by 2014 69.2%. The median survival rate is in the range of 8–9 years.

Conclusions. Thus, the study revealed a continuing increase in the incidence of breast cancer in women, a decrease in mortality, an improvement in one- and five-year relative survival, a higher level of patient registration and the quality of histological conclusions.

**Key words:** breast cancer, North-Western federal district of the Russian Federation, Saint Petersburg, median of survival, year-by-year lethality, survival of patients accounting the stage of the disease, the detailed localization and histological structure of tumors.

**Сведения об авторе**

*Мерабишвили Вахтанг Михайлович*, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий научной лабораторией онкологической статистики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. [mvm@niioncologii.ru](mailto:mvm@niioncologii.ru)

*Merabishvili Vakhtang Mikhailovich*, professor, leading researcher, Head of the Scientific Laboratory of Oncology Statistic, National Medical Research Center for Oncology, 197758, Russia, Saint Petersburg, Pesochnyi village, Leningradskaya street, 68, [mvm@niioncologii.ru](mailto:mvm@niioncologii.ru)

*В.М. Мерабишвили*

## **Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа)**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Рак молочной железы (РМЖ) среди мужского населения встречается крайне редко. Риск возникновения данной патологии среди мужского населения практически в 100 раз меньше, чем среди женского. Заболеваемость в «грубых» показателях соотносится как 0,48 к 93,98<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, различие в 112 раз, в стандартизованных показателях 0,56 к 53,54<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, или в 97 раз. Из 21 871 случаев смерти от РМЖ в России всего 151 случай приходится на мужское население. Соотношение «грубых» показателей смертности среди мужского и женского населения составляет соответственно 0,22 и 27,61<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, стандартизованных — 0,14 и 13,59<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, различие этих показателей тоже в 97 раз. Расчеты вероятного риска возникновения РМЖ следует исчислять на основе стандартизованных показателей, устраняющих различие возрастного состава сравниваемых групп населения.

То, что вероятность возникновения РМЖ среди мужского населения явление редкое доказывают и материалы справочника, подготовленного сотрудниками МНИОИ им. П.А. Герцена. В 2019 г. на 35 административных территориях России не было зарегистрировано ни одного случая РМЖ среди мужского населения, ещё на 20 территориях учтено только по 1 случаю.

Созданный в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации Популяционный раковый регистр (ПРР СЗФО РФ) позволяет приблизиться к оценке распространенности РМЖ среди мужского населения и оценить эффективность проводимых лечебно-диагностических мероприятий, как и по другим, редко встречающимся злокачественным новообразованиям (ЗНО), например, таким, как рак сердца, глаза, тимуса и другим.

**Цель исследования.** Определить распространенность, достоверность учета и выживаемость больных мужчин с диагнозом РМЖ на уровне федерального округа.

**Материалы и методы.** Материалом исследования явились статистические сборники МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ онкологии

им. Н.Н. Петрова (теперь это национальный центр онкологии), созданная база данных (БД) ПРР СЗФО РФ с объемом на более чем 1 млн 350 тыс. наблюдений. Используются стандартные методы обработки данных, рекомендованные Международной Ассоциацией раковых регистров.

**Полученные результаты.** Проведено сопоставление стандартизованных показателей заболеваемости мужчин больных РМЖ в России с данными, опубликованными в монографии МАИР «Рак на пяти континентах». Частота РМЖ среди мужского населения России и СЗФО РФ практически в 2 раза ниже, чем во многих других странах. В России и СЗФО РФ отмечено улучшение учета больных РМЖ среди мужского населения, улучшилась и выживаемость больных.

**Выводы.** Таким образом, проведенное исследование выявило существенное улучшение учета в России мужчин больных РМЖ, рост «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости, снижение смертности больных и рост показателей выживаемости.

**Ключевые слова:** рак молочной железы мужчин, возрастные особенности, Россия, Северо-Западный федеральный округ, база данных Популяционного ракового регистра, достоверность учета, заболеваемость, смертность, выживаемость

Изучение распространенности и эффективности лечения больных с редко встречающимися ЗНО возможно, как минимум, на уровне федеральных округов, чему способствовала созданная в феврале 2019 г. объединенная БД ПРР СЗФО РФ с объемом более 1 млн 350 тыс. наблюдений [15, 16].

В изданных нами последних двух монографиях о распространенности и выживаемости больных ЗНО основное внимание было уделено расчетам объективных показателей, погодичной летальности и выживаемости больных, исчисленных на основе БД ПРР СЗФО РФ [15, 16]. Изучению распространенности РМЖ среди мужского населения посвящено немного

исследований, в том числе наше на основе БД ПРР Санкт-Петербурга [22, 24–27].

Впервые в России нами опубликованы итоги исследования о распространенности редких форм рака сердца, тимуса, глаза и эффективности лечения этой группы больных с расчетами показателей наблюдаемой и относительной 1- и 5-летней выживаемости [17, 21].

В справочнике МНИОИ им П.А. Герцена с 2011 г. публикуются данные о заболеваемости и смертности мужского населения от РМЖ. В 2019 г. на 35 административных территориях России не был зарегистрирован ни один случай РМЖ среди мужского населения и только по одному случаю ещё на 20 территориях [10]. Риск возникновения данной патологии среди мужского населения России практически в 100 раз меньше, чем среди женского. Заболеваемость в «грубых» показателях соотносится как 0,48 к 93,98<sup>0/0000</sup>, различие в 112 раз, в стандартизо-

ванных показателях 0,56 к 53,54<sup>0/0000</sup>, или в 97 раз. Из 21871 случаев умерших от РМЖ России всего 151 случай приходится на мужское население. Соотношение «грубых» показателей смертности среди мужского и женского населения составляет соответственно 0,22 и 27,61<sup>0/0000</sup>, стандартизованных — 0,14 и 13,59<sup>0/0000</sup>, различие этих показателей в 97 раз. Расчеты вероятного риска возникновения РМЖ следует исчислять на основе стандартизованных показателей, устраняющих различие возрастного состава сравниваемых групп населения [10]. Первые попытки изучить особенность распространенности РМЖ среди мужского населения были нами предприняты ещё в начале 80-х годов XX в. [2].

### Заболеваемость

На рис. 1 представлено распределение стандартизованных показателей заболеваемости

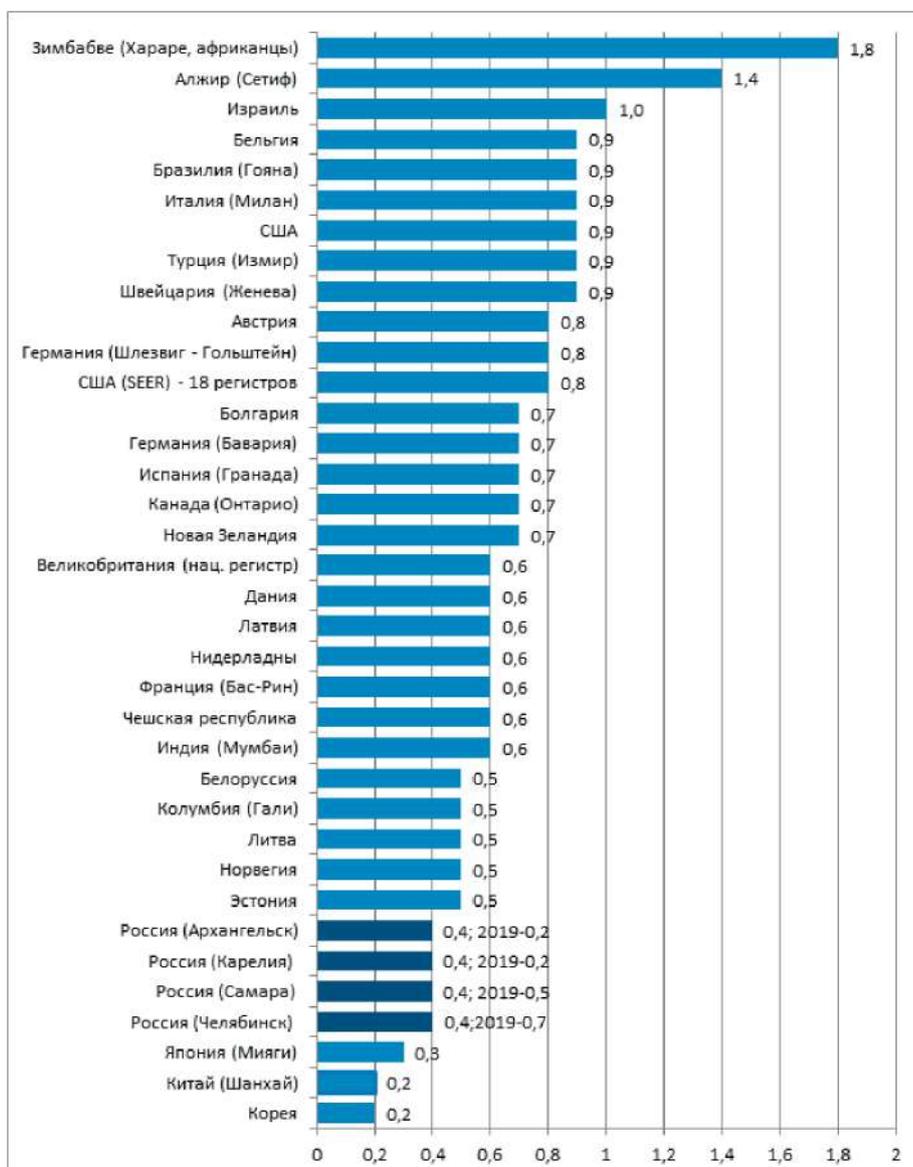


Рис. 1. Злокачественные новообразования молочной железы у мужчин (С-50) в некоторых странах мира [10, 32]

мужского населения РМЖ в некоторых странах мира. Наивысшие уровни отмечены в Африке (Зимбабве и Алжир) и Израиле — 1,0 и более на 100 000 мужского населения. В четырех раковых регистрах России, включенных в XI том монографии МАИР «Рак на пяти континентах», этот показатель  $0,4^{0/0000}$ . Минимальный уровень отмечен в Китае и Корее ( $0,2^{0/0000}$ ). Для оценки тенденций по раковым регистрам России показан и уровень заболеваемости на 2019 г. [5, 32].

На рис. 2 представлены повозрастные показатели заболеваемости РМЖ мужчин в России и США [10, 32]. В США уровень повозрастных показателей заметно выше среднероссийских.

В России замечен рост показателей с 2011 по 2019 г. Наивысшие показатели фиксируются в старших возрастных группах.

В табл. 1 представлено распределение первичных случаев РМЖ среди мужского населения по административным территориям СЗФО РФ на основе справочников МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В 2015 г. мы обратили внимание руководства Ленинградского областного онкологического диспансера на нереальность показанных ими данных — регистрации в области многократно возросших случаев РМЖ среди мужского населения (см. табл. 1).



Рис. 2. Возрастные показатели заболеваемости мужского населения РМЖ [10, 32]

Таблица 1. Заболеваемость населения Северо-Западного федерального округа России злокачественными новообразованиями молочной железы С-50 (абсолютные числа — мужчины)

Административная территория	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Российская Федерация	341	501	591	590	568	548	587	630	572
Архангельская область	0	1	3	4	3	5	2	1	1
Вологодская область	1	0	7	6	5	5	7	6	4
Калининградская область	4	6	7	3	3	2	3	5	3
Республика Карелия	2	4	0	3	4	1	1	2	1
Республика Коми	4	5	2	5	4	2	4	3	6
Ленинградская область	1	3	75	81	4	1	3	4	16
Мурманская область	1	2	2	4	5	3	3	2	3
Новгородская область	1	0	4	1	3	2	2	7	2
Псковская область	1	4	11	0	3	2	3	0	5
Санкт-Петербург	10	15	12	14	14	19	12	18	19
СЗФО	25	36	123	121	48	43	40	48	61

**Таблица 2. Динамика заболеваемости мужского населения раком молочной железы (С-50) в России и СЗФО РФ [4–10]**

Год	Россия			СЗФО РФ		
	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
2011	341	0,52	0,39	25	0,40	0,30
2012	501	0,76	0,56	36	0,57	0,41
2013	591	0,89	0,66	123	1,94	1,38
2014	590	0,87	0,61	121	1,90	1,32
2015	568	0,84	0,60	48	0,75	0,54
2016	548	0,81	0,55	43	0,67	0,48
2017	587	0,86	0,59	40	0,62	0,43
2018	630	0,92	0,63	48	0,75	0,51
2019	572	0,84	0,56	61	0,95	0,63

**Таблица 3. Индекс достоверности учёта мужчин, больных РМЖ (С-50) в России, Северо-Западном федеральном округе и Санкт-Петербурге [4–10]**

Административная территория	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Российская Федерация	0,67	0,43	0,35	0,31	0,30	0,37	0,29	0,29	0,26
Санкт-Петербург	0,40	0,19	0,67	0,57	0,58	0,26	0,34	0,39	0,15
СЗФО	0,48	0,42	0,16	0,14	0,40	0,34	0,26	0,33	0,20

**Таблица 4. Динамика смертности мужского населения раком молочной железы (С-50) в России и СЗФО РФ [4–10]**

Год	Россия			СЗФО РФ		
	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
2011	232	0,35	0,27	12	0,19	0,15
2012	218	0,33	0,24	15	0,24	0,18
2013	205	0,31	0,22	20	0,32	0,23
2014	181	0,27	0,20	17	0,27	0,19
2015	170	0,25	0,17	19	0,30	0,19
2016	203	0,30	0,20	15	0,23	0,14
2017	172	0,25	0,17	10	0,16	0,11
2018	183	0,27	0,18	16	0,25	0,15
2019	151	0,22	0,14	12	0,19	0,11

Нами был задан вопрос, в каком районе области произошел сбой учета. Оказалось, в Гатчинском районе перепутали строки и выдали числа учтенных женщин больных РМЖ за мужские. Ещё раз обращаем внимание на необходимость формировать отчет только на основе БД ПРР, а не на нанизывании бланков формы № 7 от районного звена к областному.

Ежегодно в среднем по России с 2011 по 2019 г. регистрировалось около 500 случаев РМЖ среди мужского населения, в СЗФО РФ — по 60 случаев [3–10].

В табл. 2 представлены динамические ряды стандартизованных показателей заболеваемости мужчин РМЖ в России и по СЗФО РФ.

По России уровень показателя практически стабильно находится в пределах 0,60‰. В СЗФО РФ амплитуда колебаний показателей

заметно сильнее, но также находится в тех же пределах. Четко наблюдается воздействие ошибки одного района области на уровень заболеваемости по федеральному округу.

### Достоверность учета

Достоверность учета исчисляется индексом достоверности учета (ИДУ), т. е. отношением числа умерших к числу первично учтенных больных.

По административным территориям такой расчет нецелесообразен в связи с малым числом наблюдений. Вместе с тем, хотелось бы отметить положительную динамику в целом по СЗФО РФ, где величина ИДУ уменьшилась с 0,48 до 0,2, в Санкт-Петербурге с 0,4 до 0,15 и особенно в целом по России, где этот показатель

плавно сократился с 0,67 до 0,26, что свидетельствует о повышении внимания к пациентам данного профиля и улучшении проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий (табл. 3) [12].

### Смертность

Ежегодно в России погибает от РМЖ около 150 мужчин, в СЗФО РФ — 10–12. В табл. 4 представлена динамика стандартизованных показателей смертности мужского населения России и СЗФО РФ от РМЖ с 2011 по 2019 г. В 2019 г. ни один мужчина не умер от РМЖ в Ненецком автономном округе, Архангельской, Мурманской, Новгородской и Псковской областях [4–10].

### Погодичная летальность

На рис. 3 представлен порядок гибели мужчин, заболевших РМЖ в СЗФО РФ. Отобрана когорта заболевших из БД ПРР СЗФО РФ за период с 2000 по 2009 г. (297 наблюдений) и исчислена летальность больных на каждом из 10 лет наблюдения. В отличие от многих локализаций ЗНО, где с каждым последующим годом наблюдения летальность снижается, РМЖ среди мужского населения ведет себя иначе: выявлен всплеск летальности на четвертом, седьмом, восьмом и особенно на десятом году наблюде-

ния, скорее всего это связано с малым числом наблюдений, резким различием возрастного состава заболевших и состоянием их здоровья.

В последующие периоды мы могли проследить закономерности гибели больных за более короткий период (см. рис. 3). Важно отметить, что за три 5-летних периода отобранных когорт мужчин, заболевших РМЖ, летальность на первом году наблюдения снизилась с 25,9 до 13,5%.

### Выживаемость

Медиана выживаемости мужчин, заболевших РМЖ, колеблется от 3 до 6 лет. Учитывая, что ежегодно в СЗФО РФ регистрируется от 20 до 50 первичных случаев РМЖ среди мужского населения, эти показатели статистически мало устойчивы и зависят от различных факторов, включая возраст и состояние здоровья пациентов. Динамика выживаемости мужчин, больных РМЖ в СЗФО РФ представлена в табл. 5. Однолетняя наблюдаемая выживаемость возросла с 79,3 до 85,7%, относительная — с 84,0 до 89,1%; 5-летняя наблюдаемая — с 48,2 до 49,2%, относительная — с 51,2 до 52,7% [13–16, 18–20]. Методическая основа расчета показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗНО выполнена в полном соответствии с программой Eurocare [1, 13, 14, 23, 29–35].

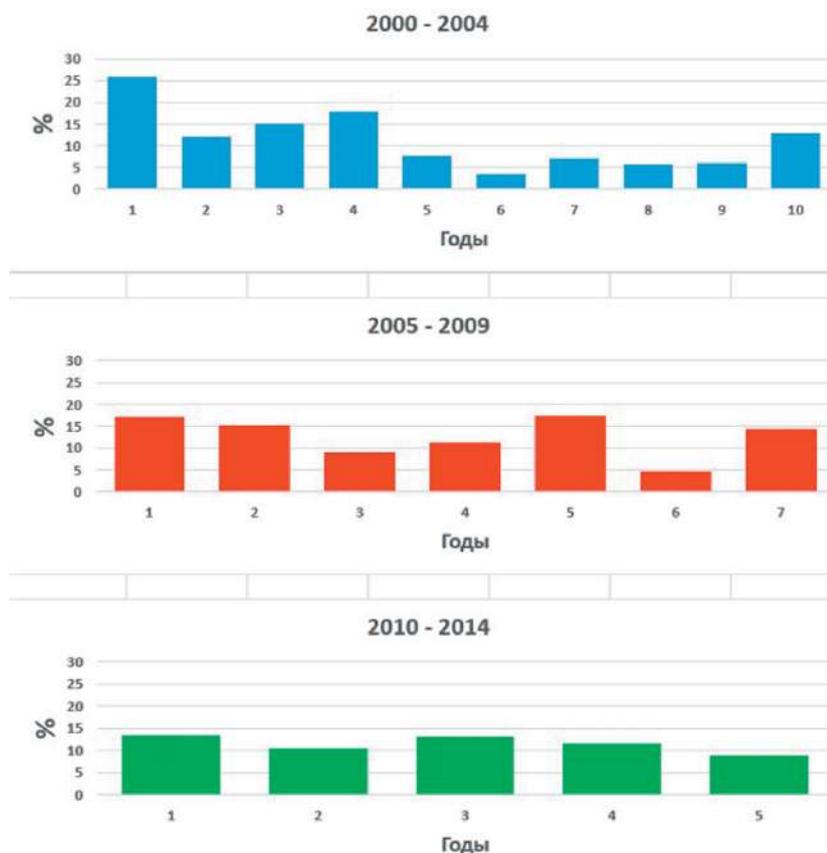


Рис. 3. Погодичная летальность мужчин, больных РМЖ (С-50) в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Таблица 5. Наблюдаемая и относительная выживаемость больных мужчин РМЖ в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

		Наблюдаемая																			
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших		29	35	30	24	30	29	30	20	30	40	36	24	34	49	49	45	43	52	40	
Медиана		6,3 лет	3,4 года	3,2 года	3,4 года	3,3 года	5,1 лет	3,5 года	4,8 года	3,8 года	6,9 лет	7,9 лет	6,1 лет	6,2 лет	5,5 лет	3,7 года					
1	Период наблюдения	79,3	68,6	72,9	74,5	76,3	82,5	76,7	89,7	83,1	84,8	85,5	87,0	93,9	81,4	87,1	83,7	84,8	84,1	85,7	
2		69,0	59,8	65,9	56,9	72,8	64,5	60,0	68,6	72,4	76,4	82,5	68,6	87,7	75,2	73,2	73,4	78,5	65,8		
3		62,1	53,8	52,1	56,9	52,0	60,9	53,3	63,3	65,2	69,5	73,3	59,5	78,3	62,6	63,4	70,3	63,2			
4		55,2	44,6	41,6	39,4	45,1	55,9	46,7	58,1	47,1	52,7	70,2	54,9	65,8	62,6	53,2	54,2				
5		48,2	38,2	38,2	35,0	41,6	48,7	36,7	47,5	39,8	47,3	63,8	50,3	62,2	55,0	49,2					
		Относительная																			
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших		29	35	30	24	30	29	30	20	30	40	36	24	34	49	49	45	43	52	40	
Медиана		6,3 лет	3,4 года	3,2 года	3,4 года	3,3 года	5,1 лет	3,5 года	4,8 года	3,8 года	6,9 лет	7,9 лет	6,1 лет	6,2 лет	5,5 лет	3,7 года					
1	Период наблюдения	84,0	72,4	77,0	80,0	80,3	86,9	80,8	93,6	87,7	88,3	89,2	90,8	97,5	85,1	89,9	87,7	88,0	87,3	89,1	
2		77,0	66,9	74,2	65,5	80,6	71,6	66,6	74,6	80,5	88,6	89,2	74,7	94,5	82,2	78,1	80,4	85,1	71,5		
3		62,4	63,9	62,1	69,5	60,7	70,8	62,3	71,2	76,6	83,0	82,2	67,1	88,2	71,8	70,5	80,6	71,9			
4		57,3	55,7	52,4	50,9	55,5	74,1	57,1	68,1	58,3	79,9	81,6	64,3	77,0	75,3	66,4	65,1				
5		51,2	50,4	50,9	48,1	53,8	63,9	47,0	58,0	52,3	69,7	77,3	61,2	75,7	69,2	52,7					

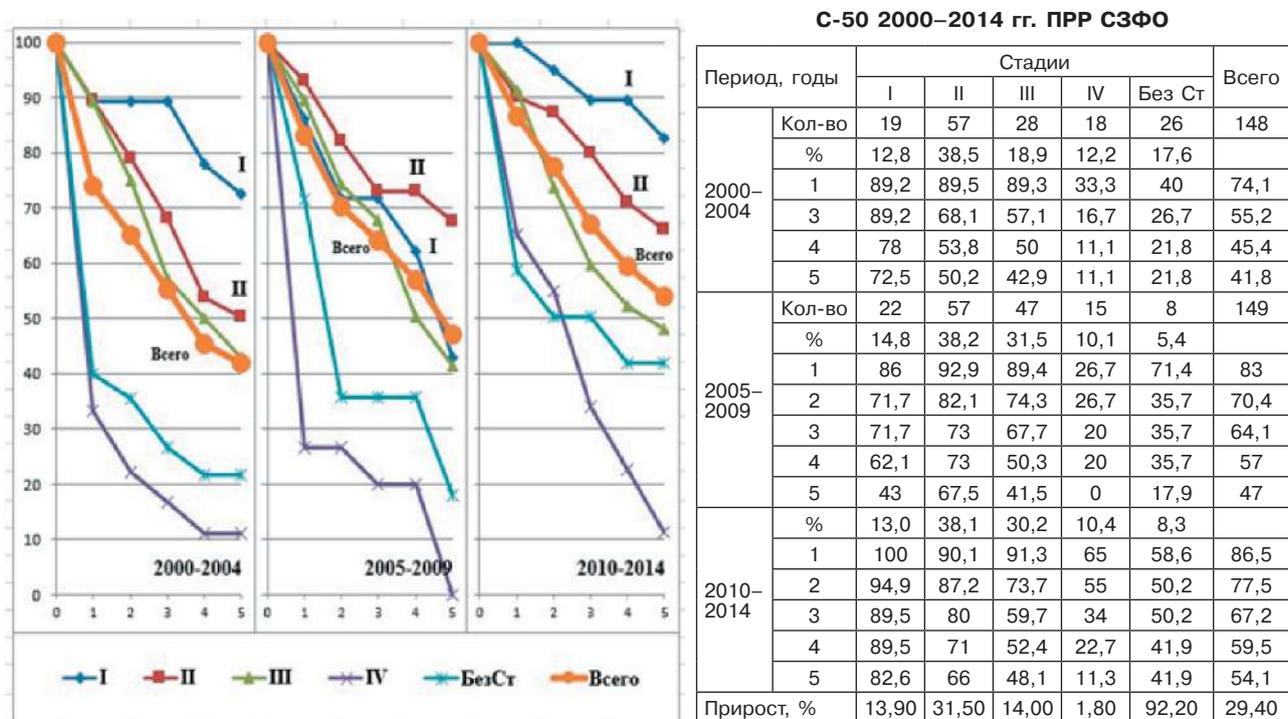


Рис. 4. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости мужчин, больных РМЖ (С-50), в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ

На рис. 4 представлен характер выживаемости мужчин СЗФО РФ, заболевших РМЖ, с учетом стадии опухолевого процесса. Здесь мы обобщили имеющийся материал в три 5-летних группы, что повысило надежность принятия решений. Прежде всего следует отметить явный рост показателя 5-летней выживаемости с 41,8 до 54,1% или на 29,4%. По стадиям существенный рост 5-летней выживаемости отмечен для II стадии — 31,5% и для больных с неустановленной стадией заболевания — прирост 92,2%, однако число таких пациентов к последнему периоду наблюдения составило 16 больных. Важно отметить, что данные об отсутствии верификации ЗНО и характера стадии могут не поступать в регистр по техническим причинам. Вряд ли в настоящее время возможно проведение лечения при отсутствии этих данных, тем более собираемых в срочном порядке и вне БД ПРР. Наименьшие успехи в лечении выявлены для больных с IV стадией заболевания +1,8%, но таких больных в третьей когорте набралось всего 20. На всероссийском уровне данные о распределении мужчин, заболевших РМЖ, по стадиям отсутствуют [28].

Что касается детальной локализационной структуры, онкологи относят мужчин в основном к МКБ-10 С-50.9 — молочной железы неуточненной части (более 60%) [11].

Относительно гистологической структуры РМЖ среди мужского населения в СЗФО РФ, то они отнесены в основном к гистотипу

М-8500/3-инфильтрирующий протоковый рак — 57% и около 10% к гистотипу М-8140/3 — аденокарцинома БДУ с более высокими уровнями однолетней выживаемости — 88,9 и 95,7% соответственно.

Таким образом, проведенное исследование показало важность изучения особенностей распространенности редких локализаций ЗНО и эффективности проводимых противораковых мероприятий. Относительно РМЖ среди мужского населения отмечен рост показателей заболеваемости и снижение смертности. Выявлена положительная динамика качества учета (ИДУ уменьшился с 0,48 до 0,2). Показан необычный характер погодичной летальности больных РМЖ среди мужского населения. Отмечен рост наблюдаемой и относительной однолетней и 5-летней выживаемости больных, выявлены особенности динамических процессов с учетом стадии заболевания, локализационной и гистологической структуры опухолей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. Таллинн, 1996 [Albom A., Norell S. Introduction to modern epidemiology. Tallin, 1996 (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в Ленинграде / Ред. Р.И. Вагнер, В.М. Мерабишвили. СПб., 1991 [Malignant tumors in Leningrad / Ed. R.I. Vagner, V.M. Merabishvili. SPb., 1991 (In Russ.)].
3. Злокачественные новообразования в России в 1999 г. (заболеваемость и смертность) / Ред. В.И. Чиссов,

- В.В. Старинский. М., 2000 [Malignant tumors in Russia in 1999 (morbidity and mortality) / Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinskii. М., 2000 (In Russ.)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002 [Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality) / Ed. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo. М.: P.A. Herzen MSIOI, 2002 (In Russ.)].
  5. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012 [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / Ed. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI, 2012 (In Russ.)].
  6. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016 [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2016 (In Russ.)].
  7. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017 [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2017 (In Russ.)].
  8. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2018 (In Russ.)].
  9. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2019 (In Russ.)].
  10. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. М.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)].
  11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) в 3 томах. ВОЗ. Женева, 1995 [International statistic classification of diseases and problems with health (ICD-10) in 3 volumes. WHO. – Zheneva, 1995 (In Russ.)].
  12. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учет // Вопросы онкологии. 2018;64(3):445–452 [Merabishvili V.M. Analytical index of accuracy // Questions of oncology. 2018;64(3):445–452 (In Russ.)].
  13. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. СПб.: КОСТА, 2011 [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St.Petersburg: KOSTA, 2011 (In Russ.)].
  14. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть II. СПб.: КОСТА, 2011 [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St.Petersburg: KOSTA, 2011 (In Russ.)].
  15. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербаква. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Editors: Prof. A.M. Belyaev, Prof. A.M. Shcherbakov. St.Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020 (In Russ.)].
  16. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2018 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fours Issue. Manual for doctors. — St.Petersburg: T8 Publishing technologies, 2018 (In Russ.)].
  17. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования сердца — редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России) // Формулы фармации. 2020;2(3):30–39 [Merabishvili V.M. Malignant tumors of the heart - a rare, but dangerous tumor (based on the materials of the North-Western Federal District of Russia)//Pharmacy formulas. 2020;2(3):30–39 (In Russ.)].
  18. Мерабишвили В.М. Медико-статистический терминологический словарь: методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников. Издание второе, дополненное терминами, иллюстрациями и авторскими комментариями. М., Т8. Издательские технологии, 2021 [Merabishvili V.M. Medical-statistical terminological glossary (Methodical manual for physicians, residents, graduate students and researchers) Second Issue. –SPb. 2020 (In Russ.)].
  19. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011 [Merabishvili V.M. Oncology statistic (traditional methods, new information technology): manual for physicians. Part I. SPb.: KOSTA, 2011 (In Russ.)].
  20. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. СПб.: ООО «И-

- дательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011 [Merabishvili V.M. Oncology statistic (traditional methods, new information technology): manual for physicians. Part II. –SPb.: KOSTA, 2011 (In Russ.)].
21. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69) // Офтальмология. 2020(3):495–501 [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Prevalence of malignant neoplasms of the eye and its accessory apparatus (C69) // Ophthalmology. 2020(3):495–501 (In Russ.)].
  22. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость мужчин — больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2016;62(2):245–252 [Merabishvili V.M. Epidemiology and survival of male breast cancer patients. Questions of oncology. 2016;62(2):245–252 (In Russ.)].
  23. Напалков Н.П., Березкин Д.П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных // Вопросы онкологии. 1982(8):10–13 [Napalkov N.P., Berezkin D.P. Principles and methods of studying the survival of cancer patients // Questions of oncology. 1982(8):10–13 (In Russ.)].
  24. Николаев К.С. Диагностика и лечение рака молочной железы у мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2015 [Nikolaev K.S. Diagnostics and treatment of breast cancer in men // Abstract of the Cand. diss. SPb. 2015 (In Russ.)].
  25. Николаев К.С. Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у мужчин // Вопросы онкологии. 2013;59(3):358–362 [Nikolaev K.S. Clinical and morphological features of breast cancer in men // Questions of oncology. - 2013. 2013;59(3):358–362 (In Russ.)].
  26. Николаев К.С., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы у мужчин (обзор литературы) // Современная онкология. 2014;16(4):31–37 [Nikolaev K.S., Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer in men (literature review) // Modern oncology. 2014;16(4):31–37 (In Russ.)].
  27. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Мигманова Н.Ш. и др. Рак молочной железы у мужчин // Фарматека. 2010;200(6):40–45 [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Migmanova N.S., etc. Breast cancer in men // Pharmateca. 2010;200(6):40–45 (In Russ.)].
  28. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of oncological care to the population of Russia in 2019 / Edited by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, A.O.Shakhzadova. - M.: P.A.Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMHC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019 (In Russ.)].
  29. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications № 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
  30. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J et al. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94 // Ann Oncol. 2003;14(Suppl. 5):1–155.
  31. Berrino F, Sant M, Verdecchia V et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific

Publications № 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.

32. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase № 14 / Ed. by Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J. Lyon, 2018.
33. Cancer incidence in the USSR / Ed. by Napalkov NP, Tserkovny GF, Merabishvili VM, Parkin DM, Smans M, Muir CS. IARC Scientific Publications № 48. Second Revised Edition. Lyon: IACR, 1983.
34. Capocaccia R, Gavin A, Hakulinen T et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO CARE-4 study. // Eur J Cancer. 2009;45.
35. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1997–2007: results of EURO CARE-5-a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15(1):35–47.

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

*V.M. Merabishvili*

**The state of cancer care In Russia: breast cancer among the male population. Prevalence and survival of patients (Population study at the federal district level)**

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St Petersburg, Russia

Breast cancer among the male population is extremely rare. The risk of this pathology among the male population is 129 times less than among the female population. The incidence in «rough» indicators correlates as 0.48 to 93.98<sup>0/0000</sup>, a difference of 112 times, in standardized indicators 0.56 to 53.54<sup>0/0000</sup> or 97 times. Out of 21,871 cases of deaths from breast cancer In Russia, only 151 cases occur in the male population. The ratio of «crude» mortality rates among the male and female population is 0.22 and 27.61<sup>0/0000</sup>, respectively, standardized — 0.14 and 13.59<sup>0/0000</sup>, the difference between these indicators is also 97 times. Calculations of the probable risk of breast cancer should be calculated on the basis of standardized indicators that eliminate the difference in the age composition of the compared population groups.

The fact that the probability of the occurrence of breast cancer among the male population is a rare phenomenon is proved by the materials of the handbook prepared by the staff of the P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute. In 2019, no cases of breast cancer among the male population were registered in 35 administrative territories of Russia, and only 1 case was registered in 20 more territories.

The Population Cancer Registry created in the North-Western Federal District allows us to approach the assessment of the prevalence of breast cancer among the male population and assess the effectiveness of therapeutic and diagnostic measures carried out, as well as for other rarely occurring diseases, for example, such as heart, eye, thymus and other cancers.

Purpose. To determine the prevalence, index of accuracy and survival of male patients with breast cancer at the federal district level.

Materials and methods. The research material was statistical collections of the P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute, the N.N. Petrov Research Institute of Oncology (now it is the National Center of Oncology), a database (DB) of the Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District with a database volume of more than 1 million 350 thousand observations. Standard data processing methods

recommended by the International Association of Cancer Registries were used.

**Results.** A comparison of standardized morbidity rates with the data published in the monograph «Cancer incidence on five continents» was carried out. The frequency of breast cancer among the male population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation is almost 2 times lower than in many other countries. In Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation, there was an improvement in the registration of breast cancer patients

among the male population, and the survival rate of patients improved.

**Conclusions.** Thus, the study revealed a significant improvement in the accounting of male breast cancer patients. In Russia, an increase in «crude» and standardized morbidity rates, a decrease in patient mortality and an increase in survival rates.

**Key words:** breast cancer of men, age, Russia, Northwestern Federal District, database of the Population Cancer Registry, index of accuracy, morbidity, mortality, survival

#### Сведения об авторе

*Мерабишвили Вахтанг Михайлович*, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий научной лабораторией онкологической статистики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. [mvm@niioncologii.ru](mailto:mvm@niioncologii.ru)

*Merabishvili Vakhtang Mikhailovich*, professor, leading researcher, Head of the Scientific Laboratory of Oncology Statistic, National Medical Research Center for Oncology, 197758, Russia, Saint Petersburg, Pesochnyi village, Leningradskaya street, 68, [mvm@niioncologii.ru](mailto:mvm@niioncologii.ru)

## А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 618.19-006.55  
DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-3-313-321

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 3

*А.А. Валитова, Ю.С. Мельник, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, П.В. Криворотько, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, А.В. Черная, Н.С. Попова, В.В. Данилов, С.В. Канаев*

### Определение ОФЭКТ-КТ топографии сигнальных лимфоузлов для планирования лучевой терапии рака молочной железы

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Цель исследования.** Определение топографии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) у больных раком молочной железы (РМЖ) и уточнение значения полученной информации для планирования лучевого и хирургического лечения.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 268 пациенток с локализованным РМЖ (стадии cT1–3N0M0). Всем пациентам выполнялось ОФЭКТ-КТ исследование после внутриопухолевого введения радиоколлоидов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ . Визуализируемые СЛУ были оконтурены в соответствии с их локализацией. В процессе дозиметрического планирования на изображениях референсной пациентки созданы стандартные контуры для облучения регионарных лимфоузлов (ЛУ). На завершающем этапе проведен анализ топографии СЛУ относительно указанных контуров.

**Результаты.** У 268 обследованных больных ранним РМЖ получены ОФЭКТ-КТ изображения 572 СЛУ. В большинстве случаев (72,4%) количество визуализированных СЛУ не превышало 2, в оставшихся наблюдениях (27,6%) получены изображения 3 и более СЛУ. Наиболее часто СЛУ локализовались в проекции I–II уровня подмышечной области или в парастернальной зоне (13,4%), и входили в стандартный клинический объем облучения. Однако, в 14,9% случаев СЛУ локализовались за пределами стандартных границ облучения и были представлены преимущественно латеральной группой СЛУ. Накопление радиоколлоидов в ЛУ апикальной и надключичной областей отмечалось в 14,5% и 2,2% случаев, и всегда сопровождалось накоплением радиофармпрепарата в СЛУ подмышечной области.

Определение индивидуальной топографии СЛУ является важным этапом планирования лучевой терапии. В 14,9% случаев СЛУ локализуются в латеральной группе подмышечных лимфоузлов и, как правило, не входят в

стандартные контуры для облучения регионарных ЛУ у больных РМЖ.

**Ключевые слова:** лимфатические узлы, рак молочной железы, радиотерапия

#### Введение

Облучение регионарных лимфоузлов (ЛУ) является неотъемлемым компонентом лучевого лечения больных раком молочной железы (РМЖ) при наличии распространенного локального (T3–T4) или регионарного (N2–N3) опухолевого процесса [1, 2, 3]. В последние годы крупные ретроспективные и многоцентровые проспективные рандомизированные исследования показали, что у пациенток ранним РМЖ при поражении сигнальных ЛУ (СЛУ) лучевая терапия обеспечивает показатели локального контроля сопоставимые с результатами радикальной лимфодиссекции [4, 5]. При этом, с точки зрения осложнений лечения, в первую очередь возникновения парестезий, отеков и ограничения функции верхней конечности, радиотерапия имеет ощутимые преимущества перед хирургическим лечением [6]. По этой причине стремительно увеличивается число больных ранним РМЖ, которым, вместо аксиллярной лимфодиссекции, проводится послеоперационное облучение регионарных ЛУ. Наконец, достаточно многочисленную группу составляют женщины с ограниченным (менее 4) поражением регионарных ЛУ. У этой категории больных многие клинические рекомендации рассматривают адьювантную лучевую терапию в качестве возможной, но не обязательной опции [2, 3]. С другой стороны, результаты наиболее крупного мета-анализа клинических исследований, выполненных в прошлом веке, показали достоверное увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости при использовании послеоперационной лучевой терапии у больных с поражением 1–3 подмышечных ЛУ [7].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям облучение зон регионарного лимфооттока является стандартом лечения больных РМЖ, в том числе, при ограниченном (N1) поражении регионарных ЛУ. Однако, следует отметить, что объемы послеоперационной лучевой терапии у больных распространенным РМЖ, которым проводится облучение в связи с наличием изменений в СЛУ или при поражении 1–3 ЛУ, удаленных при стандартной лимфодиссекции, могут существенно отличаться. На основании концепции СЛУ, согласно которой регионарное метастазирование РМЖ осуществляется на первом этапе в один или несколько ЛУ, непосредственно связанных с первичной опухолью путями лимфооттока, а затем в ЛУ второго порядка, представляющими собой следующий этап развития регионарных метастазов, была сформулирована стратегия избирательного облучения регионарных ЛУ — «lymph flow-guide radiotherapy» [8]. Согласно этой концепции, основной мишенью регионарной лучевой терапии являются СЛУ — ЛУ с максимальным риском метастатического поражения и, возможно, ЛУ второго порядка, которые могут вовлекаться в опухолевый процесс после поражения СЛУ. Развитие гибридных методов визуализации, сочетающих однофотонную эмиссионную компьютерную томографию и рентгеновскую компьютерную томографию (ОФЭКТ-КТ), предоставило возможность точной анатомической локализации СЛУ и обеспечило условия для использования этой информации при планировании лучевой терапии злокачественных новообразований различной локализации [9, 10, 11]. Основной задачей представленной работы было создание 3D-атласа СЛУ для оптимизации топографии радиационных полей у больных ранним РМЖ.

### Материалы и методы

Для создания атласа СЛУ использовалась база данных ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ после внутриопухолевого введения радиоколлоидов. Исследования выполнялись с 02.2014 г. по 08.2021 г. Всего было проведено обследований 268 пациенток с ранними стадиями РМЖ (T1–3N0M0). ОФЭКТ-КТ визуализация СЛУ проводилась в качестве этапа подготовки к интраоперационной биопсии СЛУ.

Всем пациенткам за 60 мин до начала ОФЭКТ-КТ исследования производилось интра- и (или) перитуморальное введение коллоидов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$  с активностью от 100 до 150 МБк. В большинстве случаев (194) использовался отечественный радиофармпрепарат «Технефит», содержащий коллоидные частицы диаметром от 80–100 до 1000 нм. В оставшихся 74 случаях применялись нано-коллоидные радиофармпрепараты: у 38 больных отечественный препарат «Нанотех», прошедший регистрационные исследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, и у 36 пациенток радиофармпрепарат «Нанотоп». Сбор информации осуществлялся согласно методике, описанной нами ранее [14]. Радионуклидную визуализацию СЛУ проводи-

ли на аппарате ОФЭКТ-КТ (Siemens «Symbia T16») с использованием низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения. Исследование выполнялось в положении пациенток лежа на спине с отведенными за голову руками. Сбор информации осуществлялся через 90–120 мин после инъекции РФП. Верхняя граница поля сканирования располагалась на уровне нижней трети шеи, нижняя — на уровне купола диафрагмы. Параметры сканирования были следующими: матрица 128×128, шаг сканирования — 3°, время экспозиции кадра 19 с, угол ротации для каждого детектора 180°. После завершения двухдетекторной ОФЭКТ выполняли спиральную КТ — напряжение трубки 100 Кв, сила тока 80–100 мАс, время оборота трубки 0,5 с, время сканирования 15 с, шаг стола 1 мм, толщина среза 5 мм с реконструкцией по 1,5 мм. Обработка полученных данных выполнялась на рабочей станции «Syngo» (Siemens) с использованием итеративного метода реконструкции с коррекцией ослабления. КТ изображения ЛУ получали с использованием фильтра В30 и анализировали в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ сканирования составило 18–25 мин.

Анатомическая локализация визуализируемых СЛУ устанавливалась в соответствии с анатомическими группами и подгруппами регионарных ЛУ, описанными нами и другими авторами ранее: центральные, латеральные и передние грудные подгруппы — 1 уровень, меж- и субпекторальные, подлопаточные подгруппы — 2 уровень [12]. Кроме того, отдельно описывались ЛУ, накапливающие радиоколлоиды в парастернальной области, в проекции подключичных и надключичных ЛУ.

Создание атласа СЛУ осуществлялось с помощью программы MIM Maestro 6.9.7 Software (MIM Software Inc., Cleveland, OH, США). Подробно алгоритм создания анатомического атласа описан в публикации [14]. Коротко он может быть представлен следующим образом. Все СЛУ были оконтурены и отнесены в различные группы и подгруппы в соответствии с их локализацией. Полученные контуры передавались на КТ изображения референсной пациентки (164 см, 60 кг). Каждый контур СЛУ был перенесен на КТ изображение при помощи последовательных шагов с использованием автоматизированной программы MIM Maestro Workflows. Было проведено оконтуривание анатомических регионов, в которых располагались регионарные ЛУ, подлежащие облучению при выполнении стандартной лучевой терапии. Для оконтуривания клинического объема облучения использовались рекомендации Европейского радиотерапевтического общества (ESTRO), которые применяются в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2014 г.

На завершающем этапе был осуществлен анализ топографии СЛУ (атлас СЛУ) по отношению к стандартным контурам клинического объема облучения регионарных ЛУ. Изучалась частота визуализации СЛУ в зависимости от их локализации и расположения внутри или за границами стандартных контуров.

### Результаты

Для создания атласа СЛУ были использованы результаты ОФЭКТ-КТ исследований, выполненных у 268 больных ранним РМЖ. Визуализировано 572 ЛУ, накапливающих коллоидные РФП, в среднем, 2,1 ЛУ на одно исследование. Как видно из данных табл. 1 в большинстве случаев (194; 72,4%) было получено ОФЭКТ-КТ изображение 1–2 СЛУ, в оставшихся 74 (27,6%) наблюдениях визуализировалось 3 и более ЛУ, накапливающих радиоколлоиды.

**Таблица 1. Распределение обследованных больных в соответствии с количеством визуализированных сигнальных лимфатических узлов**

Количество визуализированных сигнальных лимфоузлов	Число пациентов
1	119
2	75
3	34
Более 3	40

Можно предположить, что часть из них была представлена не только СЛУ, но и ЛУ второго порядка. При детальном анализе топографии СЛУ (табл. 2, 3) обращает на себя внимание достаточно большая вариабельность их расположения.

**Таблица 2. Расположение сигнальных лимфатических узлов по уровням**

Локализация	Количество сигнальных лимфоузлов	Число пациентов
1 уровень	382	259
2 уровень	85	79
3 уровень	39	39
Надключичные	7	6
Парастеральные	48	36

Как и ожидалось, большинство СЛУ локализовалось в подмышечной области на I (n=259; 96,6%) и II уровнях (n=79; 29,5%), а также, в парастеральной области (n=36; 13,4%). Вместе с тем, у 39 женщин было установлено накопление радиоколлоидов в апикальных (III уровень) и у 6 женщин в надключичных (IV уровень) ЛУ.

Как показывают данные табл. 3 практически во всех указанных случаях накопление радиоколлоидов в лимфоузлах III–IV уровней определялось у больных с визуализацией 3 и более ЛУ, часть из которых была локализована в подмышечных ЛУ I–II уровня. Это позволяет высказать предположение о том, что в большинстве случаев «горячие» ЛУ, расположенные на III–IV уровне, представляют собой ЛУ второго порядка, являющиеся следующим этапом лимфотока от СЛУ подмышечной области.

В табл. 3 представлены детальные данные о локализации СЛУ в различных группах и подгруппах регионарных ЛУ больных РМЖ. Наиболее часто СЛУ визуализировались в центральных и передне-пекторальных подмышечных ЛУ I уровня: в 163 и 131 наблюдениях соответственно.

**Таблица 3. Локализация сигнальных лимфатических узлов у больных с различным количеством визуализированных сигнальных лимфатических узлов**

Подгруппы лимфоузлов	Количество визуализированных сигнальных лимфоузлов			
	1	2	3	>3
Центральные	59	51	29	31
Пекторальные	28	42	21	36
Латеральные	16	15	5	14
Межпекторальные	1	4	4	9
Субпекторальные	3	15	26	25
Подключичные	0	2	4	33
Надключичные	0	0	0	7
Парастеральные	1	12	7	24
Подлопаточные	0	0	0	3

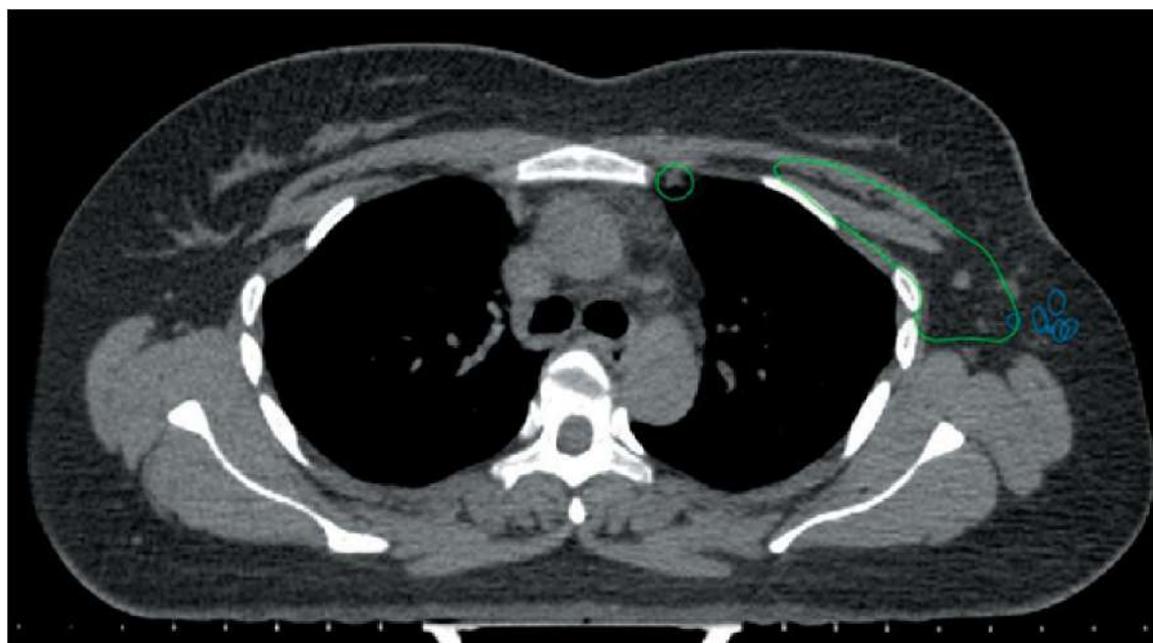


Рис. 1. Аксиальное изображение топографии сигнальных лимфоузлов латеральной подгруппы подмышечных лимфоузлов (синий цвет) по отношению к стандартным контурам клинического объема облучения

Достаточно неожиданно находкой оказалась частая (в 48 случаях) локализация СЛУ в проекции латеральной группы подмышечных ЛУ, которые, как правило, не рассматриваются в качестве регионарных для больных РМЖ. С другой стороны, обращает на себя внимание редкая локализация СЛУ в подлопаточной области — в 3 наблюдениях. Сопоставление локализации СЛУ и стандартных контуров, сформированных для облучения регионарных ЛУ в соответствии с рекомендациями ESTRO, указывает на то, что СЛУ, расположенные на I уровне подмышечной области, локализовались вне контуров ESTRO у 40 из 259 пациентов (табл. 4). В абсолютном большинстве случаев (29 из 40) ЛУ, расположенные за границами стандартных контуров, были представлены латеральными ЛУ (рис. 1). Важно отметить, что у 18 пациенток это был

единственный СЛУ или один из двух СЛУ, то есть указанные ЛУ не могут быть отнесены к ЛУ второго порядка.

У 79 больных СЛУ определялись в проекции II уровня подмышечных ЛУ. Во всех указанных случаях СЛУ визуализировались внутри стандартных контуров ESTRO. Следует отметить, что в 51 случае они локализовались в непосредственной близости от грудной стенки (переднебоковой поверхности I–III ребер), что подчеркивает необходимость тщательно контролировать распределение дозы в указанной области (рис. 2).

Накопление радиоколлоидов в апикальных и надключичных ЛУ (III и IV уровни) установлено у 39 и 6 пациенток соответственно. Во всех случаях, «горячие» ЛУ в этой области сопровождалась визуализацией СЛУ на I и (или)

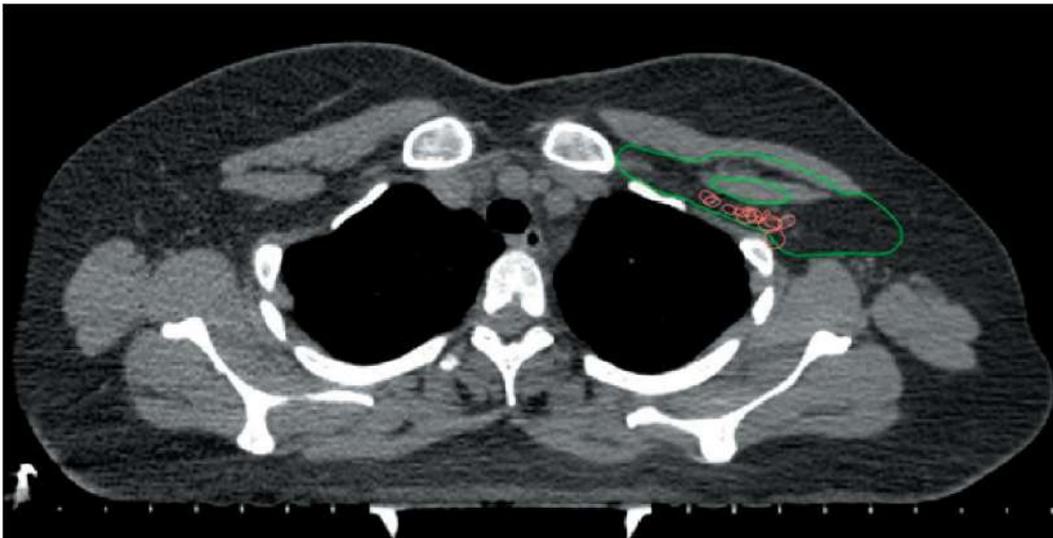


Рис. 2. Аксиальная проекция, топография сигнальных лимфоузлов на грудной стенке (розовый цвет) по отношению к стандартным контурам клинического объема облучения

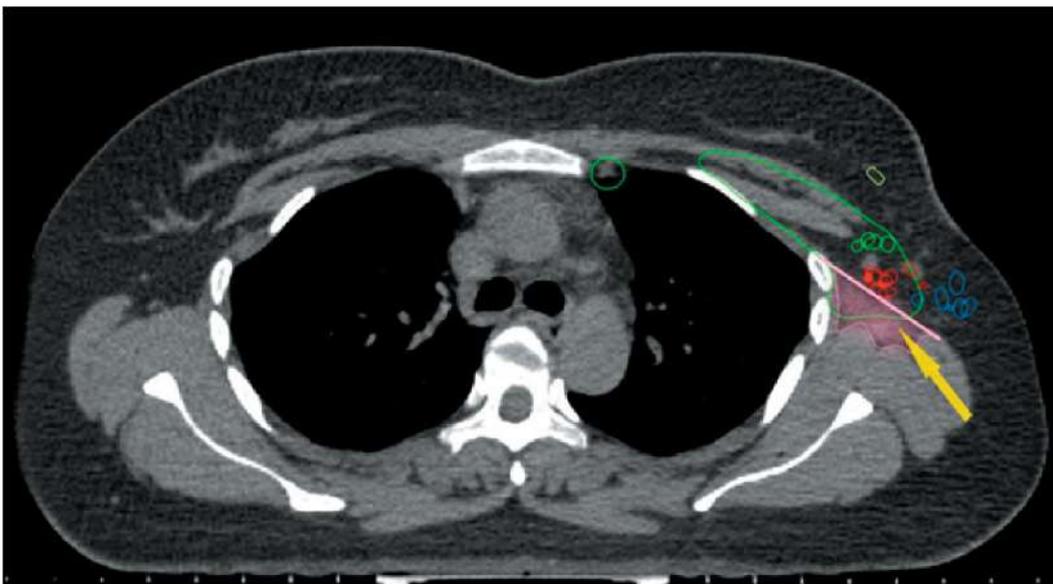


Рис. 3. Изображение подмышечных лимфоузлов в аксиальной проекции. Воображаемая линия (бледно-розовый цвет) соединяет переднебоковую поверхность ребер с передним краем широчайшей мышцы спины, ограничивая область (заштрихованная зона), которая может быть исключена из клинического объема облучения

**Таблица 4. Локализация сигнальных лимфатических узлов по отношению к стандартным контурам клинического объема облучения**

Локализация лимфоузлов по уровням	Подгруппы аксиллярных лимфоузлов	Количество сигнальных лимфоузлов	Число пациентов	Число пациентов с СЛУ внутри контуров ESTRO	Число пациентов с СЛУ вне контуров ESTRO
I уровень	Центральные	170	163	156	7
	Пекторальные	137	131	129	2
	Латеральные	50	48	19	29
	Подлопаточные	4	3	1	2
II уровень		85	79	85	-
III уровень		39	39	35	4
Надключичные		7	6	5	1
Парастернальные		48	33	30	3

Примечания. СЛУ — сигнальные лимфоузлы, ESTRO — European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.

II подмышечном уровне. Апикальные ЛУ локализовались за пределами контуров ESTRO у 3 пациенток: на расстоянии 1 мм, 8 мм и 9 мм от краниальной границы поля.

Топография СЛУ в надключичной области может быть важна для лучшего понимания оптимального облучения объема ЛУ этой области. Только в одном из 6 случаев ЛУ, визуализированный в надключичной области, располагался вне контуров ESTRO — на 1 мм каудальнее верхней границы поля. Следует также отметить, что во всех наблюдениях «горячие» надключичные ЛУ локализовались медиальнее общей сонной артерии.

СЛУ парастернальной области были выявлены в 36 (13,4%) из 268 случаев. Во всех наблюдениях они локализовались на уровне 1–4 ребер. Только 3 парастернальных СЛУ визуализировались вне контуров ESTRO: 1 мм спереди, 1 мм и 2 мм латерально от края поля. Анализ полученных данных показал, что при формировании облучаемого объема использование 7 мм отступа от контуров внутренних грудных сосудов обеспечивает включение всех парастернальных ЛУ в облучаемый объем.

### Обсуждение

Полученные нами данные указывают на то, что в большинстве случаев локализация СЛУ у больных РМЖ ограничивается I уровнем подмышечных ЛУ. При этом отмечается значительная вариабельность расположения СЛУ в пределах указанного региона. Эти результаты, в целом, совпадают с сообщениями других авторов [15, 16]. Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения СЛУ в проекции латеральной группы подмышечных ЛУ, которые входят в группу лимфоколлекторов, отвечающих за лимфатический дренаж от верхней конечности и, чаще всего, не рассматриваются в качестве регионарных ЛУ у больных РМЖ [15]. Более того, в настоящее

время в ряде онкологических центров используется методика, так называемого, «обратного картирования» (inverse mapping), согласно которой перед стандартной лимфодиссекцией в межпальцевые промежутки руки со стороны поражения вводятся радиоколлоиды, которые обеспечивают маркировку ЛУ латеральной группы, ответственных за лимфоотток от верхней конечности. В последующем, при выполнении лимфодиссекции, указанные ЛУ определяются с помощью гамма-зонда и исключаются из объема регионарной лимфодиссекции [17]. Указанный подход обеспечивает существенное снижение частоты и степени выраженности отека и функциональных нарушений верхней конечности на стороне операции. Однако, полученные нами данные указывают на то, что у 48 из 268 (17,9%) больных РМЖ именно латеральная группа подмышечных ЛУ является местом расположения СЛУ, т.е. ЛУ с максимальным риском метастатического поражения, и исключение их из объема лимфодиссекции может быть причиной нерадикальности хирургического лечения.

Интересно, что анализ современных рекомендаций по оконтуриванию регионарных ЛУ перед облучением указывает на то, что латеральные подмышечные ЛУ не входят в, так называемый, «целевой объем облучения». Иными словами, их облучение не входит в задачу послеоперационной лучевой терапии. Вместе с тем, латеральные подмышечные ЛУ не являются частой локализацией регионарных рецидивов [18, 19]. Одним из объяснений указанного парадокса может быть то, что в клинической практике облучение регионарных ЛУ, в большинстве случаев, сочетается с тангенциальным облучением оставшейся ткани молочной железы и (или) грудной стенки. Как показывают проведенные дозиметрические исследования, при выполнении тангенциальной лучевой терапии латеральная группа подмышечных ЛУ оказывается включенной в объем, охватываемый опухоцидной дозой, что в опре-

деленной степени может объяснить низкую частоту локальных рецидивов в указанной группе ЛУ [20]. Вместе с тем, следует помнить, что использование новых технологий подведения дозы (протонной терапии, облучении модулированными по интенсивности пучками) может привести к снижению дозы, поглощенной латеральной группой подмышечных ЛУ, и к увеличению риска возникновения регионарных рецидивов.

С точки зрения оконтуривания ЛУ у больных ранним РМЖ важной является информация о топографии СЛУ в переднезаднем направлении. Ни у одной из 268 обследованных пациенток мы не визуализировали СЛУ кзади от плоскости, соединяющей переднюю поверхность широчайшей мышцы спины с передней поверхностью III–V ребер (рис. 3). Это указывает на то, что при оконтуривании подмышечных ЛУ I уровня задняя граница контуров может быть смещена кпереди до указанной плоскости. Это, с одной стороны, позволит при проведении тангенциального облучения молочной железы включать в облучаемый объем все подмышечные ЛУ с высоким риском поражения, с другой стороны, обеспечит условия для максимального снижения радиационной нагрузки на коронарные сосуды, сердце и легкое. В этой связи интересны данные о достаточно высокой частоте визуализации ЛУ, накапливающих радиокolloиды, у передней грудной стенки на границе I и II уровней подмышечных ЛУ. Следует напомнить, что нередко ЛУ в этой области определялись в тех случаях, когда при ОФЭКТ-КТ наблюдалась визуализация трех и более СЛУ, это позволяет предположить, что часть указанных ЛУ может рассматриваться в качестве ЛУ второго порядка. Вместе с тем, включение ЛУ, расположенных у грудной стенки, в объем облучения у больных РМЖ представляется вполне оправданным. Как показывает проведенный ранее анализ дозиметрических данных, облучение этой подгруппы подмышечных ЛУ может быть с успехом осуществлено с помощью, так называемых, «высоких тангенциальных полей» [20].

Облучение ЛУ, расположенных в под- надключичной области, является неотъемлемым компонентом стандартной программы регионарной лучевой терапии. С этим подходом хорошо согласуются результаты ретроспективного анализа топографии регионарных рецидивов у больных РМЖ, которые указывают на то, что 13–34% регионарных метастазов расположены в надключичных и подключичных областях [19, 21]. Более того, имеются указания на то, что под- и надключичные ЛУ являются самой частой локализацией регионарных рецидивов (в 13,8–33,8% случаев) [18, 19, 21]. Однако, регионарные рецидивы в апикальных и надключич-

ных ЛУ, как правило, возникают у женщин с распространенным РМЖ. Напротив, у пациенток ранним РМЖ рецидивы в ЛУ под- и надключичной области отмечаются в единичных случаях и, вероятно, не могут рассматриваться в качестве аргумента в пользу включения этой области в объем облучения. По нашим данным частота обнаружения СЛУ надключичной области составила 2,6%. Более того, практически во всех случаях поглощение РФП в ЛУ надключичной области отмечалось у больных с визуализацией 3 и более СЛУ, и, как правило, сопровождалось визуализацией СЛУ на I уровне подмышечных ЛУ. Это позволяет предположить, что надключичные ЛУ, накапливающие радиокolloиды, являются ЛУ второго порядка, связанными путями лимфооттока с СЛУ подмышечной области. Целесообразность облучения надключичных ЛУ у больных ранним РМЖ ставят под сомнения и другие авторы [22, 23, 24]. В частности, Reddy S.G. и соавт. (2017) отмечают, что у больных ранним РМЖ и поражением 1–3 ЛУ по данным подмышечной лимфодиссекции, частота возникновения рецидивов в не облученной надключичной области составляет 2% [22]. Muhsen S. и соавт. на основании данных ретроспективного анализа выживаемости 1087 больных РМЖ T1–2 с поражением 1–3 ЛУ сделали вывод о том, что «в соответствии с рекомендациями 85% пациенток с T1–2N1 РМЖ после мастэктомии не получали лучевой терапии, но демонстрировали низкую частоту локо-регионарных рецидивов» (4,7% — у облученных больных и 7% — при отказе от лучевой терапии) [23]. Вероятно, ответ на вопрос о необходимости облучения под- и надключичных ЛУ у больных T1–2N1 РМЖ может быть получен только после проведения больших проспективных исследований.

В парастернальной области СЛУ визуализировались у 13,4% обследованных нами женщин, что, в целом, соответствует международным данным. Вопрос о необходимости облучения ЛУ парастернальной области остается предметом дискуссий. Его подробное обсуждение не входит в задачи данного исследования, но было представлено нами ранее [24]. Результаты проспективных рандомизированных исследований показали достаточно противоречивые результаты: Poortmans P.M. и соавт. [25] и Whelan T.J. и соавт. [26] не обнаружили достоверного увеличения показателей общей выживаемости после облучения ЛУ парастернальной области. Напротив, Thorsen L.B. и соавт. (2016) сообщают о достоверном (3,7%) увеличении общей выживаемости у больных РМЖ с поражением регионарных ЛУ при включении парастернальных ЛУ в объем облучения [27]. С нашей точки зрения представляется целесообразным облучение ЛУ

парастеральной области у больных РМЖ с поражением подмышечных ЛУ и визуализацией лимфооттока от опухоли в парастеральную область.

### Выводы

Таким образом, представленные данные позволяют сделать несколько важных выводов:

1. ОФЭКТ-КТ визуализация СЛУ у больных ранним РМЖ указывает на высокую частоту (17,9%) локализации СЛУ в проекции латеральной группы подмышечных ЛУ, что необходимо учитывать при определении стандартного объема послеоперационной лучевой терапии.

2. У больных ранним РМЖ (стадия T1–2N1) при оконтуривании объема облучения подмышечных ЛУ I уровня задняя граница может быть смещена кпереди (до воображаемой линии, соединяющей переднебоковую поверхность ребер с передним краем широчайшей мышцы спины), что поможет снизить радиационную нагрузку на ипсилатеральное легкое, а также, коронарные сосуды и миокард (при левосторонней локализации РМЖ).

3. Отмечается низкая частота визуализации СЛУ в надключичной области (0–2,3%), что ставит под сомнение целесообразность облучения надключичной области у больных ранним (T1–2N1) РМЖ.

#### *Вклад авторов*

Авторы внесли равнозначный вклад в работу над статьей.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### *Благодарности*

Авторы благодарят компанию MIM Software Inc., Cleveland, OH, США за предоставленную бесплатную лицензию на использование программного обеспечения MIM Maestro 6.9.7 Software для создания 3D-атласа сигнальных лимфатических узлов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al. Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III — radiotherapy of the lymphatic pathways // *Strahlenther Onkol.* 2014;190:342–351. doi:10.1007/s00066-013-0543-7

2. Вершинина Д.А., Семиглазов В.В., Новиков С.Н. Повышение эффективности послеоперационной лучевой терапии раннего рака молочной железы // *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(11):32–41 [Vershina DA, Semiglasov VV, Novikov SN. Improving the effectiveness of postoperative radiation therapy for breast cancer // *Effectivnaya pharmacoterapiya.* 2020;16(11):32–41 (In Russ.)]. doi:10.33978/2307-3586-2020-16-11-32-41
3. Recht A, Comen EA, Fine RE et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update // *J. Clin. Oncol.* 2016;34:4431–4442. doi:10.1200/JCO.2016.69.1188
4. Donker M, van Tienhoven G, Strayer ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial // *Lancet Oncol.* 2014;15:1303–1313. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7
5. Giuliano AE, Ballman KV, 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;318:918–926. doi:10.1001/jama.2017.11470
6. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Oncol.* 2013;14:500–515. doi:10.1016/S1470-2045(13)70076-7
7. McGale P, Taylor C, Correa C et al. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: metaanalysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials // *Lancet.* 2014;383:2127–2162. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8
8. Канаев С.В., Новиков С.Н. Жукова Л.А. и др. Использование данных радионуклидной визуализации индивидуальных путей лимфооттока от новообразований молочной железы для планирования лучевой терапии // *Вопросы онкологии.* 2011;57(5):616–621 [Kanaev SV, Novikov SN, Zhukova LA et al. Nuclear medicine based lymph flow guided radiotherapy of patients with breast cancer // *Voprosy oncologii.* 2011;57(5):616–621 (In Russ.)].
9. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 2016;62(2):272–276 [Krzhivitskiy PI, Kanaev SV, Novikov SN et al. SPECT-CT visualization of sentinel lymph nodes and lymph flow patterns in patients with prostate cancer // *Voprosy oncologii.* 2016;62(2):272–276 (In Russ.)].
10. Канаев С.В., Бисярин М.И., Крживицкий П.И. и др. Предоперационная ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки: предварительный анализ полученных данных // *Вопросы онкологии.* 2019;65(4):524–531 [Kanaev SV, Bisyarin MI, Krzhivitskiy PI et al. Preoperative SPECT-CT visualization of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer: a preliminary analysis of the obtained data // *Voprosy oncologii.* 2019;65(4):524–531 (In Russ.)].
11. de Veij Mestdagh PD, Jonker M.C, Vogel WW et al. SPECT/CT-guided lymph drainage mapping for the plannig of

- unilateral elective nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018;275:2135–2144. doi:10.1007/s00405-018-5050-0
12. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Использование ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2015;61(4):624–628 [Krzhevitskiy PI, Kanaev SV, Novikov SN et al. Use of SPECT-CT to visualize sentinel lymph nodes in breast cancer patients // *Voprosy onkologii.* 2015;61(4):624–628 (In Russ.)].
  13. Novikov SN, Krzhivitskii PI, Radgabova ZA et al. Single photon emission computed tomography-computed tomography visualization of sentinel lymph nodes for lymph flow guided nodal irradiation in oral tongue cancer // *Radiat. Oncol. J.* 2021;39(3):193–201. doi:10.3857/roj.2021.00395
  14. Novikov SN, Krzhivitskii PI, Melnik YS et al. Atlas of sentinel lymph nodes in early breast cancer using single-photon emission computed tomography: implication for lymphatic contouring // *Radiat. Oncol. J.* 2021;39(1):8–14. doi:10.3857/roj.2020.00871
  15. Vermeeren L, van der Ploeg IM, Olmos RA et al. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization // *Surg. Oncol.* 2010;101(2):184–190. doi:10.1002/jso.21439
  16. Borrelli P, Donswijk ML, Stokkel MP et al. Contribution of SPECT/CT for sentinel node localization in patients with ipsilateral breast cancer relapse // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017;44:630–637. doi:10.1007/s00259-016-3545-8
  17. Ahmed M, Rubio IT, Kovacs T et al. Systematic review of axillary reverse mapping in breast cancer // *Br. J. Surg.* 2016;103:170–178. doi:10.1002/bjs.10041
  18. Chang JS, Lee J, Chun M et al. Mapping patterns of locoregional recurrence following contemporary treatment with radiation therapy for breast cancer: A multi-institutional validation study of the ESTRO consensus guideline on clinical target volume // *Radiother. Oncol.* 2018;126:139–147. doi:10.1016/j.radonc.2017.09.031
  19. Borm KJ, Voppichler J, Dusberg M et al. FDG/PET-CT-based lymph node atlas in breast cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019;103:574–582. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.07.2025
  20. 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
  21. DeSelm CJ, Yang TJ, Tisnado J et al. Regional patterns of breast cancer failure after definitive therapy: a large, single-institution analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96:145–152.
  22. Reddy SG, Kiel KD. Supraclavicular Nodal Failure in Patients with One to Three Positive Axillary Lymph Nodes Treated with Breast Conserving Surgery and Breast Irradiation without Supraclavicular Node Radiation // *Breast J.* 2007;13(1):12–18. doi:10.1111/j.1524-4741.2006.00357.x
  23. Muhsen S, Moo TA, Patil S et al. Most Breast Cancer Patients with T1-2 Tumors and One to Three Positive Lymph Nodes Do Not Need Postmastectomy Radiotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* 2018;25:1912–1920. doi:10.1245/s10434-018-6422-9
  24. Канаев С.В., Новиков С.Н. Роль радионуклидной визуализации путей лимфооттока при определении показаний к облучению парастеральных лимфоузлов // *Вопросы онкологии.* 2015;61(5):737–744 [Kanaev SV, Novikov SN. The role of radionuclide visualization of lymphatic outflow tracts in determining indications for irradiation of parasternal lymph nodes // *Voprosy onkologii.* 2015;61(5):737–744 (In Russ.)].
  25. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015;373:317–327. doi:10.1016/S1470-2045(20)30472-1
  26. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. MA.20 Study Investigators: Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015;373:307–316. doi:10.1056/NEJMoa1415340
  27. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2016;34:314–320. doi:10.1200/JCO.2015.63.6456

Поступила в редакцию 08.02.2022 г.

*A.A. Valitova, Y.S. Melnik, S.N. Novikov,  
P.I. Krzhivitskii, P.V. Krivorotko, Z.V. Bryantseva,  
I.A. Akulova, A.V. Chernaya, N.S. Popova,  
V.V. Danilov, S.V. Kanaev*

### **SPECT-CT topography of sentinel lymph nodes for radiotherapy of breast cancer**

N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology, St Petersburg, Russia

**Purpose.** To evaluate SPECT-CT topography of sentinel lymph nodes (SLNs) in patients with breast cancer and determine the role of this information for radiotherapy planning.

SPECT-CT was performed in 268 patients with breast cancer. Date acquisition started 1-1.5 hours after intra- and/or peritumoral injection of 150 MBq of <sup>99m</sup>Tc-radiocolloids. Finally, we compared topography of visualized SLNs with standard clinical volume designed for irradiation of regional lymph nodes.

SPECT-CT visualized 572 SLNs. In most cases (72.4%) SPECT-CT detected 1-2 SLNs, in 27.6% cases SPECT-CT visualized 3 and more LNs with radiocolloid uptake. Despite high variability of SLNs topography, most of them were localized in the axilla region corresponded to axillary level I–II. Surprisingly, 14.9% LNs were detected in the lateral group of axillary LNs, which are usually not covered by standard LNs contours and often spared during LN dissection.

SPECT-CT visualization of SLNs can be important for individual planning of surgical and radiotherapy treatment.

**Key words:** lymph nodes, breast cancer, radiotherapy

### Сведения об авторах

*Валитова Алина Альбертовна*, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, valitva.alina@gmail.com

*Мельник Юлия Сергеевна*, медицинский физик отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, juliemeln@gmail.com

*Новиков Сергей Николаевич*, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

*Крживицкий Павел Иванович*, заведующий отделением радионуклидной диагностики, старший научный сотрудник отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, врач-радиолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krzh@mail.ru

*Криворотко Петр Владимирович*, заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, врач-пластический хирург, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.krivorotko@mail.ru

*Брянцева Жанна Викторовна*, врач-радиотерапевт, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, zhanna-dr@mail.ru

*Акулова Ирина Александровна*, врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, akulova\_irina91@mail.ru

*Черная Антонина Викторовна*, врач-рентгенолог, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.chernaya@mail.ru

*Попова Надежда Сергеевна*, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, yfl.if@mail.ru

*Данилов Всеволод Вячеславович*, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, sevadani50@gmail.com

*Канаев Сергей Васильевич*, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kanaev37@mail.ru

*Valitova Alina*, Radiologist of Nuclear Medicine Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, valitva.alina@gmail.com

*Melnik Julia*, Medical Physicist of Radiotherapy Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, juliemeln@gmail.com

*Novikov Sergey*, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of Radiotherapy Department, Head of Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, krokon@mail.ru

*Krzhivitskii Pavel*, Head of Nuclear Medicine Department, Leading Researcher of Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, krzh@mail.ru

*Krivorotko Peter*, Head of the Surgical Department of Breast Tumors, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, Leading Researcher, Oncologist, Plastic Surgeon, of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, dr.krivorotko@mail.ru

*Bryantseva Zhanna*, PhD, Radiotherapist of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, zhanna-dr@mail.ru

*Akulova Irina*, Radiotherapist of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, akulova\_irina91@mail.ru

*Chernaya Antonina*, PhD, Leading Researcher, Radiologist of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, dr.chernaya@mail.ru

*Popova Nadezhda*, Radiologist of Nuclear Medicine Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, yfl.if@mail.ru

*Danilov Vsevolod*, Radiologist of Nuclear Medicine Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, sevadani50@gmail.com

*Kanaev Sergey*, Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Saint-Petersburg, 197758, Russia, kanaev37@mail.ru

*А.С. Емельянов, П.В. Криворотько, Е.К. Жильцова, А.В. Комяхов,  
Е.А. Бусько, П.И. Крживицкий, А.С. Артемьева, А.В. Черная, С.Н. Новиков,  
Л.П. Гиголаева, Т.Т. Табагуа, К.С. Николаев, Р.С. Песоцкий, В.В. Мортада,  
Н.С. Амиров, В.С. Чаннов, С.С. Ерещенко, Р.В. Донских, К.Ю. Зернов,  
В.Ф. Семиглазов*

## **Хирургическое стадирование рака молочной железы с оценкой состояния аксиллярной области у пациенток категории cN+ перешедших в категорию усN0 после неoadьювантной терапии**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Введение.** Полная аксиллярная лимфодиссекция при раке молочной железы является избыточным методом хирургического лечения и стадирования для оценки состояния подмышечной области у большинства пациенток, получающих неoadьювантную терапию при наличии позитивных лимфоузлов до начала лечения.

**Цель исследования.** Усовершенствование методики стадирования рака молочной железы с оценкой состояния подмышечной области с помощью таргетной аксиллярной диссекции с использованием микроисточника радиоизотопа I-125 дополнительно к биопсии сигнальных лимфоузлов после проведения неoadьювантной системной терапии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 212 больных раком молочной железы (сT1–3N1M0), получавших лечение в отделении опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова за период 2019–2021 г. У всех пациенток, включенных в исследование, исходный статус аксиллярных лимфатических узлов квалифицировался как cN1. Всем больным проводилась неoadьювантная системная терапия и последующая биопсия сигнальных лимфатических узлов. У пациенток с доказанными патоморфологически еще при первичном диагнозе метастатическими лимфатическими узлами (cN1) выполнялась их маркировка до начала НХТ и таргетная аксиллярная лимфодиссекция после завершения неoadьювантной системной терапии. У этих же пациенток, после выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной аксиллярной лимфодиссекции выполнялась полная (стандартная) аксиллярная лимфодиссекция с целью определения частоты ложноотрицательных результатов биопсии и онкологической безопасности изучаемой процедуры.

**Результаты.** Частота идентификации только одного сигнального лимфатического узла составила 21% (40 из 193 пациентов), двух сигнальных лимфатических узлов — 30% (58 из 193 пациентов), более 3 — 49% (95 из 193 пациентов). При обнаружении только 1 сигнального лимфатического узла частота ложноотрицательных данных биопсии сигнальных лимфатических узлов составила 20,0% (4 из 20) (95% ДИ, от 5,7 до 43,7). При обнаружении двух сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных ответов составила 20,0% (6 из 30) (95% ДИ, от 7,7 до 38,6). При обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений составила 4,7% (2 из 43) (95% ДИ, от 0,0 до 15,8). Среди 45 пациенток, которым до начала лечения был установлен микроисточник с радиоизотопом йода-125 частота идентификации маркированного узла составила 100%. У 19 пациенток в лимфатических узлах были обнаружены опухолевые клетки. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с биопсией сигнальных лимфатических узлов составила 5,3% (1 из 19) (95% ДИ, от 0,0 до 26,0).

**Заключение.** Таргетная аксиллярная диссекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов, при условии удаления 3 СЛУ, являются надежными методами идентификации пациенток, у которых системная терапия гарантированно привела к достижению полного регресса регионарных лимфатических узлов (ypN0), тем самым избавляя больных от необходимости в выполнении калечащей полной аксиллярной лимфодиссекции.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadьювантная химиотерапия, таргетная аксиллярная диссекция, радиоизотоп I-125, БСЛУ, биопсия сигнальных лимфатических узлов

## Введение

Неoadьювантная системная терапия приобрела большое терапевтическое и прогностическое значение за последние десять лет, а показания для ее проведения расширились и стали включать пациентов с операбельными формами рака молочной железы. По завершении неoadьювантной терапии полная аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) остается стандартом хирургического вмешательства у пациентов категории cN+ до начала лечения во многих центрах по всему миру. Исследования показали, что до 40% пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами достигают полного патоморфологического регресса лимфоузлов в подмышечной области после неoadьювантной терапии [1,2].

У пациентов с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы, например, с HER2-позитивным раком молочной железы (PMЖ), частота полного патоморфологического регресса измененных аксиллярных лимфатических узлов достигает 74% [3]. Полная аксиллярная лимфодиссекция является избыточным методом хирургического лечения и стадирования при оценке состояния подмышечной области для большего числа пациентов, получающих неoadьювантную терапию при наличии позитивных лимфоузлов до начала лечения.

У пациентов категории cN0 до начала неoadьювантной терапии биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) является таким же стандартом хирургического стадирования аксиллярной области, как и при первичном хирургическом вмешательстве.

Возможность выполнения БСЛУ после неoadьювантной терапии у пациентов категории cN+ перешедших в категорию ycN0 рассматривалась в проспективных исследованиях ACOSOG Z1071, SENTINA и SN-FNAC. Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ в данных испытаниях достигала 12,6, 14,2 и 13,3%, а частота идентификации сигнальных лимфатических узлов — 93, 80 и 87,6% соответственно. Стабильно высокая частота ложноотрицательных заключений выше 10%, продемонстрированная в этих исследованиях, затрудняет безопасное выполнение БСЛУ у всех пациентов категории cN+, перешедших в категорию ycN0. Но, подгрупповой анализ данных исследований, продемонстрировал, что частота ложноотрицательных заключений значительно снижается при использовании методики двойной маркировки сигнальных лимфатических узлов (радиоизотоп в сочетании с красителем), при обнаружении трех или более сигнальных лимфатических узлов, а также при маркировке изначально метастатического лимфатического узла, верифицированного

до начала лечения, и его последующее удаление во время хирургического этапа лечения [5, 8]. Маркировка метастатических лимфатических узлов до начала неoadьювантной терапии вошла в международные стандарты лечения PMЖ [9].

Таргетная аксиллярная диссекция (ТАД) — это методика, при которой до начала неoadьювантной терапии с помощью клипсы, красителя или радиоактивного вещества, маркируется верифицированный метастатический лимфатический узел [10–12]. В ходе хирургического вмешательства после неoadьювантной терапии выполняется стандартная процедура БСЛУ и прицельное удаление маркированного лимфатического узла. Для оптимизации поиска маркированного лимфатического узла можно провести его пред- или интраоперационную локализацию, но самым удобным в практическом отношении представляется метод ТАД с использованием микроисточника радиоизотопа I-125, позволяющий обнаружить маркированный лимфоузел с помощью гамма-датчика.

Данная методика обладает меньшей травматичностью по сравнению с полной аксиллярной диссекцией, и значительно реже приводит к развитию лимфедемы [13].

Целью исследования, проведенного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, является усовершенствование методики стадирования PMЖ с оценкой состояния подмышечной области с помощью таргетной аксиллярной диссекции с использованием микроисточника радиоизотопа I-125 дополнительно к БСЛУ после проведения неoadьювантной системной терапии. Исследование ТАД является первым в Российской Федерации.

## Материала и методы

В исследование были включены 212 больных PMЖ (cT1–3N1M0), получавших лечение в отделении опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2019–2021 г. У всех пациентов, включенных в исследование, исходный статус аксиллярных лимфатических узлов квалифицировался как cN1, подтвержденный цитологической или гистологической биопсией. Пациенты с отдаленными метастазами PMЖ, предшествующим хирургическим вмешательством на молочной железе или подмышечной области, стадии cT4 — не включались в исследование. Всем пациентам проводилась неoadьювантная терапия согласно Российским и международным стандартам, в соответствии с биологическим подтипом опухоли. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ.

С целью маркировки пораженного лимфатического узла и планируемой таргетной аксиллярной диссекции (ТАД) у 45 из 212 (21,2%) пациентов до начала неoadьювантной химиотерапии выполнялась установка радиоизотопной метки в верифицированный тонкоигльной (пункционной) биопсией метастатический лимфоузел под контролем УЗИ. В качестве метки использовался микроисточник с радио-

изотопом йода 125, применяемый также для брахитерапии рака предстательной железы (НИИ РОСАТОМ, Российская Федерация).

Всем пациентам выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ). У больных с доказанными патоморфологически еще при первичном диагнозе метастатическими лимфатическими узлами (cN1) выполнялась маркировка лимфоузлов до начала НХТ и таргетная аксиллярная лимфодиссекция после завершения неoadъювантной системной терапии. У этих же пациентов, после выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной аксиллярной лимфодиссекции выполнялась полная (стандартная) аксиллярная лимфодиссекция с целью определения частоты ложноотрицательных заключений биопсии и онкологической безопасности изучаемой процедуры.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов выполнялась радиоизотопным методом с меченым технецием 99m коллоидным радиофармпрепаратом (РФП) с идентификацией «меченных» лимфоузлов гамма-датчиком Gamma Finder® II.

Таргетная аксиллярная лимфодиссекция выполнялась в комбинации с биопсией сигнальных лимфатических узлов также при помощи гамма-датчика Gamma Finder® II.

Дизайн исследования, схема маркировки пораженного лимфатического узла микроисточником с радиоизотопом I-125 и выполнение таргетной аксиллярной лимфодиссекции представлены на рис. 1-5.

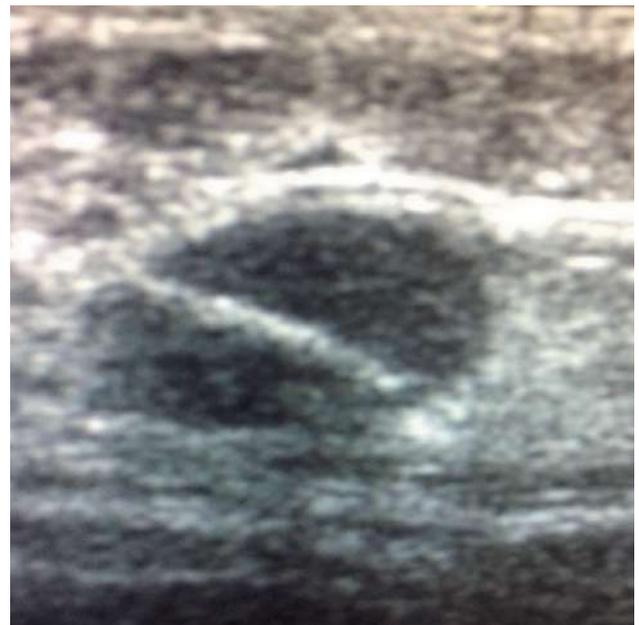
### Результаты исследования

**Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) после неoadъювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения**

Частота снижения стадии заболевания с cN1 до ypN0 на фоне НХТ составила 51,4% (109 из



Рис. 1. Установка микроисточника с I-125 в пораженный лимфатический узел



ис. 2. Микроисточник с I-125 в лимфатическом узле Р



Рис. 3. Поиск и удаление маркированного лимфатического узла после проведения неoadъювантной химиотерапии с помощью гамма датчика



Рис. 4. Лимфатический узел с микроисточником удален в составе сигнальных Л/У в ходе выполнения хирургического этапа

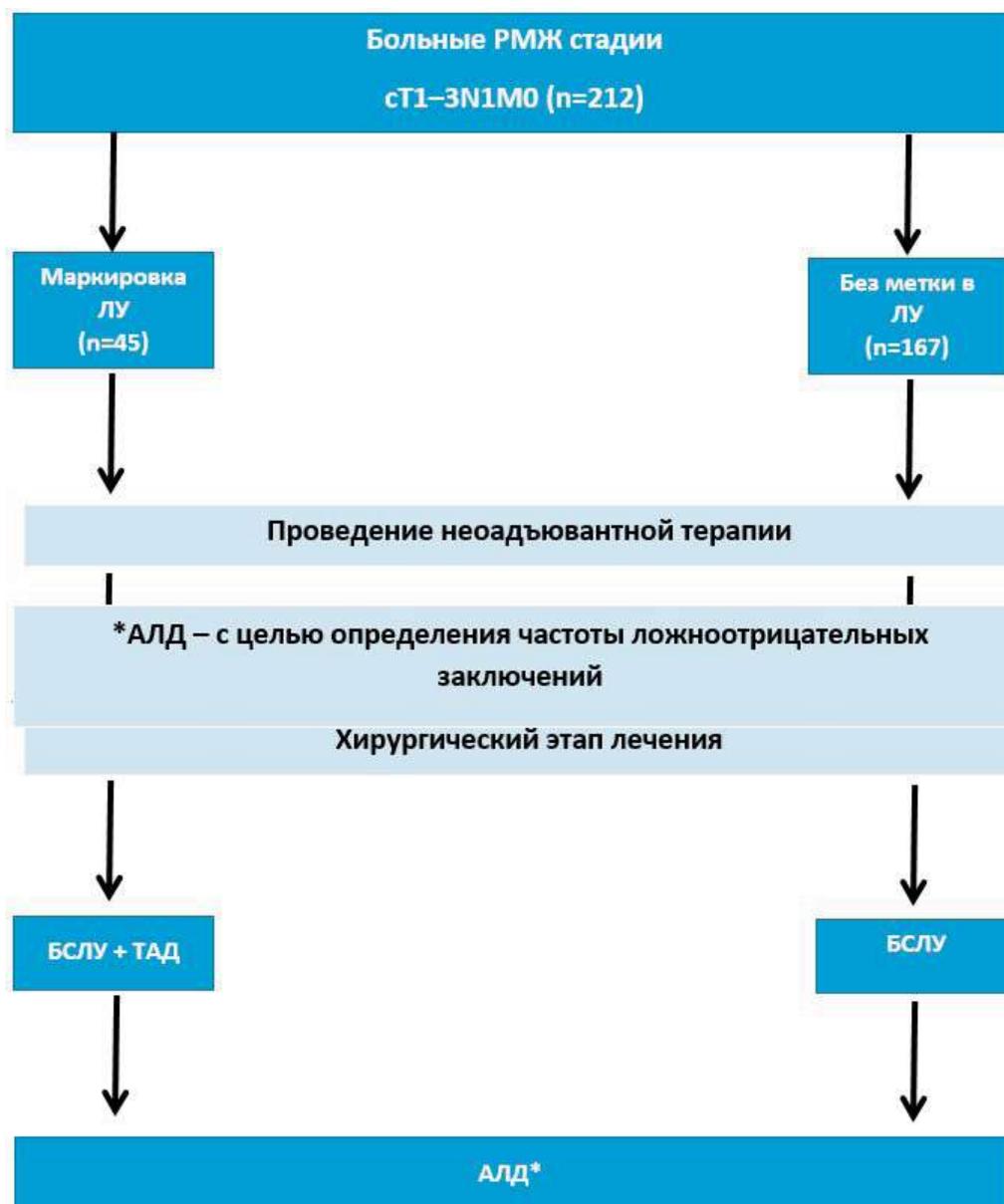


Рис. 5. Дизайн исследования

212 пациентов). Наибольшая вероятность достижения урN0 наблюдалась при HER2-позитивном и трижды-негативном раке молочной железы: 62,5% и 57,65 соответственно ( $p=0,018$ ) (используемые методы: Критерий Хи-квадрат Пирсона для многопольных таблиц) (рис. 6).

Также был проведен анализ частоты обнаружения метастазов в лимфатических узлах в зависимости от ответа первичного очага в молочной железе на неоадьювантную химиотерапию.

Частота достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (урN0) была максимальной в группе пациентов достигших полного регресса (урT0) первичного очага в молочной железе и достигла 82,67% ( $p<0,001$ ) (используемые методы: Точный критерий Фишера для многопольных таблиц) (рис. 7).

**Биопсия сигнальных лимфатических узлов и таргетная аксиллярная лимфодиссекция после НХТ у пациентов с исходной категорией cN1 до начала неоадьювантного системного лечения**

Частота идентификации сигнальных лимфатических узлов и частота ложноотрицательных заключений рассчитывалась с пределами достоверности по методу Клоппера—Пирсона для биномиальной пропорции.

Среди всех 212 пациентов сигнальный лимфатический узел был обнаружен у 193, частота идентификации сигнального лимфатического узла достигала 91% (95% ДИ, от 86 до 94).

Частота ложноотрицательных заключений рассчитывалась как количество отрицательных результатов БСЛУ (отсутствие метастазов в сигнальных лимфатических узлах), деленное

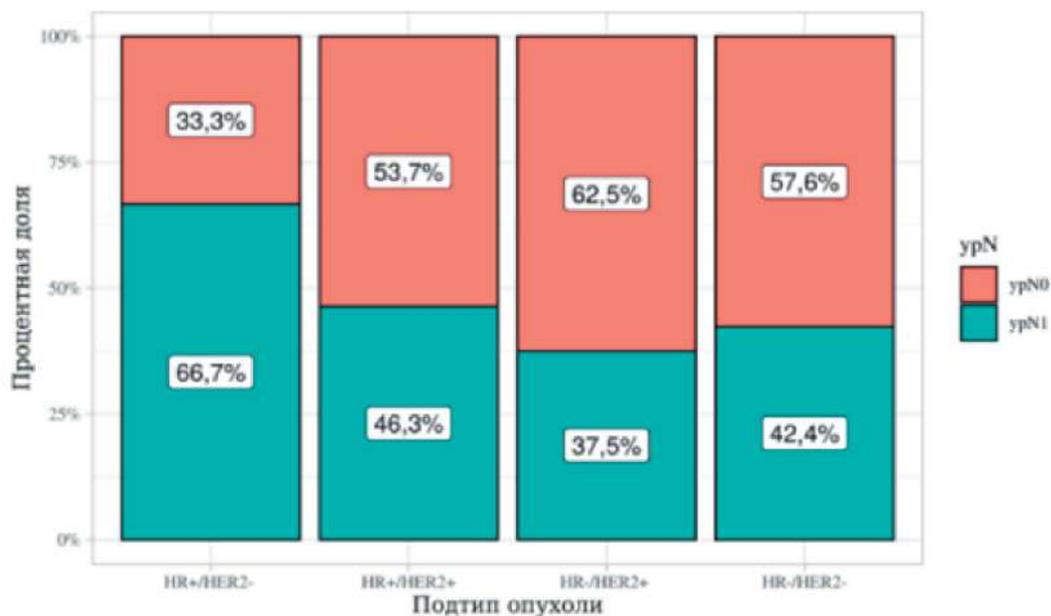


Рис. 6. Влияние биологического подтипа опухоли на частоту достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) после неoadъювантной химиотерапии и таргетной терапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

**Выраженность корреляции между резидуальной опухолью в молочной железе и резидуальными лимфатическими узлами (ypN1) после завершения неoadъювантной химиотерапии у пациентов категории cN1 до начала лечения**

Показатель	Категории исхода	ypN		p
		ypN0	ypN1	
ypT, абс. (%)	ypT0	62 (82,67)	13 (17,33)	<0,001*
	ypT1	27 (34,18)	52 (65,82)	$P_{ypT0-ypT1} < 0,001^*$
	ypT2	13 (30,23)	30 (69,77)	$P_{ypT-ypT2} < 0,001^*$
	ypT3	–	3 (100)	$P_{ypT0-ypT3} = 0,048^*$
	ypTis	7 (58,33)	5 (41,67)	

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

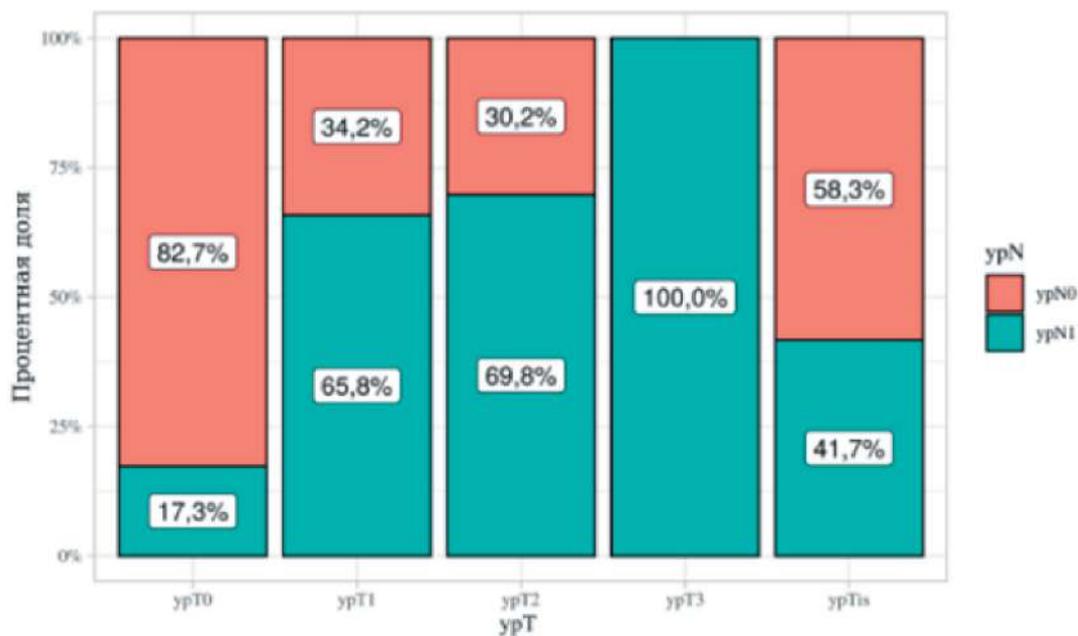


Рис. 7. Влияние степени регресса первичного очага в молочной железе на частоту достижения полного регресса метастазов в регионарных лимфатических узлах (ypN0) после неoadъювантной химиотерапии и таргетной терапии у пациентов категории cN1 до начала лечения

на общее количество пациентов с метастазами в лимфатических узлах, обнаруженными в ходе аксиллярной лимфодиссекции.

Среди 193 пациентов у которых сигнальный лимфатический узел был идентифицирован, метастазы в лимфатических узлах были найдены в ходе аксиллярной лимфодиссекции в 93 случаях (48%).

Частота ложноотрицательных заключений для всех случаев БСЛУ составила 12,9% (12 из 93) (95% ДИ, от 6,8 до 21,4). Соответственно частота истинно положительных заключений БСЛУ составила 87,1% (95% ДИ, от 78,5 до 93,1).

Была установлена статистически значимая зависимость ложноотрицательных результатов БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов ( $p=0,015$ ) (используемые методы: U-критерий Манна—Уитни).

При оценке вероятности выявления ложноотрицательных заключений БСЛУ от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 8).

Площадь под ROC-кривой составила  $0,718 \pm 0,062$  с 95% ДИ: 0,597 — 0,84. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение числа удаленных сигнальных лимфатических узлов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3. При количестве удаленных сигнальных лимфатических узлов ниже данной величины или равному ей, прогнозировался ложноотрицательный результат.

Частота идентификации только одного сигнального лимфатического узла составила 21%

(40 из 193 пациентов), двух сигнальных лимфатических узлов — 30% (58 из 193 пациентов), более 3 — 49% (95 из 193 пациентов). При обнаружении только 1 сигнального лимфатического узла частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (4 из 20) (95% ДИ, от 5,7 до 43,7). При обнаружении двух сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (6 из 30) (95% ДИ, от 7,7 до 38,6). При обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 4,7% (2 из 43) (95% ДИ, от 0,0 до 15,8).

Среди 45 пациентов, которым до начала лечения был установлен микроисточник с радиоизотопом йода-125, частота идентификации маркированного узла составила 100%. У 19 пациентов в лимфатических узлах были обнаружены опухолевые клетки. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с БСЛУ составила 5,3% (1 из 19) (95% ДИ, от 0,0 до 26,0).

Методика, предложенная для стадирования аксиллярной области после неoadьювантной терапии, позволяет снизить частоту полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 до начала лечения в два раза — со 100% до 48% (93 пациента у pN1 из 193 пациентов cN1), и повысить частоту только БСЛУ с 0% до 52% (100 пациентов у pN0 из 193 пациентов cN1).

### Обсуждение

Исследование, проведенное в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, показало, что частота ложноотрицательных заключений БСЛУ у

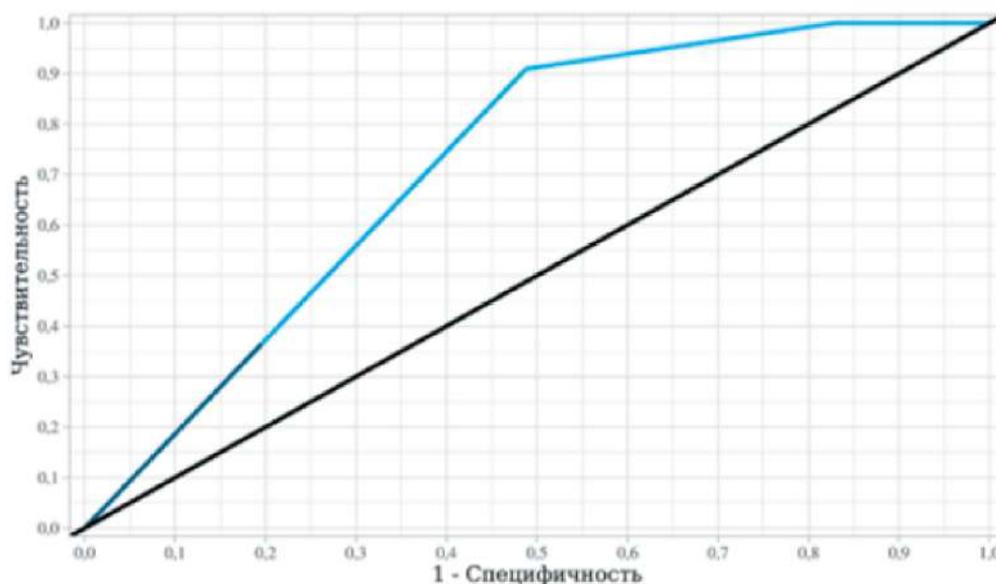


Рис. 8. Вероятность выявления ложноотрицательных заключений БСЛУ в зависимости от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов

пациентов категории cN+ перешедших в категорию ucN0 после неоадьювантной терапии составляет 12,9%, но значительно снижается при обнаружении 3 и более СЛУ до 4,7%. Среди всех пациентов, которым выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов, только у половины (49%) идентифицируется 3 и более СЛУ.

При сочетании БСЛУ с таргетной аксиллярной диссекцией частота ложноотрицательных заключений снижается до 5,3% и не зависит от числа идентифицированных лимфатических узлов. В нашем исследовании частота достижения полного патоморфологического регресса в аксиллярных лимфатических узлах после неоадьювантной терапии (ypN0) менялась от 33% до 62%, что близко к данным других исследований [1–5]. Несмотря на это, до недавнего времени, полная аксиллярная диссекция была единственным методом хирургического стадирования РМЖ при оценке состояния аксиллярной области у пациенток, подвергшихся неоадьювантной системной терапии.

В первоначальных мета-анализах, посвященных точности выполнения БСЛУ после НХТ, сообщалось, что частота ложноотрицательных заключений колеблется от 5 до 20%. Тем не менее, все проводимые исследования были в основном ретроспективными, выполненными лишь одним учреждением, без стандартизации хирургических методик, которые, следовательно, трудно поддаются интерпретации [16–20]. Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ в исследовании ACOSOG Z1071 составила 12,6% у пациентов категории с cN1 при удалении менее 2 СЛУ. Важный урок, извлеченный из этого исследования, заключался в том, что хирургическая техника напрямую влияет на точность БСЛУ. Использование методики двойной маркировки и поиск большего количества СЛУ снижают частоту ложноотрицательных заключений. Важность хирургической техники для точности БСЛУ также была отражена в европейском исследовании SENTINA, которая подтвердила эти выводы [8]. Данные, полученные в нашем исследовании, также показали важность идентификации большего числа СЛУ при отсутствии их маркировки до начала лечения. Именно маркировка верифицированного лимфатического узла до начала лечения позволяет достичь оптимальной частоты ложноотрицательных результатов БСЛУ вне зависимости от количества удаленных аксиллярных лимфатических узлов.

Данные, представленные в исследовании ACOSOG Z1071, также показали, что удаление маркированного до начала лечения лимфатического узла позволяет снизить частоту ложноотрицательных заключений БСЛУ. В этом исследовании

170 пациентам в верифицированный лимфатический узел до начала лечения устанавливалась клипса. Среди 107 пациентов, у которых маркированный лимфатический узел был обнаружен в ходе БСЛУ, частота ложноотрицательных заключений составила 6,8% [11]. Эти данные согласуются с нашим выводом о том, что маркировка верифицированного метастатического узла является необходимым элементом последующей точной оценки состояния аксиллярной области. Этот подход также отражен в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN), предлагающих рассмотреть возможность размещения маркера в верифицированном метастатическом лимфатическом узле до начала лечения, чтобы гарантировать его удаление во время хирургического вмешательства [15]. Основная проблема с которой сталкиваются хирурги — это поиск нужного лимфатического узла с маркером, так как во время операции *add visum* — все лимфатические узлы выглядят одинаково.

Метод локализации лимфатических узлов при помощи радиоизотопных источников был предложен в Нидерландах (Netherlands Cancer Institute) [21, 22]. Процедура MARI (marking the axillary lymph node with radioactive seed — маркировка подмышечных лимфатических узлов радиоактивными зернами) включает размещение микроисточников йода-125 до начала неоадьювантной терапии. В ходе данного исследования у первых 100 пациентов маркированный узел был успешно идентифицирован в 97% случаев с частотой ложноотрицательных заключений — 7%. Стандартная процедура БСЛУ в данном исследовании не использовалась, но, по нашему мнению, данный метод необходим для точной оценки статуса подмышечных лимфатических узлов.

### Заключение

Стадирование аксиллярных (подмышечных) лимфатических узлов с помощью биопсии «сигнальных» лимфоузлов (БСЛУ) при ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ) применяется свыше 20 лет. Даже в случае выявления при БСЛУ двух метастатических лимфоузлов (pN+), безрецидивная выживаемость и отдаленные результаты лечения не отличаются от полной аксиллярной лимфодиссекции, если БСЛУ дополнялась лучевой терапией [25]. Представленное в статье исследование касается информативности и онкологической безопасности комбинирования БСЛУ и таргетной аксиллярной лимфодиссекции у больных РМЖ стадии cN1, перешедших в категорию ypN0 после неоадьювантной системной терапии. На основа-

нии данных, полученных в ходе исследования, мы выполняем БСЛУ не только при первичной хирургии при cN0, но и после неoadъювантной системной терапии. Мы поддерживаем мнение о том, что неоправданное удаление здоровых лимфатических узлов т.е. полная аксиллярная диссекция, в том числе после неoadъювантной терапии, является хирургической неудачей и увеличивает риск функциональных нарушений, отека и болезненности верхней конечности. При принятии решения о том, какие пациенты подходят для деэскалации хирургического этапа лечения, врачи должны учитывать и другие факторы риска местного рецидива, включая биологический подтип опухоли, возраст пациента и стадию заболевания. Кроме того, в процесс принятия решения должны быть включены врачи-радиологи и химиотерапевты, врачи-диагносты, поскольку ограничение хирургического вмешательства может повлиять на другие методы лечения.

Таргетная аксиллярная диссекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов, при условии удаления 3 СЛУ, являются надежными методами идентификации пациентов, у которых системная терапия гарантированно привела к достижению полного регресса регионарных лимфатических узлов (ypN0), тем самым избавляя больных от необходимости в выполнении калечащей полной аксиллярной лимфодиссекции.

*Вклад авторов:*

Емельянов А.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Крживицкий П.И., Артемьева А.С., Черная А.В., Новиков С.Н., Гиголаева Л.П., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Песоцкий Р.С., Моргада В.В., Амиров Н.С., Чаннов В.С., Ерещенко С.С., Донских Р.В., Зернов К.Ю., Семглазов В.Ф. — получение данных для анализа, анализ полученных данных.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

*Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Благодарности*

Коллектив авторов выражает благодарность за помощь при проведении исследования Горелову Виктору Павловичу, главному врачу ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *Ann Surg.* 1999;230:72–78.
2. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // *J Clin Oncol.* 2005;23:3676–3685.
3. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer // *Cancer.* 2010;116:2884–2889.
4. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology: Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial // *JAMA.* 2013;310:1455–1461.
5. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2005;23:9304–9311.
6. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD et al. American College of Surgeons Oncology Group: Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011 // *J Clin Oncol.* 2007;25:3657–3663.
7. Kakuda JT, Stuntz M, Trivedi V et al. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment // *Am Surg.* 1999;65:995–998.
8. 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;14:609–618.
9. Boileau JF, 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;33:258–264.
10. Mittendorf EA, Caudle AS, Yang W et al. Implementation of the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 trial data in clinical practice: Is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy? // *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2468–2473.
11. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance) // *Ann Surg* [epub ahead of print on November 26, 2015].
12. Caudle A, Yang W, Mittendorf E et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: A prospective feasibility trial // *JAMA Surg.* 2015;150: 137–143.

13. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma // *Cancer*. 2002;95:982–988.
14. Alternate approaches for clinical stage II or III estrogen receptor positive breast cancer neoadjuvant treatment (ALTERNATE) in post-menopausal women: A phase III study. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953588>
15. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
16. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer // *Ann Surg Oncol*. 2012;19:3177–3184.
17. Classe JM, Bordes V, Campion L et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study // *J Clin Oncol*. 2009;27:726–732.
18. Newman EA, Sabel MS, Nees AV et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation // *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2946–2952.
19. Balch GC, Mithani SK, Richards KR et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer // *Ann Surg Oncol*. 2003;10:616–621.
20. Mamounas EP, Brown A, Anderson S et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J Clin Oncol*. 2005;23:2694–2702.
21. Donker M, Straver ME, 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;261:378–382.
22. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Br J Surg*. 2010;97:1226–1231.
23. Choy N, Lipson J, Porter C et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients // *Ann Surg Oncol*. 2015; 22:377–382.
24. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA 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: 558–566.
25. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетцель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб, 2006 [Semiglazov V, Semiglazov V, Kletcel A. Neinvazivnie i invazivnie opyholi molochnoy zhelezy. SPb, 2006 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 01.02.2022 г.

*A.S. Emelyanov, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova, A.V. Komyakhov, E.A. Busko, P.I. Krzhivitsky, A.S. Artemyeva, A.V. Chernaya, S.N. Novikov, L.P. Gigolaeva, T.T. Tabagua, K.S. Nikolaev, R.S. Pesotsky, V.V. Mortada, N.S. Amirov, V.S. Channov, S.S. Yerechshenko, R.V. Donskih, K.Y. Zernov, V.F. Semiglazov*

### **Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0**

NMRC of oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St Petersburg, Russia

Relevance. Axillary lymph node dissection is a redundant method of surgical treatment and axillary staging for a large number of patients receiving neoadjuvant therapy with positive lymph nodes before NCT.

Purpose of research. Improving the technique of axillary lymph node staging after neoadjuvant systemic therapy using targeted axillary dissection with I-125 microseed in addition to SLNB.

Materials and methods. The study included 212 patients with breast cancer (cT1–3N1M0) who received treatment at the breast tumors department of the N.N. Petrov NMRC of Oncology from 2019 to 2021. All patients included in the study had the cN1 initial status of the axillary lymph nodes. All patients underwent neoadjuvant systemic therapy and subsequent sentinel lymph node biopsy (SLNB). In patients with pathomorphologically proven metastatic lymph nodes (cN1) even at the initial diagnosis, lymph node marking was performed before the start of NCT and targeted axillary lymph node dissection after the completion of neoadjuvant systemic therapy. In the same patients, after SLNB and targeted axillary lymph node dissection, a complete (standard) axillary lymph node dissection was performed to determine the false-negative rate and the oncological safety of the procedure.

Results. The identification rate of only one sentinel lymph node was 21% (40 out of 193 patients), two sentinel lymph nodes — 30% (58 out of 193 patients), more than 3 — 49% (95 out of 193 patients). When only 1 sentinel lymph node was found, the false-negative rate of SLNB was 20.0% (4 of 20) (95% CI, 5.7 to 43.7). When two sentinel lymph nodes were found, the false-negative rate of SLNB was 20.0% (6 of 30) (95% CI, 7.7 to 38.6). When three sentinel lymph nodes were found, the false negative rate of SLNB was 4.7% (2 of 43) (95% CI, 0.0 to 15.8). Among 45 patients who had a microseed with the iodine-125 radioisotope installed before the start of treatment, the frequency of identifying a marked node was 100%. In 19 patients, tumor cells were found in the lymph nodes. The false-negative rate of targeted axillary dissection in combination with SLNB was 5.3% (1 of 19) (95% CI, 0.0 to 26.0).

Conclusion. Targeted axillary dissection and sentinel lymph nodes biopsy, provided that 3 SLNs are removed, are reliable methods for identifying patients in whom systemic therapy is guaranteed to achieve complete response of regional lymph nodes (ypN0), thereby relieving patients of the need to perform a crippling complete axillary lymph node dissection.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, targeted axillary dissection, radioisotope I-125, SLNB, sentinel lymph node biopsy

### Сведения об авторах

*Емельянов Александр Сергеевич*, врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ae28111992@yandex.ru

*Криворотко Петр Владимирович*, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.krivorotko@mail.ru

*Жильцова Елена Константиновна*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ziltsova@yandex.ru

*Комяхов Александр Валерьевич*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, komyahov@yandex.ru

*Бусько Екатерина Александровна*, канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Katrn@mail.ru

*Крживицкий Павел Иванович*, канд. мед. наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики, старший научный сотрудник отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krzh@mail.ru

*Артёмьева Анна Сергеевна*, канд. мед. наук, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующий патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, oipochoya@gmail.com

*Чёрная Антонина Викторовна*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научного отделения интервенционной и диагностической радиологии, врач-рентгенолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.chernaia@mail.ru

*Новиков Сергей Николаевич*, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

*Гиголаева Лариса Павловна*, канд. мед. наук врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, gigosha532@gmail.com

*Табагуа Тенгиз Тенгизович*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tedo8308@mail.ru

*Николаев Кирилл Станиславович*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kirill.nikolaev87@gmail.com

*Песоцкий Роман Сергеевич*, сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, shipmeback@gmail.com

*Мортада Виктория Владимировна*, аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, vika-gukova@mail.ru

*Амиров Николай Сергеевич*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, amirovn17@gmail.com

*Чаннов Валентин Сергеевич*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, thisisvalya@yandex.ru

*Ерещенко Сергей Сергеевич*, сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.ereschenko@gmail.com

*Донских Роман Владимирович*, заместитель главного врача ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, rdonskih@rambler.ru

*Зернов Константин Юрьевич*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, konstantin\_zernov@hotmail.com

*Семиглазов Владимир Федорович*, д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, профессор, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ssemiglazov@mail.ru

*Emelyanov Alexander*, oncologist, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, ae28111992@yandex.ru

*Krivorotko Petr*, doct. med. sci. leading researcher, leader of breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, Professor of oncology department North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation, dr.krivorotko@mail.ru

*Zhiltsova Elena*, cand. med. sci., researcher, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, ziltsova@yandex.ru

*Komyakhov Alexander*, cand. med. sci., researcher, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, komyahov@yandex.ru

*Busko Ekaterina*, cand. med. sci., diagnostic department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, Katrn@mail.ru

*Krzhivitsky Pavel*, cand. med. sci., head of radionuclide diagnostics and nuclear medicine department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, krzh@mail.ru

*Artemyeva Anna*, cand. med. sci., head of the scientific laboratory of tumor morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, oinochoya@gmail.com

*Chernaya Antonina*, cand. med. sci., diagnostic department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, dr.chernaya@mail.ru

*Novikov Sergey*, doct., med., sci., prof., head of radiotherapy department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, krokon@mail.ru

*Gigolaeva Larisa*, cand., med., sci., oncologist, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, gigosha532@gmail.com

*Tabagua Tengiz*, cand., med., sci., leader of breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, tedo8308@mail.ru

*Nikolaev Kirill*, cand. med. sci., researcher, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, kirill.nikolaev87@gmail.com

*Pesotsky Roman*, oncologist, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, shipmeback@gmail.com

*Mortada Viktoria*, research fellow, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, vika-gukova@mail.ru

*Amirov Nikolay*, oncology resident, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, amirovn17@gmail.com

*Channov Valentin*, oncology resident, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, thisisvalya@yandex.ru

*Yerechshenko Sergey*, oncologist, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, dr.ereschenko@gmail.com

*Donskih Roman*, deputy chief medical officer, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, rdonskih@rambler.ru

*Zernov Konstantin*, cand. med. sci., researcher, breast tumors department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, konstantin\_zernov@hotmail.com

*Semiglazov Vladimir*, doct. med. sci., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor, chief researcher, leader of science department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, ssemiglazov@mail.ru

Э.Э. Топузов<sup>1,2</sup>, Р.В. Орлова<sup>1,3</sup>, Э.А. Ариба<sup>1,2</sup>, В.А. Скворцов<sup>1</sup>

## Влияет ли суммарный размер опухоли при мультифокальном/ мультицентричном раке молочной железы на выживаемость?

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет»

**Введение.** Частота встречаемости мультифокального/мультицентрического рака молочной железы составляет от 6 до 60%. Согласно исследованию, у 170 пациентов с данным заболеванием была доказана прогностическая значимость определения Т-стадии с помощью суммы самых длинных диаметров опухолей.

Целью проведенного данного ретроспективно-проспективного исследования является определение прогностической ценности Т-стадии согласно сумме диаметров опухолей и размеру самой большой опухоли у пациентов с мультифокальным и мультицентрическим раком молочной железы.

**Материалы и методы.** Было проанализировано 383 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с мультифокальным и мультицентрическим раком молочной железы в возрасте от 28 до 84 лет ( $55,0 \pm 11,3$  лет) за период с 2001 по 2016 г. Т-стадия была определена согласно размеру самого большого поражения ( $T_{max}$ ) и сумме самых длинных диаметров остальных поражений молочной железы ( $T_{sum}$ ).

**Результаты:** мультифокальные и мультицентрические опухоли были обнаружены у 170 из 383 пациентов (44,4%) с диагностированным раком молочной железы. Опираясь на сведения, в доступной литературе, о прогностической роли показателей опухолевого процесса  $T_{sum}$  и  $T_{max}$ , специфичных для мультифокального и мультицентрического рака молочной железы, был проведен анализ взаимосвязи данных показателей со временем до наступления исхода в когорте пациентов, у которых наблюдалось отдаленное метастазирование или смерть. При определении стадии заболевания согласно  $T_{sum}$  у 41 (24%) больных стадия увеличилась с I до II, у 21 (15%) — со II до III и у 4 (2,35%) — с I до III стадии.

**Заключение:** при определении стадии заболевания согласно  $T_{sum}$  у 41 больного (24%) стадия увеличилась с I до II и у 21 больных

(15%) со II до III, у 4 больных с I до III (2,35%). С помощью нескольких статистических методов для оценки дискриминационной способности мы не обнаружили значимого превосходства  $T_{sum}$  над  $T_{max}$  с точки зрения общей выживаемости.

**Ключевые слова:** мультицентричность, мультифокальность, стадирование, Т-классификация, унифокальный

### Введение

Мультифокальность (МФ) и мультицентричность (МЦ) при раке молочной железы (РМЖ), характеризуются наличием более 1 очага поражения в одной молочной железе: в пределах одного квадранта (МФ) или разных квадрантов (МЦ). Некоторые исследователи включали карциному *in situ* в определение МФ или использовали термин «мультицентричность» [4]. Например, А. Катц и соавт. [5] определили «мультицентричность», как наличие двух и более участков карциномы, расположенных на расстоянии 4 см и более в разных квадрантах молочной железы, в то время как «мультифокальность» — это два и более узла, отдаленных друг от друга, в пределах одного квадранта и/или находящихся на расстоянии меньше 4 см.

Актуальность данной темы не вызывает сомнения, поскольку по мере прогресса в области визуализации молочной железы увеличивается частота выявления МФ и МЦ опухолей и, следовательно, необходимы более совершенные рекомендации по их лечению. Несмотря на то, что многие исследования показывают корреляцию между мультифокальностью/мультицентричностью и степенью метастазирования в лимфатические узлы [6], многие авторы разделились во мнениях относительно влияния этих факторов на показатели выживаемости.

В данном исследовании обнаружили статистически значимую корреляционную связь между показателями  $T_{max}$  и  $T_{sum}$ , но, как и в других подобных исследованиях, не обнаружили связи

между показателями  $T_{max}$  и  $T_{sum}$  и отдаленными результатами.

### Материалы и методы

На базе СЗГМУ им. И.И. Мечникова и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проведено ретроспективно-проспективное исследование на основании анализа данных 383 пациентов, которым в период с 2001 по 2016 г. проводилось оперативное вмешательство в связи с диагностированным РМЖ. Были оценены такие признаки, как возраст, стадия рака по классификации TNM, гистологический тип опухоли, рецептор гормона (HR) и экспрессия Her2/neu, а также все этапы лечения. Классификация опухоли на МФ или МЦ проводилась на основании гистологического заключения. Поражения были определены как МФ, если множественные инвазивные опухоли были обнаружены в одном квадранте молочной железы или как МЦ, если множественные опухоли были обнаружены более чем в 1 квадранте одной молочной железы. Размер опухоли также был определен согласно гистологическому заключению. У пациентов с МФ/МЦ опухолями, T-стадия была определена с помощью 2 методов: подсчетом диаметра самого большого очага поражения ( $T_{max}$ ) и суммированием самых больших диаметров каждой опухоли, представленной в гистологическом образце ( $T_{sum}$ ). Мы сравнили прогностическую ценность  $T_{sum}$  (Stage<sub>sum</sub>) с рекомендациями Американского объединенного комитета по изучению рака относительно стадирования заболевания на основе  $T_{max}$  (Stage<sub>max</sub>). Было рассмотрено влияние обеих T-категорий ( $T_{max}$  и  $T_{sum}$ ) на безрецидивную и общую выживаемость. Все пациенты проходили лечение согласно стандартам и в дальнейшем наблюдались каждые 3 мес последующие 2 года, каждые 6 мес последующие 3 года и затем 1 раз в год. Данное исследование было одобрено комитетом по этике.

Статистический анализ проводился с использованием методов базисной и многомерной статистики с помощью статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., USA) [7, 8].

### Результаты

В исследование были включены 383 женщины больные РМЖ в возрасте от 28 до 84 лет ( $55,0 \pm 11,3$  лет). В 213 (22,6%) случаях определена уницентричная форма РМЖ, в 89 (23,2%) — мультифокальная, в 81 (21,1%) — мультицентричная и в 170 (44,4%) наблюдениях выявлен мультифокальный и мультицентричный рак. Общая характеристика изучаемой когорты пациентов представлена в табл. 1. Подавляющее большинство больных были в возрасте старше 44 лет. МЦ/МФ РМЖ выявлены в 44% наблюдений. У 80% пациентов верифицирован люминальный А и люминальный В подтип. Опухоли размеров T1 и T2 составили 93% случаев. В половине наблюдений не было выявлено регионарного метастазирования.

Достоверной разницы распределения по возрасту, типу и максимальному размеру опухоли между группами пациентов с МЦ/МФ и УЦ РМЖ не выявлено (табл. 2). Исключение составляет лекарственная адьювантная терапия.

**Таблица 1. Общая характеристика изучаемой когорты больных раком молочной железы**

Характеристика	N (%)
Количество пациентов (всего)	383 (100)
Возраст	
28–44 лет	68 (17,8)
45–59 лет	180 (47,0)
60–84 лет	135 (35,2)
Форма (тип) рака молочной железы	
Мультицентричный и мультифокальный	170 (44,4)
Мультицентричный	81 (21,1)
Мультифокальный	89 (23,2)
Уницентричный	213 (55,6)
Биологический подтип рака молочной железы	
Люминальный А	139 (36,3)
Люминальный В	159 (41,5)
Her2+	29 (7,6)
Трижды негативный	56 (14,6)
Максимальный размер опухоли (T)	
T1	154 (40,5)
T2	198 (52,1)
T3*	16 (4,2)
T4*	12 (3,2)
Регионарные метастазы (N)	
N0	200 (52,2)
N1	120 (31,3)
N2*	47 (12,3)
N3*	16 (4,2)

Диагностика МЦ и МФ РМЖ проводилась при помощи УЗИ, маммографии, МРТ с контрастным усилением и гистологического исследования удаленного препарата (табл. 3).

Использование ММГ+УЗИ или УЗИ с эластографией позволило выявить МЦ и МФ РМЖ в 52 наблюдениях из 92, что составило 61,1%. Это подтверждает мнение, что при подозрении на МЦ и МФ рак целесообразно выполнять УЗИ с эластографией молочной железы в дополнение к маммографии.

Диагностическая эффективность методов исследования определялась на основании их чувствительности, специфичности и общей точности (табл. 4). Чувствительностью (Se) считается доля истинно положительных (ИП) результатов среди всех проведенных тестов, специфичностью (Sp) — доля истинно отрицательных (ИО) результатов среди здоровых лиц, точностью (Ac) — сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов среди всех пациентов.

**Таблица 2. Результаты сравнения подгруппы пациентов с МФ/МЦ раком молочной железы с подгруппой пациентов с УЦ раком молочной железы**

Характеристика	N (%)		p
	МЦ/МФ РМЖ	УЦ РМЖ	
	170 (44,4)	213 (55,6)	
Возраст			0,147
28–44 лет	37 (21,8)	31 (14,6)	
45–59 лет	73 (42,9)	107 (50,2)	
60–84 лет	60 (35,3)	75 (35,2)	
Биологический подтип рака молочной железы	170 (44,4)	213 (55,6)	0,023
Люминальный А	61 (35,9)	78 (36,6)	
Люминальный В	82 (48,2)	77 (36,1)	
Her2+	11 (6,5)	18 (8,5)	
Трижды негативный	16 (9,4)	40 (18,8)	
Максимальный размер опухоли (Т)			0,405
T1	68 (40,0)	86 (40,4)	
T2	92 (54,1)	106 (49,8)	
T3	4 (2,4)	12 (5,6)	
T4	6 (3,5)	6 (2,8)	
Регионарные метастазы (N)			0,433
N0	82 (48,2)	118 (55,4)	
N1	59 (34,7)	61 (28,6)	
N2	23 (13,5)	24 (11,3)	
N3	6 (3,5)	10 (4,7)	
Оперативное вмешательство			0,153
Мастэктомия	138 (84,7)	168 (78,9)	
Органосохраняющая операция	25 (15,3)	45 (21,1)	
Лучевая терапия			0,493
Не проводилась	85 (50,0)	114 (53,5)	
Проводилась	85 (50,0)	99 (46,5)	
Неoadъювантная терапия*			–
Не проводилась	135 (79,4)	153 (71,8)	
Антрациклины	16 (9,4)	38 (17,8)	
Таксаны	9 (5,3)	9 (4,2)	
CMF	1 (0,6)	5 (2,3)	
Гормонотерапия	6 (3,5)	8 (3,8)	
Таргетная терапия в сочетании с таксанами	3 (1,8)	0 (0,0)	
Адъювантная химиотерапия			<0,001
Не проводилась	68 (40,0)	100 (46,9)	
Антрациклины	73 (42,9)	89 (41,8)	
Таксаны	21 (12,4)	4 (1,9)	
CMF	6 (3,5)	19 (8,9)	
Таргетная терапия в сочетании с таксанами	2 (1,2)	1 (0,5)	
Гормональная терапия			0,026
Не проводилась	50 (29,4)	86 (40,4)	
Проводилась	120 (70,6)	127 (59,6)	

**Таблица 3. Диагностические методы, используемые для выявления и верификации МФ и МЦ рак молочной железы**

Метод диагностики	N (%)				$\chi^2$	p
	N	Всего впервые выявленные	МЦР МЖ	МФ МЖ		
Маммография	170	30 (17,6)	10 (12,3)	20 (22,5)	3,836	0,280
ММГ+УЗИ или УЗИ с эластографией	92	52 (30,6)	24 (29,6)	28 (31,5)		
ММГ+МРТ	36	24 (14,1)	12 (14,8)	12 (13,5)		
Гистологическое исследование п/о материала	170	64 (37,7)	35 (43,2)	29 (32,6)		

**Таблица 4. Сравнительная характеристика диагностических методов, использование которых позволило впервые выявить МЦ и МФ рак молочной железы**

Метод исследования	N	Число больных в группах				Показатели информативности методов диагностики, %		
		ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность	Специфичность	Точность
ММГ	383	30	11	5	337	85,7%	96,8%	95,8%
УЗИ+ЭГ	247	52	5	3	107	94,5%	95,5%	95,2%
МРТ с к/у	74	24	4	1	45	96,0%	91,8%	93,2%

Чувствительность, специфичность и точность для УЗИ с эластографией составили 94,5, 95,5 и 95,2% соответственно, для МРТ с контрастом — 96,0, 91,8 и 93,2% соответственно. Оба метода значительно превзошли по чувствительности маммографию, для которой этот показатель составил 85,7%. Однако специфичность и точность разных методов диагностики значимо не отличались.

При маммографии ложноположительные результаты были выявлены у больных с кистозно-фиброзными изменениями молочной железы (11% наблюдений). Существенные различия в характере ложноотрицательных и ложноположительных заключений при МРТ и УЗИ с эластографией, и ММГ, позволили предположить, что комбинация этих методов повысит точность и чувствительность, что позволит рассматривать их в качестве эффективных методов выявления МЦ/МФРМЖ и выбора объема хирургического лечения.

**Оценка прогностической значимости характеристик, специфичных для МФ/МЦ рака молочной железы**

Так как в работах некоторых авторов были найдены сведения о прогностической роли показателей опухолевого процесса  $T_{sum}$  и  $T_{max}$ , специфичных для МФ и МЦ РМЖ, нами был проведен анализ взаимосвязи данных показателей со временем до наступления исхода в когорте пациентов, у которых наблюдалось отдаленное метастазирование или смерть.

При определении стадии заболевания согласно  $T_{sum}$  у 41 больного (24%) стадия увеличилась с I до II стадии, у 21 (15%) — с II до III стадии и у 4 (2,35%) пациентов с I до III стадии.

Наиболее часто у пациентов с МФ/МЦ РМЖ показатель  $T_{max}$  был равен 2 — 69% случаев, реже всего он составлял 4 — всего лишь 2% наблюдений (рис. 1)

При МФ форме РМЖ, как видно из табл. 5, статистически значимо чаще встречались более высокие значения показателя  $T_{max}$  ( $T_{max}=3$  и  $T_{max}=4$ ).

Медиана показателя  $T_{sum}$  у пациентов с МЦ РМЖ была выше, чем у пациентов с мультифокальным раком: 22,0 мм (17,5; 28,0) и 20 мм (15,0; 25,0) соответственно (рис. 2), однако данные различия статистически не достоверны ( $z=-1,921$ ,  $p=0,055$ )

Так как количество пациентов в разрезе оцениваемых исходов в подгруппе МЦ и МФ форм рака молочной железы было недостаточным для валидного многомерного анализа, была проведена оценка корреляционных связей между значениями показателей  $T_{max}$ ,  $T_{sum}$ , временем до появления отдаленных метастазов и временем до наступления смерти (табл. 6–8).

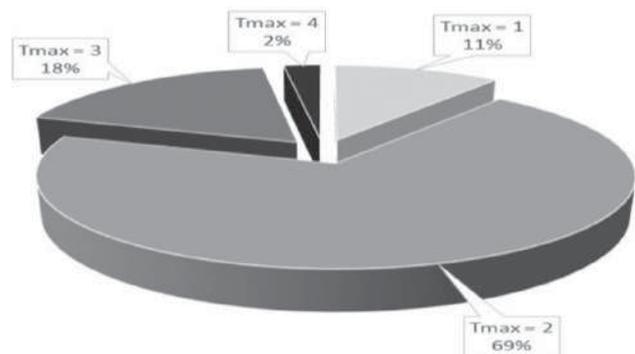


Рис. 1. Частота встречаемости различных значений показателя  $T_{max}$  у пациентов с МЦ/МФ раком молочной железы

**Таблица 5. Сравнение частоты встречаемости значений показателя  $T_{max}$  у пациентов с МФ/МЦ раком молочной железы**

Значение показателя	N (%)			$\chi^2$	p
	Всего	МЦ	МФ		
$T_{max}=1$	18 (10,6)	10 (12,3)	8 (9,0)	5,798	0,016
$T_{max}=2$	118 (69,4)	45 (55,6)	73 (82,0)		
$T_{max}=3$	30 (17,6)	23 (28,4)	7 (7,9)		
$T_{max}=4$	4 (2,4)	3 (3,7)	1 (1,1)		

**Таблица 6. Корреляционная матрица показателей  $T_{max}$ ,  $T_{sum}$  и времени до наступления отдаленного метастазирования**

Показатель	Значение коэффициента корреляции Спирмена; статистическая значимость, кол-во наблюдений (p; p), N=25		
	$T_{max}$	$T_{sum}$	Время до наступления отдаленного метастазирования
$T_{max}$	-	-	-
$T_{sum}$	0,875; <0,001	-	-
Время до наступления отдаленного метастазирования	0,006; 0,955	0,032; 0,878	-

**Таблица 7. Корреляционная матрица показателей  $T_{max}$ ,  $T_{sum}$  и времени до наступления смерти от рака молочной железы**

Показатель	Значение коэффициента корреляции Спирмена, статистическая значимость, кол-во наблюдений (p; p), N=18		
	$T_{max}$	$T_{sum}$	Время до наступления смерти
$T_{max}$	-	-	-
$T_{sum}$	0,840; <0,001	-	-
Время до наступления смерти	0,102; 0,686	0,161; 0,523	-

**Таблица 8. Корреляционная матрица показателей  $T_{max}$ ,  $T_{sum}$  и времени до наступления смерти от любого заболевания**

Показатель	Значение коэффициента корреляции Спирмена, статистическая значимость, кол-во наблюдений (p; p), N=24		
	$T_{max}$	$T_{sum}$	Время до наступления отдаленного метастазирования
$T_{max}$	-	-	-
$T_{sum}$	0,812; <0,001	-	-
Время до наступления отдаленного метастазирования	0,218; 0,305	0,315; 0,134	-

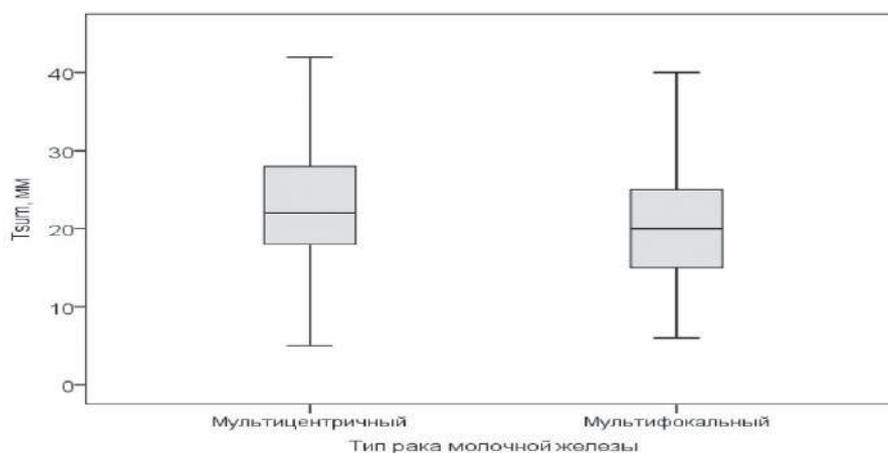


Рис. 2. Значения показателя  $T_{sum}$  у пациентов с МЦ и МФ раком молочной железы

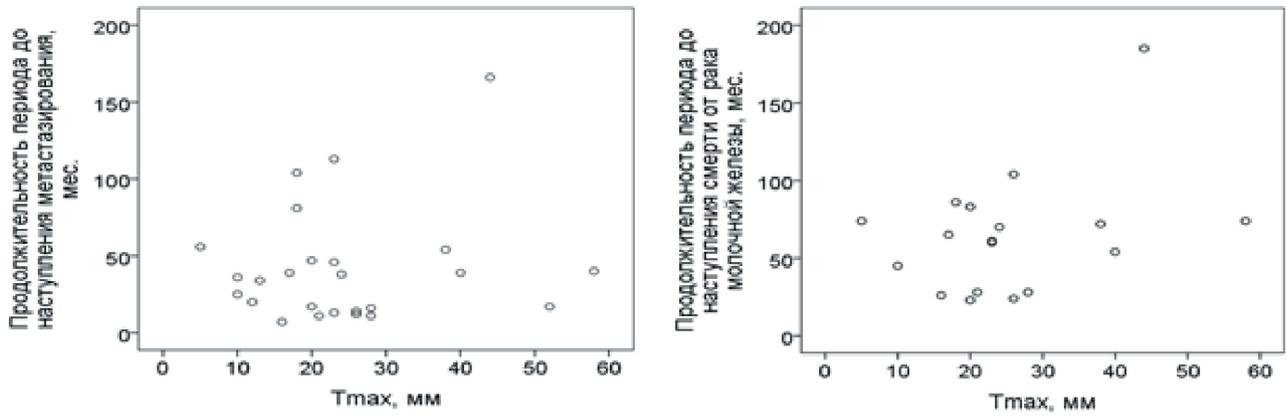


Рис. 3. Скаттерограммы зависимости продолжительности периода до наступления исхода от значения показателя  $T_{max}$

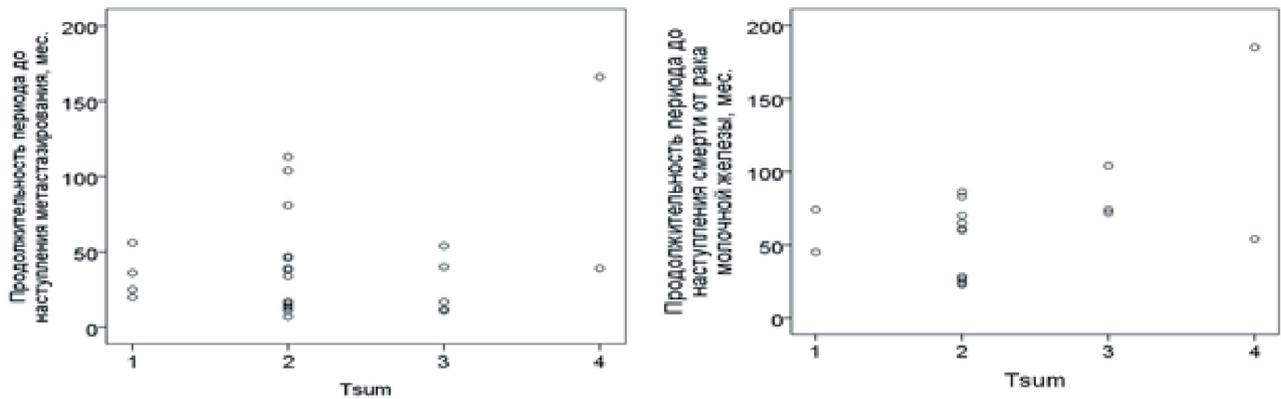


Рис. 4. Скаттерограммы зависимости продолжительности периода до наступления исхода от значения показателя  $T_{sum}$

В представленных табл. 6, 7 и 8 показано, что между показателями  $T_{max}$  и  $T_{sum}$  ожидаемо обнаружена статистически значимая сильная корреляционная связь как в отношении времени до наступления отдаленного метастазирования, так и в отношении смерти от РМЖ и смерти от любого заболевания ( $\rho=0,875$ ;  $\rho=0,840$ ;  $\rho=0,812$  соответственно). Но какой-либо зависимости между данными показателями и временем до наступления исхода обнаружено не было, что наглядно демонстрируют скаттерограммы зависимости времени наступления исхода от показателей  $T_{max}$  и  $T_{sum}$  (рис. 3 и рис. 4 соответственно).

Существенный интерес с прогностической точки зрения представляет оценка связи между показателями  $T_{max}$ ,  $T_{sum}$  и наличием регионарных метастазов. В результате корреляционного анализа была обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь между степенью регионарного метастазирования по классификации TNM и показателем  $T_{max}$  ( $\rho=0,250$ ;  $N=380$ ;  $p<0,001$ ), а также показателем  $T_{sum}$  ( $\rho=0,241$ ;  $N=380$ ;  $p=0,002$ ). Однако эта связь оказалась слабой. С клинической точки зрения это может говорить о том, что рост градации N сопровождается ростом градации  $T_{max}$  и боль-

шим значением  $T_{sum}$ . Или наоборот — связь двусторонняя и невозможно узнать, что первично, а что — вторично.

Также проведено сравнение значений показателей  $T_{max}$  и  $T_{sum}$  у пациентов с наблюдаемыми исходами (отдаленное метастазирование и смерть) и у пациентов, не имевших данных исходов на момент окончания периода наблюдения. На рис. 5 представлено распределение значений показателя  $T_{max}$  у пациентов с МЦ и МФ РМЖ с развившимся отдаленным метастазированием и без него. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между двумя указанными группами ( $Z=-1,229$ ,  $p=0,219$ ). Сравнение же показателя  $T_{max}$  с помощью критерия Манна—Уитни у выживших и умерших пациентов с МЦ и МФ РМЖ выявило близкие к статистически значимым различия у данных двух категорий пациентов ( $Z=-1,928$ ,  $p=0,054$ ). В группе умерших пациентов значение показателя  $T_{max}$  было выше, чем у выживших (рис. 6).

Сравнительный анализ показателя  $T_{sum}$  не выявил статистически значимых различий в группах с отдаленным метастазированием и без него ( $Z=-0,434$ ,  $p=0,665$ ), а также между умершими и выжившими пациентами ( $Z=-1,643$ ,  $p=0,100$ ). В целом выявлено, что показатель

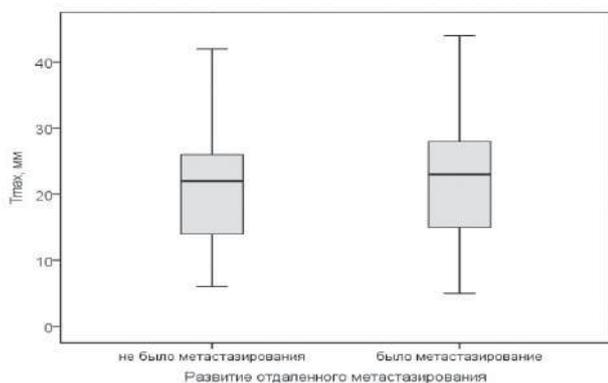


Рис. 5.  $T_{max}$  у пациентов с отдаленным и без отдаленного метастазирования

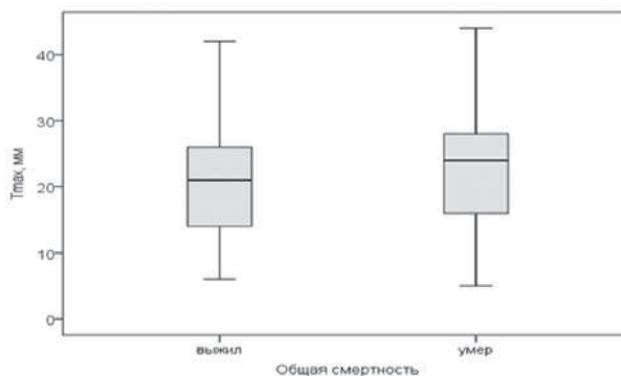


Рис. 6.  $T_{max}$  у умерших и выживших пациентов

$T_{max}$  больше у пациентов, которые умерли, что логично. Но тем не менее это не позволяет возлагать какие-либо прогностические надежды на этот показатель.

### Заключение

При определении стадии заболевания согласно  $T_{sum}$  у 41 больного (24%) стадия увеличилась с I до II и у 21 больного (15%) со II до III, у 4 больных с I до III (2,35%). С помощью нескольких статистических методов для оценки дискриминационной способности мы не обнаружили значимое превосходство  $T_{sum}$  над  $T_{max}$  с точки зрения общей выживаемости.

В одном из более ранних исследований по стадированию МФ и МЦ опухолей, М. Борос и соавт. [9] привели данные об увеличении стадии у 23 (25,27%) пациентов (из 91 с МФ раком молочной железы) с множественными опухолями (16 с pT1 до pT2 и 7 с pT2 до pT3) при совокупном суммировании размеров диаметров. Разницы между самым длинным и суммированными диаметрами в поражении лимфатических узлов на основе статуса pT не было обнаружено [9]. Согласно исследованию Б.Дж. О'Дейли и соавт. также не было обнаружено подобной разницы [10]. Согласно Дж.Ф. Хилтон и соавт. в случае с диагностированным МФ/МЦ заболеванием, суммирование совокупного размера диаметров не имело большей прогностической ценности в дополнение к стандартной процедуре определения T-стадии на основе самого длинного диаметра самого большого очага поражения [11]. Согласно комбинированному анализу исследований MA5 и MA12 все пациенты проходили химиотерапию. Авторы предполагают, что более интенсивный режим химиотерапии мог привести к неправильной оценке прогностической точности на основе измерений размера опухоли. То же самое можно предположить относительно данного исследования, в котором 78% пациентов подвергались химиоте-

рапии, и все пациенты со стероидным-положительным заболеванием получали гормональную терапию.

### Выводы

1. Большая часть мультицентричного и мультифокального рака молочной железы (94,1%) была диагностирована при размере T1 и T2, причем в половине случаев наблюдений без поражения регионарных лимфатических узлов.

2. При определении стадии заболевания согласно  $T_{sum}$  у 41 больного (24%) стадия увеличилась с I до II и у 21 больного (15%) со II до III, у 4 больных с I до III (2,35%). С помощью нескольких статистических методов для оценки дискриминационной способности мы не обнаружили значимого превосходства  $T_{sum}$  над  $T_{max}$  с точки зрения общей выживаемости.

3. Частота встречаемости люминальных биологических подтипов при МЦ и МФ РМЖ (84,1%) преобладает по сравнению с УЦ РМЖ (72,2%). При УЦ РМЖ чаще встречались Her2/neu+ (8,5%) и трижды негативный (18,8%) подтипы по сравнению с МЦ/МФ РМЖ (6,5% — Her2/neu+, трижды негативный — 9,4%), которые являются менее благоприятными по сравнению с люминальными.

4. Наиболее информативным методом для выявления мультицентричного и мультифокального роста опухоли является маммографическое исследование в комбинации с ультразвуковой эластографией. Данное сочетание позволило выявить МЦ/МФ формы РМЖ в 2 раза чаще (30,6% против 17,6%) по сравнению только с маммографией.

#### Вклад авторов:

Топузов Э.Э. — анализ полученных данных; Орлова Р.В. — анализ полученных данных; Аршба Э.А. — получение данных для анализа, написание текста рукописи;

Скворцов В.А. — получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

*Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

10. O'Daly BJ, Sweeney KJ, Ridgway PF et al. The accuracy of combined versus largest diameter in staging multifocal breast cancer // J. Am. Coll. Surg. 2007;204(2):282–5.
11. Hilton JF, Bouganim N, Dong B et al. Do alternative methods of measuring tumor size, including consideration of multicentric/multifocal disease, enhance prognostic information beyond TNM staging in women with early stage breast cancer: an analysis of the NCIC CTG MA.5 and MA.12 clinical trials // Breast Cancer Res Treat. 2013;142(1):143–151.

Поступила в редакцию 28.03.2022 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Egan RL. Multicentric breast carcinomas: Clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival // Cancer. 1982;49(6):1123–30.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. AJCC Cancer Staging Manual. New York, 2009:718.
3. Yerushalmi R, Kennecke H, Woods R et al. Does multicentric/multifocal breast cancer differ from unifocal breast cancer? An analysis of survival and contralateral breast cancer incidence // Breast Cancer Res Treat. 2009;117(3):65–70.
4. Luttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer // J. Cancer Res Clin. Oncol. 1987;113(5):481–7.
5. Katz A, E.A. Strom EA, T.A. Buchholz TA et al. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001;50(3):735–742.
6. Pedersen L, Gunnarsdottir KA, Rasmussen BB et al. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients // Breast. 2004;13(3):188–193.
7. Бююль А., П. Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005 [Buyul A, Zefel P. SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and restoration of hidden patterns. St. Petersburg: ООО «DiaSoftUP», 2005 (In Russ.)].
8. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и здравоохранение. 2016(2):5–28 [Grzhibovsky AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Comparison of quantitative data of two independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric criteria // Science and Health. 2016(2):5–28 (In Russ.)].
9. Boros M, Moldovan C, Varlam CM et al. Which is the best method to measure the size in multiple breast carcinoma in correlation with impact on prognosis? A retrospective study of 418 cases // Int. J. Clin. Exp. Med. 2016;9(3):489–96.

*E.E. Topuzov<sup>1,2</sup>, R.V. Orlova<sup>1,3</sup>, E.A. Arshba<sup>1,2</sup>,  
V.A. Skvortsov<sup>1</sup>*

**Does the total tumor size in multifocal/multicentric breast cancer affect survival**

<sup>1</sup> GBUZ «City Clinical Oncological Dispensary», St. Petersburg

<sup>2</sup> FGBOUVO «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», St. Petersburg

<sup>3</sup> FGBOUVO «St. Petersburg State Medical University»

The incidence of multifocal/multicentric (MF/MC) breast cancer ranges from 6% to 60% [1, 2, 3]. According to the study, in 170 patients with this disease, the prognostic value of determining the T-staging of MF/MC breast cancer using Tsum, which is the sum of the longest tumor diameters, was proven.

**Background.** The aim of this study is to assess the predictive value of T-staging according to total lesion volume versus the size of the largest tumor in the breast in patients with MF/MC breast cancer.

**Materials and methods.** 383 outpatient cards and case histories of patients with MF/MC breast cancer aged 28 to 84 years (55.0±11.3 years) were analyzed for the period from 2001 to 2016. T-stage multifocal and multicentric tumors was defined according to the size of the largest lesion (Tmax) and the sum of the longest diameters of the remaining breast lesions (Tsum).

**Results.** MF and MC tumors were found in 170 of 383 patients (44.4%) diagnosed with breast cancer. Based on the information in the literature available to us on the prognostic role of tumor process indicators Tsum and Tmax, specific for breast cancer MF and MC, we analyzed the relationship of these indicators with time to outcome in a cohort of patients who experienced distant metastasis or death. When determining the stage of the disease according to Tsum, in 41 (24%) patients the stage increased from I to II, in 21 (15%) — from II to III and in 4 (2.35%) — from I to III stages.

**Conclusions.** When determining the stage of the disease according to Tsum in 41 patients (24%), the stage increased from I to II and in 21 patients (15%) from II to III, in 4 patients from I to III (2.35%). Using several statistical methods to assess discriminative ability, we did not find a significant superiority of Tsum over Tmax in terms of overall survival.

**Key words:** multicentricity, multifocality, staging, T-classification, unifocal

**Сведения об авторах**

*Топузов Эльдар Эскендерович*, д-р мед. наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Опделя ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, eltop@inbox.ru

*Орлова Рашида Вахидовна*, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет», главный специалист по клинической онкологии ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9, orlova\_rashida@mail.ru

*Аршба Эсма Алексеевна*, канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», ассистент кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опделя СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, esma.arshba@mail.ru

*Скворцов Виталий Александрович*, канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 2 (опухолей молочной железы) ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, viskvorcov@yandex.ru

*Topuzov Eldar Eskenderovich*, doc. honey. Sci., Professor, Chief Physician of the City Clinical Oncological Dispensary, Head of the Department of Hospital Surgery named after V.A. Ooppel FGBOUVO «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 56 Veteranov Avenue, St. Petersburg, 198255, Russia, eltop@inbox.ru

*Orlova Rashida Vakhidovna*, Dr. honey. sciences, professor, head. Department of Oncology FGBOUVO «St. Petersburg State Medical University», Chief Specialist in Clinical Oncology, City Clinical Oncology Center. 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russia, orlova\_rashida@mail.ru

*Arshba Esma Alekseevna*, Ph.D. honey. Sci., Oncologist, State Budgetary Institution of Healthcare «City Clinical Oncological Dispensary», Assistant of the Department of Hospital Surgery named after V.A. Ooppel SZGMU them. I.I. Mechnikov, 56 Veteranov Avenue, St. Petersburg, 198255, Russia, esma.arshba@mail.ru

*Skvortsov Vitaly Aleksandrovich*, Ph.D. honey. Sci., Head of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 2 (Breast Tumors) of the City Clinical Oncology Center. 56 Veteranov Avenue, St. Petersburg, 198255, Russia, viskvorcov@yandex

*А.Х. Исмагилов, И.Ф. Камалетдинов, Г.И. Мизипова*

## **Объективная оценка эффективности методов интраоперационной профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции при раке молочной железы**

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Выполнение аксиллярной лимфодиссекции приводит к формированию полости, в которой после операции скапливается серозная жидкость и вызывает образование серомы. Большая частота развития данного осложнения вызывает необходимость применения профилактических мероприятий, эффективное применение которых позволит снизить экономическую нагрузку на лечебное учреждение, ускорить реабилитацию пациентов и повысить качество их жизни. В статье представлена оценка эффективности применения интраоперационных методов профилактики образования сером, с целью определения наиболее оптимального способа.

**Ключевые слова:** лимфорея, серома, аксиллярная лимфодиссекция, профилактика серомы, рак молочной железы, миопластика

### **Введение**

Современные принципы терапии рака молочной железы (РМЖ) подразумевают применение комбинированного подхода к лечению, при котором акцент делается на проведении системной терапии (химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия). Несмотря на это, до сих пор хирургический компонент является основным в комплексе лечебных мероприятий, который позволяет добиться оптимального локального контроля и провести полноценное стадирование онкологического заболевания.

Хирургический этап лечения подразумевает не только воздействие на саму опухоль в молочной железе, но, также включает в себя обязательную оценку состояния регионарного лимфоколлектора для определения распространенности заболевания. С этой целью у пациентов с клинически интактными лимфатическими узлами (cN0) на сегодняшний день наиболее предпочтительно проведение биопсии сторожевого лимфатического узла [1], так как этот метод является высокочувствительным и малотравматичным и его применение не вызывает ухудшения качества жизни пациентов до и после оперативного вмеша-

ства [2]. Однако, при невозможности выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла или в случае cN+, больным РМЖ выполняется аксиллярная лимфаденэктомия (АЛД).

Проведение подмышечной лимфодиссекции сопровождается пересечением большого числа лимфатических сосудов, что приводит к нарушению физиологической целостности лимфатической системы [3]. В результате чего в послеоперационном периоде из поврежденных лимфатических сосудов начинается истечение лимфатической жидкости (лимфорея), скапливающейся в полости, образовавшейся после удаления лимфатических узлов — так называемом «мертвом пространстве». Следствием данного процесса является формирование серомы (лимфоцеле) в аксиллярной области, которая встречается у 15–85% больных и являющаяся наиболее частым осложнением АЛД [4, 5].

Скопление клинически значимого объема серозной жидкости связано с риском развития вторичных осложнений: инфекционные осложнения; разрастание рубцовой ткани в аксиллярной области, способствующее развитию контрактуры верхней конечности; расхождение или некрозы краев раны; длительное заживление послеоперационной раны. Полость скопления серозной жидкости в стадии абсцедирования требует повторного хирургического вмешательства [2]. Все эти особенности течения серомы и длительного ее существования приводят к увеличению срока пребывания больных в условиях стационара в послеоперационном периоде и количества амбулаторных обращений, в результате чего повышается экономическая нагрузка на лечебно-профилактическое учреждение [6]. Кроме того, длительная лимфорея приводит к задержке проведения реабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, массаж и т. д.) и откладыванию начала адъювантной терапии, что может ухудшать эффективность специализированного лечения [4]. Таким образом, проведение профилактики лимфореи и развития серомы в послеоперационном периоде является актуальной задачей. При этом, на сегодняшний

день наиболее эффективными методами предотвращения образования сером после удаления аксиллярных лимфатических узлов являются интраоперационные методы облитерации «мертвого пространства» [7], что привело к установке цели данного исследования: объективно оценить эффективность интраоперационных методов профилактики образования сером после аксиллярной лимфаденэктомии.

### Материалы и методы

В ходе исследовательской работы с сентября 2011 по сентябрь 2021 г. 605 пациентам с верифицированным первично-операбельным РМЖ проведено хирургическое лечение в маммологическом отделении ГАУЗ РКОД МЗ РТ (г. Казань) в объеме радикальной мастэктомии по Пейти с АЛД. Возраст пациентов составил от 45 до 65 лет (средний возраст  $42,34 \pm 0,62$  года).

Основной целью исследования является профилактика длительной лимфореи и развития серомы в послеоперационном периоде. Для чего, в начале работы, проводилась оценка эффективности интраоперационных методов ликвидации «мертвого пространства» за счет подшивания латерального кожного лоскута к тканям грудной клетки (группа 30 человек) и использования для этих целей фибринового клея *Вахтер duploject system* (группа 30 человек), в сравнении с классической мастэктомией, без применения интраоперационных методов профилактики образования сером (контрольная группа — 289 человек). Следующим этапом исследования проводилась оценка эффективности профилактики длительной лимфореи данных групп, в сравнении с группой пациентов, у которых была применена методика миопластики малой грудной мышцы, разработанная Исмагиловым А.Х. (256 человек) [8].

Всем пациентам проводилась установка дренажа для контроля количества отделяемого. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилось тугое бинтование грудной клетки эластичным бинтом, начиная с 1-х суток. Объем лимфореи определялся измерением количества жидкости, поступающей по дренажам, а после удаления дренажей — по количеству эвакуированной жидкости пункционным методом. Пункционная эвакуация серозной

жидкости проводилась в случае положительного симптома флюктуации кожного лоскута.

### Результаты исследования

Применение методики подшивания латерального мобилизованного кожного лоскута к тканям грудной клетки с целью облитерации полости, образованной после классической радикальной мастэктомии, позволило достоверно снизить суммарный объем лимфореи за 15 дней в послеоперационном периоде на  $381,6 \pm 3,6$  мл ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контрольной группой пациентов, и составила  $519,72 \pm 4,5$  мл. Дренажи в данной группе удалялись на  $6 \pm 0,9$  день. При этом, применение данного метода позволяет эффективно ликвидировать полость только в латеральной части грудной клетки, которая является нижней частью аксиллярной полости, о чем свидетельствовало отсутствие скопления серозной жидкости в этой области. Однако после АЛД образуется аксиллярная полость в виде перевернутого треугольника, верхняя часть (основание треугольника) которого располагается под средней порцией большой грудной мышцы вдоль подключичной вены, в связи с чем в данной части присутствует большое расхождение краев раневой полости, не позволяющее провести ее ушивание (рис. 1). При этом, именно в области подключичной вены в первую очередь происходит истечение лимфатической жидкости из пересеченных лимфатических сосудов, о чем свидетельствовало скопление серозной жидкости после удаления дренажа именно в данном месте у пациентов этой группы, что указывает на неэффективность метода подшивания кожных лоскутов в ликвидации этого мертвого пространства.



Рис. 1. Полость треугольной формы после АЛД, основание которого расположено под средней порцией большой грудной мышцы вдоль подключичной вены

Интраоперационное применение фибринового клея *Baxter duploject system* с целью облитерации постмастэктомической полости позволило достоверно снизить суммарный объем лимфорей за 15 дней после операции на  $323,1 \pm 4,14$  ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контрольной группой пациентов, и составила  $578,28 \pm 4,5$  мл. Дренажи в данной группе удалялись на  $6 \pm 1,2$  день. При этом, анализ результатов его применения позволил сделать вывод о том, что фибриновый клей приводит к эффективной фиксации мобилизованного кожного лоскута к подлежащим тканям, при условии стабильной и плотной фиксации краев раневой полости между собой на ранних этапах заживления. Об этом свидетельствует отсутствие серозной жидкости в послеоперационном периоде в области латеральной части грудной клетки. Однако его использование не позволяет облитерировать раневую полость при наличии расхождения и натяжения ее краев, что наблюдается при выполнении АЛД с формированием мертвого пространства треугольной формы, расположенной под большой грудной мышцей, чему препятствует сократительная ее способность. В результате

у пациентов в группе применения фибринового клея после удаления дренажа наблюдалось скопление лимфатической и серозной жидкости именно в подмышечной области.

Таким образом, применение интраоперационных методов облитерации мертвого пространства в виде подшивания латерального мобилизованного кожного лоскута к тканям грудной клетки и применения для этих целей фибринового клея *Baxter duploject system* приводит к достоверному снижению суммарного объема лимфорей, по сравнению с проведением классической радикальной мастэктомии ( $p < 0,05$ ). Это обусловлено не только фиксацией краев раневой полости, в результате чего облитерируется постмастэктомическое мертвое пространство, но и предотвращением эффекта сдвига и трения краев раны между собой во время дыхания и движения на ранней стадии заживления.

Во время сравнения эффективности применения фибринового клея и использования ушивания мертвого пространства между собой, достоверной разницы в суммарном объеме лимфорей выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

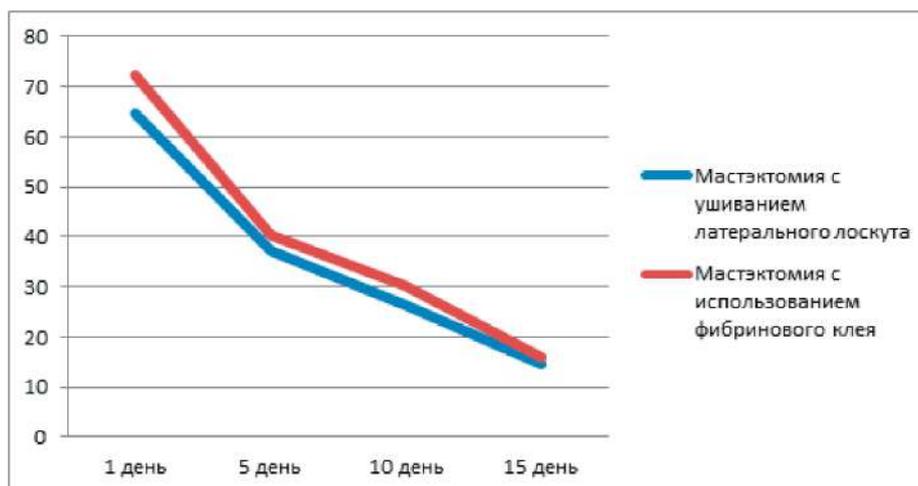


Рис. 2. Объем лимфорей в группах исследования за 15 дней после операции

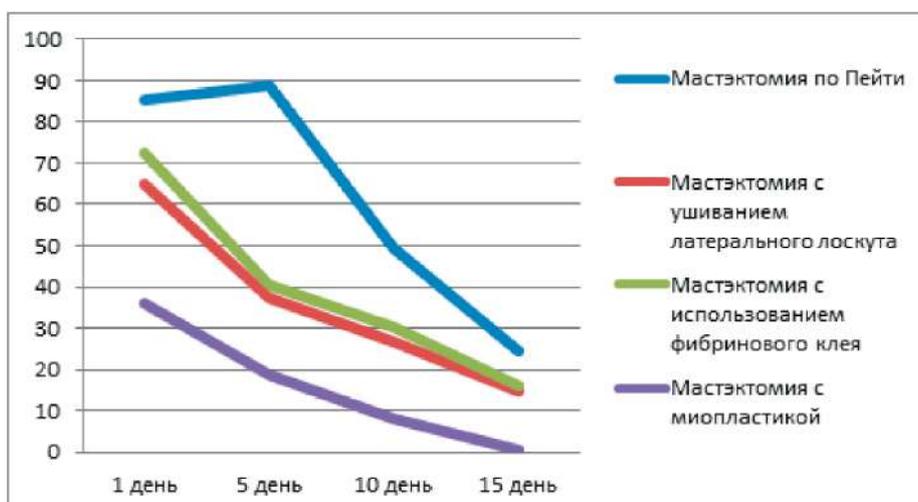


Рис. 3. Результаты посуточного мониторинга объема серомы в основной и контрольной группах (до 15-го дня после операции)

**Средний объем раневого отделяемого в послеоперационном периоде в группах исследования**

Группа	Средний объем лимфорей (мл)	1 день (мл)	5 день (мл)	10 день (мл)	15 день (мл)
Мастэктомия по Пейти с миопластикой подмышечной впадины	213,76±4,8	36,03±6,3	18,5±5,1	8,0±3,3	0,6±0,3
Мастэктомия по Пейти с использованием фибринового клея	578,28±5,2	72,31±7,6	40,35±6,8	30,39±5,7	16,15±2,7
Мастэктомия по Пейти с подшиванием латерального кожного лоскута	519,72±4,5	64,75±6,9	37,3±7,4	26,54±4,2	14,63±1,8
Контрольная группа (мастэктомия по Пейти)	901,32±5,7	85,4±8,9	88,8±9,1	49,4±4,9	24,6±3,1

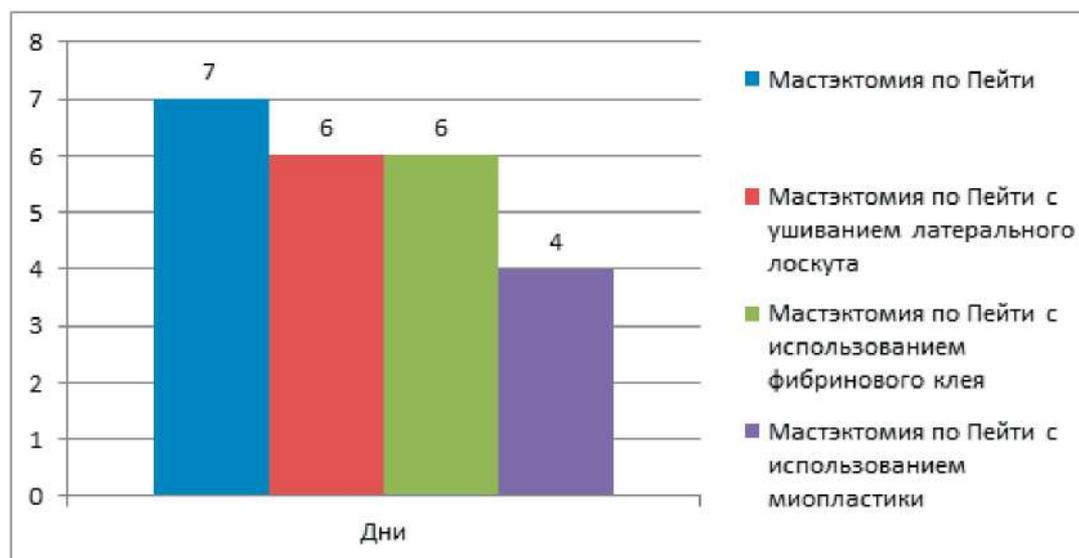


Рис. 4. Время удаления дренажей в группах исследования

Данное наблюдение обусловлено наличием общего недостатка в виде невозможности облитерации полости треугольной формы, расположенной вдоль подключичной вены под большой грудной мышцей, в которую в первую очередь происходит истечение жидкости из пересеченных лимфатических сосудов и скопление экссудативной и трансудативной жидкости в послеоперационном периоде. Это согласуется с полученными в ходе исследования клиническими данными и литературными сведениями. Использование фибринового клея связано с дополнительными финансовыми затратами на его приобретение, в результате чего наиболее разумным на наш взгляд является использование шовного материала с целью облитерации мертвого пространства.

Следующим этапом исследования проводилась оценка эффективности метода миопластики подключично-подмышечно-подлопаточной области композитным мышечным лоскутом малой грудной мышцы, позволяющего компенсировать недостатки описанных выше методик путем тампонады остаточного мертвого пространства в верхней части аксиллярной полости. Данный метод был применен у 256 пациентов. В результате его использования выявлено достовер-

ное снижение суммарного объема лимфорей за 15 дней после операции на 687,56±5,3 мл, по сравнению с контрольной группой пациентов ( $p<0,05$ ), которое составило 213,76±4,8 мл. При этом, достоверное снижение суммарного объема лимфорей наблюдается так же в сравнении с группой использования подшивания латерального кожного лоскута (на 305,96±3,7 мл) ( $p<0,05$ ) и группой применения фибринового клея (на 364,52±4,9 мл) ( $p<0,05$ ) (рис. 3, таблица).

Данные результаты обусловлены не только подшиванием латерального мобилизованного кожного лоскута, который сам по себе показал эффективность в уменьшении объема и длительности лимфорей, но и, в дополнении к этому, проведением тампонады верхней части аксиллярной полости после проведения АЛД, расположенной вдоль подключичной вены под большой грудной мышцей. В результате чего полноценно ликвидируется «мертвое пространство» не только в латеральной части, но и в подмышечной области, в которую в первую очередь происходит истечение и скопление серозной и лимфатической жидкости в послеоперационном периоде, что способствует быстрому срастанию разъединенных тканей между собой. Данные преимущества применения метода миопластики,

разработанного Исмагиловым А.Х., позволяют снизить суммарный объем послеоперационной лимфорей на 76,28%, по сравнению с проведением классической мастэктомии ( $p < 0,05$ ). При этом, на 15-е сутки после операции объем образующейся серомы у пациентов с использованием миопластики на 97,6% меньше в сравнении с пациентами без применения интраоперационных методов профилактики лимфорей ( $p < 0,05$ ).

Дренажи, помещенные в подмышечную область, могут причинять значительный дискомфорт пациентам. Дренажные трубки могут вызывать боль, за счет постоянного давления дренажных трубок на кожный лоскут, ограничение нормальной подвижности плечевого сустава и могут быть источником вторичной инфекции раны, так как являются ее проводниками из окружающей среды. При этом, в группе метода миопластики, разработанной Исмагиловым А.Х., уже на  $4 \pm 1,1$ -е сутки объем образующейся жидкости достигал значения ( $18,5 \pm 5,1$  мл), когда становится возможным удаление дренажа, то есть в более ранние сроки, чем в сравниваемых группах (рис. 4). Однако установка дренажей в рамках исследования проводилась с целью контроля объема эвакуированной жидкости в раннем послеоперационном периоде. При этом, в ходе работы было обнаружено, что объем серозной жидкости, образующийся при применении метода миопластики малой грудной мышцей с первых суток после операции, является незначительным, в результате чего, вне рамок исследования, в практической деятельности, установка дренажей не проводилась.

### Выводы

Таким образом, применение метода миопластики подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным лоскутом малой грудной мышцы, разработанной Исмагиловым А.Х., позволяет наиболее эффективным образом провести профилактику образования серомы и длительности лимфорей в послеоперационном периоде. Это обусловлено не только восстановлением нормального анатомического крепления латерального мобилизованного кожного лоскута к тканям грудной клетки, но и тампонированием полости треугольной формы вдоль подключичной вены под большой грудной мышцей после выполнения АЛД, за счет чего происходит полноценная ликвидация всего объема мертвого пространства после проведения классической радикальной мастэктомии. Применение метода профилактики образования серомы, разработанного Исмагиловым А.Х., относится к перечню высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «Онкология» — «Радикаль-

ная мастэктомия по Маддену, Пейти — Дайсену, Холстеду — Майеру с пластикой подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом».

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 20.12.2019 г. № 10/2-3-4) [Clinical guidelines «Breast cancer». Approved at the meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (protokol ot 20.12.2019. № 10/2-3-4), 2020, 123 p. (In Russ.)].
2. Афанасьева К.В., Петровский А.В., Нечушкин М.И. и др. Качество жизни больных, страдающих раком молочной железы, после подмышечной лимфаденэктомии в сравнении с качеством жизни женщин после биопсии сторожевого лимфатического узла. Сравнительный анализ // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2017;28(1–2):45–52 [Afanas'eva KV, Petrovskii AV, Nechushkin MI et al. Quality of life of patients with breast cancer after axillary lymphadenectomy compared with the quality of life of women after biopsy of the sentinel lymph node. Comparative analysis // Vestnik FGBU «RONTs im. N.N. Blokhina». 2017;28(1):45–52 (In Russ.)].
3. Максимов Д.А., Асеев А.В., Сурсимова О.Ю. Миопластика малой грудной мышцы как способ профилактики длительной лимфорей при выполнении радикальной мастэктомии и радикальной резекции // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2019;69(2):13–19 [Maksimov DA, Aseev AV, Sursimova OYu. Myoplasty of pectoralis minor as a method of prevention of persisting lymphorrhea during the radical mastectomy and radical resection // Voprosy rekonstruktivnoi i plasticheskoi khirurgii. 2019;69(2):13–19 (In Russ.)].
4. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В. и др. Комплексный анализ факторов, влияющих на длительность существования подкожных сером после хирургического лечения больных раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2014(2):37–40. doi:10.17650/1994-4098-2014-0-2-37-40 [Shchepotin IB, Zotov AS, Liubota RV et al. Comprehensive analysis of the factors affecting the duration of the existence of subcutaneous seroma after surgical treatment of breast cancer patients // Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2014(2):37–40 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2014-0-2-37-40
5. Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Клинический случай лечения длительной лимфорей, возникшей после радикальной мастэктомии // Поволжский онкологический вестник. 2015 (3):67–72 [Ivashkov VYu, Sobolevskii VA. Case report: treatment of long persistent limforreya after radical mastectomy // Povolzhskii onkologicheskii vestnik. 2015(3):67–72 (In Russ.)].
6. Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Шакирова Г.И., Музафаров А.Р. Миопластика как метод профилактики длительной лимфорей при радикальной мастэктомии // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;11(2):47–51. doi:10.17650/1994-4098-2015-11-2-47-51 [Ismagilov AK, Vanesyan AS, Shakirova GI, Muzafarov AR. Myoplasty as a method for the prevention of prolonged lymphorrhea after radical mastectomy //

Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2015;11(2):47–51 (In Russ.)). doi:10.17650/1994-4098-2015-11-2-47-51

7. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Мизипова Г.И. Возможности профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции (обзор литературы) // Вопросы онкологии. 2020;66(6):625–629. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-6-625-629 [Ismagilov AK, Kamaletdinov IF, Mizipova GI. Possibilities for preventing seroma formation after axillary lymphatic dissection (literature review) // Voprosy oncologii. 2020;66(6):625–629 (In Russ.)). doi:10.37469/0507-3758-2020-66-6-625-629
8. Патент 2385673 Российская Федерация, МПК А61В17/00 Способ профилактики длительной лимфорреи после радикальной мастэктомии / А.Х. Исмагилов, Р.Ш. Хасанов, Г.И. Шакирова; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет. Опубл. 10.04.2010. Бюл. № 10 [Patent 2385673 Russian Federation, МПК А61В17/00 A method of preventing long-term lymphorrhoea after radical mastectomy / Ismagilov AK, Khasanov RS, Shakirova GI; zaivitel i patentoobladatel GOU VPO Kazanskii gosudarstvennii medecinskii universitet. 10.04.2010. № 10 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 28.02.2022 г.

*A.Kh. Ismagilov, I.F. Kamaletdinov,  
G.I. Mizipova*

### **Objective evaluation of intraoperative prevention methods for seroma formation after axillary lymphatic dissection**

Kazan state medical academy of Russian Ministry of Health, Russia Federation

Kamaletdinov Ilnur Faritovich — candidate of medical sciences, assistant professor of the department of plastic surgery in Kazan state medical academy.

Mizipova Gulnaz Ildusovna — Oncologist in cancer prevention clinic «Oncoprofi».

**Abstract.** Axillary dissection leads to the formation of a cavity in which serous fluid accumulates after surgery and causes seroma formation. The high frequency of this complication causes the need for preventive measures. Effective use of this preventive measures will reduce the economic burden on the medical institution, accelerate the rehabilitation of patients and improve their quality of life. This article presents an assessment of the effectiveness using of intraoperative methods for seroma formation prevention, in order to determine the most optimal method.

**Key words:** limforey, seroma, axillary lymph node dissection, prevention of seroma, breast cancer, myoplastic

### **Сведения об авторах**

*Исмагилов Артур Халитович*, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пластической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11

*Камалетдинов Ильнур Фаритович*, канд. мед. наук, доцент кафедры пластической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11, [ilnur-faritovich@mail.ru](mailto:ilnur-faritovich@mail.ru)

*Мизипова Гульназ Ильдусовна*, врач-онколог клиники профилактики онкологических заболеваний «Онкопрофи», 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11

*Ismagilov Artur Khalitovich*, M.D., head of the department of plastic surgery in Kazan state medical academy, 11 Myshtari Str., Kazan, 420012, Russia

*Kamaletdinov Ilnur Faritovich*, candidate of medical sciences, assistant professor of the department of plastic surgery in Kazan state medical academy, 11 Myshtari Str., Kazan, 420012, Russia, [ilnur-faritovich@mail.ru](mailto:ilnur-faritovich@mail.ru)

*Mizipova Gulnaz Ildusovna*, Oncologist in cancer prevention clinic «Oncoprofi», 11 Myshtari Str., Kazan, 420012, Russia

*Ю.С. Шатова, Ю.В. Пржедецкий, В.Ю. Пржедецкая, Л.Н. Ващенко,  
Н.А. Шевченко, Е.Н. Черникова*

## **Одномоментная одноэтапная препекторальная реконструкция молочной железы имплантами различного типа: текстурированные vs полиуретановые**

ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии» МЗ РФ

В ретроспективное исследование вошли 125 больных РМЖ, которым этапом комплексного/комбинированного лечения была выполнена подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с препекторальной его установкой. У 98 больных использовались импланты с текстурированным покрытием и у 27 с полиуретановым. Импланты с текстурированным покрытием позволяют добиться более приемлемого эстетического результата по сравнению с полиуретановым за счет снижения риска формирования выраженного контурирования импланта (11,2% против 40,7%), эффекта рипплинга (25,5% против 44,4%), что особенно проявляется при изменении положения тела пациентки. Однако, их применение сопровождается более высокой частотой развития хирургических осложнений, приводящих к потере импланта (ранняя перипротезная серома 3,1% против 0%, нагноение капсулы импланта 3,1% против 0%, протрузия/экструзия имплантата 6,1% против 0%) и капсулярной контрактуры III–IV степени по сравнению с имплантами с полиуретановым покрытием ПИ (6,1% против 3,7%).

**Ключевые слова:** рак молочной железы, препекторальная реконструкция, одномоментная реконструкция

### **Введение**

На современном этапе развития методик реконструкции молочной железы, отличающихся лишь умеренными нюансами, перед хирургами встаёт проблема грамотного их выбора, в том числе с учётом индивидуальных характеристик опухоли и пациентки [1]. И, несмотря на интенсивное развитие методик замещения дефекта молочной железы аутологичными лоскутами, в том числе локальными [2], во всем мире наиболее часто встречаемым вариантом реконструкции молочной железы является одномоментная/отсроченная реконструкция силиконовыми им-

плантатами. Выбор имплантата осуществляется по объёму, форме, высоте профиля, текстуре поверхности [3]. При этом достаточно много данных о непосредственном влиянии характера покрытия импланта на результаты, как в эстетической, так и в реконструктивной хирургии груди [4, 5].

В последние годы отмечен очевидный тренд в сторону одномоментной реконструкции, позволяющий избежать периода жизни для женщины «без груди», уменьшающий количество операций, необходимых для завершения реконструкции и позволяющий получить более приемлемый эстетический результат. При этом все больше и больше хирургов отдают предпочтение установке импланта препекторально, так как именно такой способ позволяет избежать анимационного синдрома, сопровождается менее выраженным болевым синдромом, меньшей длительностью операции и реабилитации, более низкой частотой развития длительной серомы, а также получением, в результате, более естественного вида молочной железы [6]. Но, в зарубежной литературе, посвященной результатам препекторальной реконструкции в подавляющем большинстве приводятся данные о наблюдениях с дополнительным укрытием импланта биологическими или синтетическими материалами, причем демонстрирующие явные преимущества последних [3]. Данные о препекторальных реконструкциях без укрытия крайне скудны. Singla A. и соавт. в 2017 г. опубликовали результаты препекторальной реконструкции имплантами с текстурированным покрытием (ТИ) без укрытия у 26 больных с медианой наблюдения 51,5 мес [7]. Наиболее значимыми проблемами были дефект контура реконструированной молочной железы — 19,2%, серома — 15,3%, ротация импланта — 11,5%, капсулярная контрактура — 3,8%. Примечательно, что авторы отметили отсутствие случаев протрузии/экструзии импланта. В 2019 г. De Vita R. и соавт. привел результаты собственного наблюдения использования имплантов с полиуре-

тановым покрытием (ПИ) без дополнительного укрытия, продемонстрировав полную безопасность данной методики, хотя при небольшой длительности наблюдения (медиана 4 мес) [7]. Также, в ходе ретроспективного исследования, проведенного на базе Breast Center, San Giovanni-Addolorata Hospital, Rome, Italy с 2013 по 2018 г., при детальном сравнении одномоментной реконструкции молочной железы на первом этапе комплексного лечения с использованием ПИ либо ТИ, были получены данные о том, что ПИ достоверно снижают риск возникновения капсулярной контрактуры почти в 1,5 раза [8].

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ результатов использования имплантов с различным типом покрытия при одномоментных одноэтапных препекторальных реконструкциях молочной железы.

### Материалы и методы

В ретроспективное моноцентровое исследование вошли 125 больных РМЖ, которым этапом комплексного/комбинированного лечения была выполнена подкожная мастэктомия (ПМЭ) с одномоментной реконструкцией эндопротезом с препекторальной его установкой. Из них у 98 больных использовались импланты с текстурированным покрытием (ТИ) и у 27 с полиуретановым (ПИ). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту больных, степени распространенности опухолевого процесса, проводимой системной и лучевой терапии, объему имплантов. Выбор имплантата оставался за хирургом. При необходимости больным выполнялись симметризирующие операции, одномоментно или отсрочено. У всех пациенток по данным планового послеоперационного гистологического исследования достигнуты «чистые» края резекции и подсосковой зоны.

### Результаты

В ходе наблюдения нами оценивались непосредственно частота и выраженность осложнений, а также особенности послеоперационного периода, приводящих к ухудшению эстетико-функционального результата (табл. 2, 3). Ранних общехирургических и инфекционных осложнений, таких как кровотечение или нагноение раны выявлено не было. Также была низкой и частота ранних перипротезных сером (2,4% всех реконструкций), которые встречались только при использовании ТИ (3,1%). В одном случае данная ситуация была разрешена консервативными методами и не привела к потере импланта. У двух больных отмечена комбинация серомы с нагноением капсулы импланта, что привело к его экстрезии. Лишь в одном случае возникла поздняя перипротезная серома через 6 мес после операции при использовании ПИ (0,8% всех реконструкций и 3,8% реконструкций ПИ). Случай потребовал реоперации и удаления импланта по желанию пациентки. По нашим данным случаи капсулярной контрактуры III–IV степени, т. е. клинически значимые, отмечены практически в два раза чаще при применении ТИ (6,1% против 3,7%), что демонстрирует преимущество ПИ по этому показателю. Все случаи капсулярной контрактуры III–IV степени вне зависимости от типа покрытия импланта были у пациенток, подвергнувшихся адьювантной лучевой терапии. Формирование двойной капсулы было довольно редким осложнением и отмечено лишь у 1 больной с ПИ (3,8% всех реконструкций имплантата данного типа). Другим, достаточно редким

**Таблица 1. Характеристика клинического материала**

Тип имплантатов	ТИ, n=98		ПИ, n=27		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Возраст, лет	44,1±2,3		44,3±3,7		>0,05
Стадия заболевания	33	33,7	6	22,2	
T2N0M0	11	11,2	7	25,9	
T1N1M0	28	28,6	4	14,9	
T2N1M0	23	23,5	10	37	
T3N1M0	1	1	0	0	
T2N3M0	2	2	0	0	
Системная терапия	58	59,2	18	66,7	
нПХТ	31	31,6	6	22,2	
аПХТ	8	8,2	5	18,5	
Таргетная терапия					
Гормонотерапия	65	66,3	16	59,3	
Лучевая терапия	73	74,5	18	66,7	
Средний объем импланта, мл	353,8±20,3		377,4±28,6		

осложнением, явилось нагноение капсулы имплантата в 2,4% случаев всех реконструкций и в 3,1% реконструкций ТИ. При применении ПИ подобного осложнения не наблюдалось. И, наконец, экструзия имплантата отмечена у 6 больных с ТИ, что составило 4,8% от всех реконструкций и 6,1% реконструкций ТИ. У ряда больных была комбинация осложнений при общей частоте осложнений 16,8% (18,4% в группе ТИ и 11,1% в группе ПИ).

Наряду с имплантат-ассоциированными осложнениями, также были изучены проблемы, которые непосредственно не оказывали влияния на функциональные результаты реконструкции, но ухудшали эстетический ее результат и степень удовлетворенности пациентов в целом. Результаты представлены в табл. 3.

Достаточно специфическим осложнением именно для ТИ явилась дислокация имплантата со смещением его книзу (9% от всех реконструкций и 11,2% от реконструкций ТИ). Применение ПИ ни разу не привело к подобному осложнению. С другой стороны, контурирование имплантата, особенно в верхневнутреннем квадра-

те, а также рипплинг (rippling — волнистость) значительно чаще отмечен после реконструкции ПИ в сравнении с ТИ (40,7% против 11,2% и 44,4% против 25,5% соответственно). Немаловажными являются и эстетические результаты выполненной реконструкции. И, хотя особенно послеоперационного периода, приводящие к ухудшению эстетического результата, не приводят к потере имплантата или к нарушению плана комплексного лечения, они негативно влияют на оценку результатов лечения в целом. При анализе наиболее распространенных проблем, связанных с реконструкцией молочной железы алломатериалами, ТИ показали себя с лучшей стороны, существенно реже сопровождаясь контурированием имплантата (более чем в 3 раза по сравнению с ПИ) и рипплингом при наклоне пациентки вперед (почти в 2 раза по сравнению с ПИ). Объективизация эстетических результатов осуществлялась при помощи программного обеспечения BCST.core 3.0, созданного португальскими исследователями специально для молочной железы в 2007 г. [9]. Результаты представлены в табл. 4.

**Таблица 2. Распределение больных по числу хирургических имплантат-ассоциированных осложнений**

Локализация	ТИ, n=98		ПИ, n=27		Всего, n=125	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ранняя перипротезная серома	3	3,1	0	0	3	2,4
Поздняя перипротезная серома	0	0,0	1	3,8	1	0,8
Капсулярная контрактура III–IV ст.	6	6,1	1	3,7	7	5,6
Формирование двойной капсулы	0	0	1	3,8	1	0,8
Нагноение капсулы имплантата	3	3,1	0	0	3	2,4
Протрузия/экструзия имплантата	6	6,1	0	0	6	4,8
Всего	18	8,4	3	11,1	21	16,8

**Таблица 3. Особенности послеоперационного периода, приводящие к ухудшению эстетического результата**

Локализация	ТИ, n=98		ПИ, n=27		Всего, n=125	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Смещение имплантата книзу	11	11,2	0	0	11	8,8
Контурирование имплантата	11	11,2	11	40,7	22	17,6
Рипплинг при наклоне вперед	25	25,5	12	44,4	37	29,6
Всего	47	48	23	85,1	70	56

**Таблица 4. Эстетические результаты при различных положениях больных, согласно критериям программы BCST.core 3.0**

Группы больных	ТИ, n=98; абс. число (%)			ПИ, n=27; абс. число (%)		
	Excellent (прекрасно)	Good (хорошо)	Poor (плохо)	Excellent (прекрасно)	Good (хорошо)	Poor (плохо)
Вертикальное положение	34 (34,7%)	62 (63,3%)	2 (2,04%)	7 (25,9%)	18 (66,7%)	2 (7,4%)
При наклоне вперед	16 (16,3%)	76 (77,7%)	6 (6,1%)	3 (11,1%)	21 (77,8%)	3 (11,1%)
Лежа на спине	18 (18,4%)	74 (75,5%)	6 (6,1%)	4 (14,8%)	21 (77,8%)	2 (7,4%)

## Обсуждение

Согласно полученным данным препекторальная реконструкция без применения дополнительного укрытия вне зависимости от типа покрытия применяемого импланта характеризовалась невысокой частотой развития осложнений, приведших к потере импланта в 4,8% случаев. И, что закономерно, наибольшей проблемой явилось развитие капсулярной контрактуры III–IV степени. Капсулярная контрактура является наиболее частой проблемой применения алломатериалов в хирургии груди, особенно в реконструктивной [10, 11]. И, именно по этому показателю ПИ продемонстрировали несомненное преимущество, снизив частоту ее развития почти в 2 раза. К аналогичным выводам приходят и другие авторы [12, 13]. В целом потеря импланта была в 7 случаях. Однако, только при использовании ТИ отмечена истинная протрузия/экструзия его (4,8% от всех реконструкций и 6,1% реконструкций ТИ). Как упоминалось выше, у единственной пациентки с потерей ПИ это явилось следствием поздней серомы и отказа пациентки от попыток его сохранения. Надо отметить, что по данным литературы развитие поздней перипротезной серомы является достаточно редким явлением [14, 15], ассоциированным, в основном, с ТИ [16]. Достаточно высокий процент развития поздних сером в группе больных с ПИ, на наш взгляд, обусловлен ограниченной выборкой данных больных. Что касается ранних сером, то и по этому показателю ПИ продемонстрировали несомненное преимущество, сведя частоту этого осложнения к нулю. Несомненно, это является ценным, поскольку развитие перипротезной серомы, особенно длительной, повышает многократно риск развития инфекционно-гнойных осложнений (что нашло отражение и в наших результатах), и соответственно, неудачи реконструкции. Как видно из табл. 4, в вертикальном положении пациентки обеих групп показали сопоставимые эстетические результаты, с легким превалированием группы ТИ. Но, и при горизонтальных положениях (наклон вперед и лежа на спине) результаты группы ТИ выглядят несколько убедительнее. Это объясняется тем, что грудь с ТИ при изменении положения тела в пространстве может менять свою конфигурацию в ограниченном диапазоне за счет скольжения не растающего имплантата в капсуле. ПИ фактически «закован» в капсульные ткани и не имеет возможности скольжения по грудной стенке в положении на спине или отвисания при наклоне вперед. Иными словами, при изменении положения тела ТИ позволяют достичь не идеальных, но несколько лучших

функциональных результатов, чем ПИ. Худшие эстетико-функциональные результаты в горизонтальных положениях пациенток с ТИ по сравнению с вертикальным положением можно объяснить наличием в ряде случаев капсулярной контрактуры, когда имплантат подвергается компрессии со стороны капсулы, стремится к форме шара, как тела с минимальной поверхностью при неизменном объеме. При этом грудь становится плотной, малоподвижной, что в свою очередь ухудшает симметрию и функциональные характеристики молочной железы. Причем горизонтальные положения пациентов выявляют эту ситуацию гораздо рельефнее, чем вертикальное.

## Выводы

Тип покрытия импланта при одномоментной одноэтапной препекторальной реконструкции оказывает существенное влияние на частоту послеоперационных осложнений, характеризуется различными особенностями послеоперационного периода и полученного эстетического результата. ТИ позволяют добиться более приемлемого эстетического результата за счет снижения риска выраженного контурирования импланта и эффекта рипплинга, что особенно проявляется при изменении положения тела пациентки. Однако, к сожалению, их применение сопровождается более высокой частотой развития хирургических осложнений, приводящих к потере импланта и капсулярной контрактуре III–IV степени по сравнению с ПИ. Таким образом, выбор импланта с тем или иным покрытием для препекторальной реконструкции носит исключительно индивидуальный характер, что, наряду с учетом их особенностей, позволяет добиться требуемого результата при обоих вариантах.

### *Вклад авторов:*

Шатова Ю.С. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Пржедецкий Ю.В. — административная поддержка исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи, научная консультация;

Пржедецкая В.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Ващенко Л.Н. — административная поддержка исследования, научная консультация;

Шевченко Н.А. — получение данных для анализа, написание текста рукописи;

Черникова Е.Н. — получение данных для анализа

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

*Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И., Шатова Ю.С., Франциянц Е.М. и др. Путь персонализированной тактики лечения больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2017;63(5):719–723 [Kit O.I., Shatova Ju.S., Frantsiiants E.M. et al. The way of personalized tactics of treatment of breast cancer patients // Questions of oncology. 2017;63(5):719–723 (In Russ.)].
2. Шатова Ю.С., Ващенко Л.Н., Максимова Н.А. и др. Онкопластические резекции с использованием перемещенных перфорантных лоскутов у пациенток с раком молочной железы и малым/средним объемом молочных желез // Казанский медицинский журнал. 2020;101(1):119–123 [Shatova Ju.S., Vashchenko L.N., Maksimova N.A. et al. Oncoplastic resections using displaced perforant flaps in patients with breast cancer and small/medium breast volume // Kazan Medical Journal. 2020;101(1):119–123 (In Russ.)].
3. Chopra S, Al-Ishaq Z, Vidya R. The Journey of Prepectoral Breast Reconstruction through Time // World J Plast Surg. 2021;10(2):3–13.
4. Marcelli S, Aso J. Preliminary outcomes and comparison of polytech POLYxt<sup>®</sup> and MESMOsensitive<sup>®</sup> breast implants with focus on late seroma: Single-surgeon, retrospective cohort study on 621 consecutive aesthetic breast surgery cases // J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021;74(9):2217–2226. doi:10.1016/j.bjps.2020.12.092
5. Пржедецкая В.Ю., Златник Е.Ю., Позднякова В.В. и др. Некоторые особенности гуморального иммунитета и цитокинового статуса при алломаммопластических операциях у больных раком молочной железы // Современные проблемы науки и образования. 2021(3):142. doi:10.17513/spno.30851 [Przhedetskaia V.Iu., Zlatnik E.Iu., Pozdniakova V.V. et al. Some features of humoral immunity and cytokine status in allomammoplasty operations in breast cancer patients // Modern problems of science and education. 2021(3):142 (In Russ.)].
6. Ribuffo D. et al. Dual-Plane Retro-pectoral Versus Prepectoral DTI Breast Reconstruction: An Italian Multicenter Experience // Aesthetic Plast Surg. 2021;45(1):51–60.
7. De Vita R. et al. Breast Reconstruction Actualized in Nipple-sparing Mastectomy and Direct-to-implant, Prepectoral Polyurethane Positioning: Early Experience and Preliminary Results // Clin Breast Cancer. 2019;19(2):e358–e363. doi:10.1016/j.clbc.2018.12.015
8. Loreti A, Siri G, De Carli M et al. Immediate Breast Reconstruction after mastectomy with polyurethane implants versus textured implants: A retrospective study with focus on capsular contracture // Breast. 2020;54:127–132. doi:10.1016/j.breast.2020.09.009
9. Cardoso MJ, Cardoso JS, Oliveira PH, Gouveia P. The breast cancer conservative treatment. Cosmetic results — BCCT.core — Software for objective assessment of esthetic outcome in breast cancer conservative treatment:

- A narrative review // Comput Methods Programs Biomed. 2016;126:154–9. doi:10.1016/j.cmpb.2015.11.010
10. Marques M, Brown SA, Oliveira I. Long-term follow-up of breast capsule contracture rates in cosmetic and reconstructive cases // Plast Reconstr Surg. 2010;126:769–778.
  11. Pool SMW, Wolthuisen R, Moues-Vink CM. Silicone breast prostheses: a cohort study of complaints, complications, and explantations between 2003 and 2015 // J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2018;71:1563–1569.
  12. Duxbury PJ, Harvey JR. Systematic review of the effectiveness of polyurethane-coated compared with textured silicone implants in breast surgery // J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2016;69(4):452–460.
  13. Loreti A, Siri G, De Carli M et al. Immediate Breast Reconstruction after mastectomy with polyurethane implants versus textured implants: A retrospective study with focus on capsular contracture // Breast. 2020;54:127–132. doi:10.1016/j.breast.2020.09.009
  14. Mazzocchi M, Dessy LA, Corrias F et al. A Clinical Study of Late Seroma in Breast Implantation Surgery // Aesth Plast Surg. 2012;36:97–104. doi:10.1007/s00266-011-9755-3
  15. Плаксин С.А. Поздние серомы после протезирования молочных желез // Новости хирургии. 2019;29(4):402–408. doi:10.18484/2305-0047.2019.4.402 [Plaksin S.A. Late seromas after breast prosthetics // News of surgery. 2019;29(4):402–408. doi:10.18484/2305-0047.2019.4.402 (In Russ.)].
  16. Park BY, Lee DH, Lim SY et al. Is late seroma a phenomenon related to textured implants? A report of rare complications and a literature review // Aesthetic Plast Surg. 2014;38(1):139–145. doi:10.1007/s00266-013-0232-z

Поступила в редакцию 02.03.2022 г.

*Yu.S. Shatova, Yu.V. Przhedetskij, V.Yu. Przhedetckaya, L.N. Vashchenko, N.A. Shevchenko, E.N. Chernikova*

**DTI prepectoral breast reconstruction with implants: texture vs polyurethane**

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Retrospective study included 125 patients with breast cancer, who underwent NSM following DTI prepectoral breast reconstruction with textured implants (98 cases) or polyurethane implants (27 cases) as a part of complex/combined treatment. The most acceptable aesthetic results were after DTI prepectoral reconstructions with TI compared with PI because of reducing the risk of implant contouring (11.2% vs. 40.7%), ripple effect (25.5% vs. 44.4%), especially during the body position changes. However, using of them is associated with a higher rate of surgical complications followed by implant loss (early periprosthetic seroma 3.1% vs 0%, suppuration of the implant capsule 3.1% vs 0%, implant protrusion/extrusion 6.1% vs 0%) and capsular contracture III–IV degree compared with PI (6.1% vs. 3.7%).

**Key words:** breast cancer, prepectoral reconstruction, immediate breast reconstruction

**Сведения об авторах**

*Шатова Юлиана Сергеевна*, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, shat5@rambler.ru

*Пржедецкий Юрий Валентинович*, профессор, д-р мед. наук, заведующий отделением пластической и реконструктивной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, yurypr@gmail.com

*Пржедецкая Виктория Юрьевна*, канд. мед. наук, врач-онколог отделения пластической и реконструктивной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, przhedetskaya\_vi@mail.ru

*Ващенко Лариса Николаевна*, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, shat5@rambler.ru

*Шевченко Наталья Алексеевна*, очный аспирант отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, natastern@mail.ru

*Черникова Елена Николаевна*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, elenache2013@yandex.ru

*Shatova Yu.S.*, Doc. Med. Sci, leading researcher, department of Skin, Bones, Soft tissues and breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia, shat5@rambler.ru

*Przhedekij Yu.V.*, Doc. Med. Sci., Prof., head of the department of reconstructive and plastic surgery National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia, yurypr@gmail.com

*Przhedetckaya V.Yu.*, Cand. Med. Sci., Oncologist, Department of reconstructive and plastic surgery, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia, przhedetskaya\_vi@mail.ru

*Vashchenko L.N.*, Doc. Med. Sci, Prof, Head of the department of Skin, Bones, Soft tissues and breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia, shat5@rambler.ru

*Shevchenko N.A.*, aspirant, department of Skin, Bones, Soft tissues and breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia, natastern@mail.ru

*Chernikova E.N.*, Cand. Med. Sci., researcher, department of Skin, Bones, Soft tissues and breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia, elenache2013@yandex.ru

*Р.В. Орлова<sup>1, 2</sup>, Э.Э. Топузов<sup>2, 3</sup>, П.В. Криворотько<sup>3, 4</sup>, А.А. Вахитова<sup>1, 2</sup>,  
М.И. Глузман<sup>1, 2</sup>, Л.Д. Осидзе<sup>2</sup>*

## **Промежуточные результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования VOG-01: «Оценка эффективности неоадьювантной комбинированной гормонотерапии у пременопаузальных больных с ER+HER2- раком молочной железы»**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра онкологии медицинского факультета

<sup>2</sup> Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Петрова» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации

На сегодняшний день стандартом неоадьювантного лечения HER2-негативного рака молочной железы остается химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов, как при люминальных, так и тройном негативном подтипе опухолей. Целью данной работы стало научное обоснование применения комбинированной гормонотерапии на предоперационном этапе лечения пременопаузальных больных с ER+HER2- раком молочной железы. Проанализировав научные данные, представленные в электронных базах данных (PubMed, MEDLINE, BMS), а также изучив активные клинические исследования на портале ClinicalTrials.gov, мы сделали вывод, что большинство исследований, где применялась гормонотерапия в предоперационном режиме, проведены на популяции постменопаузальных больных. В связи с этим инициировано рандомизированное контролируемое клиническое исследование с целью изучения эффективности и безопасности нового метода предоперационного лечения у пременопаузальных женщин с ER+HER2- РМЖ, предварительные результаты которого будут доложены в данной статье.

В настоящий момент в исследование включено 28 пациентов, из них проанализировано 13 больных, получивших неоадьювантный и хирургический этап комплексного лечения. Исследование продолжается.

**Ключевые слова:** ER+HER2-рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, неоадьювантная гормонотерапия, CDK4/6- ингибиторы, пременопаузальные больные

### **Введение**

Гормонопозитивный (ЭР+, ER+, люминальный) подтип рака молочной железы (РМЖ) —

самый распространенный вариант среди злокачественных опухолей данной локализации. Согласно литературным данным, его частота составляет порядка 70% от всех опухолей молочной железы [1].

С начала 1970-х годов неоадьювантная химиотерапия использовалась для уменьшения стадии местно-распространенного злокачественного процесса, чтобы перевести его из статуса неоперабельного в операбельный [2]. В последние годы неоадьювантная химиотерапия все шире используется и при первично-операбельном (раннем) раке молочной железы из-за ряда преимуществ, таких как повышение показателей органосохраняющей терапии, получении информации о химиочувствительности опухоли in-vivo, которая дает возможность смены терапии при недостаточном ответе [3, 4].

В ряде исследований было продемонстрировано, что достижение полного патоморфологического ответа (pCR — pathologic Complete Response) улучшает общую выживаемость (ОВ) [3, 5]. Однако, стоит отметить, что данная тенденция затрагивает прежде всего трижды-негативный и HER2-позитивный подтипы, в то время как при гормоноположительных опухолях влияние pCR на показатели выживаемости остается дискуссионным. Вероятно, это можно объяснить тем, что pCR — это достаточно редкое событие при люминальных формах РМЖ.

То, что РМЖ — это неоднородная группа заболеваний, стало очевидным для клиницистов еще задолго до появления суррогатных маркеров (рецепторов к эстрогену и прогестерону, HER2-neu, Ki-67). Тогда онкологи апеллировали лишь эмпирическими данными на основании «естественной истории роста» и метастазирования опухоли. С появлением иммуногистохимических маркеров появилось четкое понимание

о гетерогенности РМЖ. На сегодняшний день так же существуют мультигенные сигнатуры, с помощью которых более достоверно можно разделить люминальные формы РМЖ на А и Б подтипы. К сожалению, на территории Российской Федерации в настоящее время они не доступны.

На сегодняшний день терапия РМЖ крайне разнообразна в зависимости от биологического подтипа. Однако, эта тенденция затрагивает прежде всего метастатические формы заболевания. В то же время при местнораспространенном процессе, к сожалению, это наблюдается не при всех вариантах. В частности, неоадьювантное лечение люминального РМЖ так же как при трижды-негативном (ТНРМЖ) подтипе основано на проведении химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов. Ни у кого не вызывает сомнений, что это две большие группы РМЖ с абсолютно разным клиническим течением, прогнозом, патогенезом развития злокачественного процесса. Вероятно, и их лечение должно быть более разнообразным и патогенетически обоснованным.

В пользу данного предположения свидетельствуют и различия в результатах многочисленных исследований по проведению НАХТ в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии ЭР. Например, в исследовании ECTO pCR после НАХТ наблюдался у 45% женщин с ЭР-негативными опухолями против 10,4% в группе больных с ЭР-положительными опухолями [6].

Группой ученых из Гарварда был опубликован мета-анализ, суммарно включивший 27 894 пациентов, получивших неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) при РМЖ. Целью для авторов было изучение представленных исследований, чтобы установить потенциальную связь между pCR и бессобытийной (БСВ) и общей выживаемостью с тщательным учетом подтипа опухоли [7]. В результате, пациенты с pCR после НАХТ имели значительно лучшую БСВ (HR 0,31, 95% PI: 0,24–0,39), особенно для тройного негативного РМЖ (HR 0,18, 95% PI: 0,10–0,31) и HER2-позитивного (HR 0,32, 95% PI: 0,21)–0,47). Так же pCR после НАХТ был связан с улучшением общей выживаемости (HR 0,22, 95% PI: 0,15–0,30). Связь pCR с улучшением БСВ была одинаковой у пациентов, как получавших последующую адьювантную химиотерапию (HR 0,36, 95% PI: 0,19–0,67), так и у пациентов без адьювантной химиотерапии (HR 0,36, 95% PI: 0,27–0,54). Однако, среди пациентов с ЭР-положительными опухолями не было статистически значимых различий в показателях выживаемости в зависимости от достижения полного патоморфологического ответа: у пациентов с достигнутым pCR 5-летняя БСВ составила 86% (95% PI: 74–94%), а ОВ 98% (95% PI: 86%–

100%); при этом у пациентов без pCR 5-летняя БСВ составила 88% (95% PI: 75%–100%), а ОВ 82% (95% PI: 3%–97%).

Таким образом, достижение pCR после НАХТ связано со значительно лучшими показателями БСВ и ОВ, особенно при тройном негативном и HER2+ РМЖ, но, скорее всего, не при люминальных подтипах. Аналогичные исходы при проведении адьювантной химиотерапии или отказе от нее у пациентов, достигших pCR, вероятно, отражают биологию опухоли и системный клиренс микрометастатического заболевания, подчеркивая потенциал стратегий эскалации/деэскалации в условиях адьювантной терапии, основанных на неоадьювантном ответе.

Очевидной причиной низкой частоты выраженных ответов на фоне НАХТ при люминальном РМЖ без гиперэкспрессии HER-2neu является, как правило, невысокий уровень пролиферации клеток и низкий/средний уровень злокачественности опухоли. Также немаловажную роль играет и патогенез заболевания [7].

Было опубликовано несколько крупных мета-анализов, которые показали, что химиоиндуцированная аменорея (ХИА) после адьювантной терапии люминального РМЖ у молодых женщин сопряжена с достоверно лучшим прогнозом в отношении безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). В частности, ученые Китая в своей работе продемонстрировали, что ХИА ассоциируется с улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП; ОР=0,67; 95% ДИ: 0,61–0,74; p<0,001) и общей выживаемости (ОВ; ОР=0,60; 95% ДИ: 0,50–0,72; p<0,001). При анализе подгрупп обнаружено, что ХИА влияет на ВБП (ОР=0,73; 95% ДИ: 0,61–0,88; p=0,001) у пациентов с ЭР-положительными опухолями; но не влияет на ВБП при ЭР-негативных опухолях: ОР=0,97; 95% ДИ: 0,66–1,41; p=0,858). Пациентки с ХИА достигли значительно лучшего прогноза, чем пациентки с сохранной менструальной функцией, независимо от статуса регионарных лимфоузлов, режима химиотерапии или адьювантной эндокринной терапии [8].

Этот факт позволяет сделать предположение, что при ЭР-экспрессирующих опухолях молочной железы эффективность химиотерапии может быть обусловлена не только цитотоксическим эффектом, но и антиэстрогеновым за счет блокирования функции яичников, тем самым приводя к химической кастрации. К сожалению, этот процесс зачастую необратим, что крайне нежелательно в группе молодых женщин, которые, возможно, еще планируют реализацию детородной функции после радикального курса лечения РМЖ.

К настоящему моменту наука шагнула далеко вперед и в арсенале онкологов появляется все

больше современных препаратов, что позволяет нам говорить не только об эффективности лечения, но и о качестве жизни. Таким образом, принимая во внимание невысокую эффективность и токсичность НАХТ, патогенез развития люминального РМЖ, необходимы новые подходы к предоперационному лечению данной нозологии. С учетом наличия гиперэкспрессии ЭР разумно предположение об эффективности неoadъювантной гормонотерапии (НАГТ) этой категории больных.

**Научное обоснование неoadъювантной гормонотерапии при люминальном РМЖ. Обзор клинических исследований.** Мы изучили имеющиеся публикации в нескольких электронных базах данных (PubMed, MEDLINE, BMS), а также провели поиск активных клинических исследований на сайте ClinicalTrials.gov. Проанализировав имеющиеся данные, стоит отметить, что большинство исследований на тему НАГТ были проведены среди популяции женщин, находящихся в менопаузе [7–8]. Это послужило обоснованием включению гормонотерапии в современные рекомендации как вариант возможного неoadъювантного лечения для данной группы больных.

В частности, одним из первых исследований, сравнивающих НАГТ у больных в менопаузе с люминальным подтипом РМЖ со стандартной химиотерапией, стало отечественное исследование, проведенное исследователями из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [9]. Авторы продемонстрировали, что частота объективного ответа (ЧОО) при гормонотерапии была сопоставима с таковой при химиотерапии — 65,5 и 63,6% соответственно ( $p > 0,5$ ). При этом не было выявлено значимой разницы в показателях 5-летней БРВ между 121 больной, получавшей неoadъювантную эндокринотерапию, и 118, получавшими химиотерапию: 71,0 и 67,7% ( $p > 0,5$ ). Также не было различий между гормоно- и химиотерапией в отношении частоты локорегионарного рецидива и появления отдаленных метастазов у больных (8,2 и 7,6%,  $p = 0,99$ ; 14,8 и 15,2%,  $p = 0,83$  соответственно).

Эффективность комбинированной гормонотерапии среди менопаузальных женщин была продемонстрирована в рандомизированном, параллельном, не сравнительном исследовании II фазы NeoPAL (NCT02400567) [12]. 106 пациентов с ЭР-положительным, HER2-отрицательным РМЖ II–III стадии, не являющиеся кандидатами на органосохранную операцию, были случайным образом распределены в одну из групп: на летрозол и палбоциклиб в течение 19 нед или 3 цикла НАХТ по схеме FEC с последующими 3 циклами доцетаксел. Первичной конечной

точкой была частота полных и выраженных патоморфологических регрессий (показатель RCB 0–I — Residual Cancer Burden). Вторичные конечные точки включали клинический ответ, динамика Ki67 и переносимость. RCB 0–I наблюдался у четырех и восьми пациентов в группах LETPAL [7,7% (95% ДИ 0,4–14,9)] и химиотерапии [15,7% (95% ДИ 5,7–25,7)] соответственно. Частота патологического полного ответа составила 3,8% и 5,9%. Клинический ответ (75%) и частота органосохраняющих операций (69%) были одинаковыми в обеих группах. Предоперационный эндокринный прогностический индекс 0 баллов (выживаемость, специфичная для РМЖ) наблюдался у 17,6 и 8,0% пациентов в LETPAL и химиотерапии соответственно. Профиль безопасности был ожидаемо лучше в группе экспериментального лечения по сравнению со стандартной химиотерапией: 2 против 17 серьезных нежелательных явлений (включая 11 серьезных НЯ 4 степени в группе химиотерапии).

Было проведено молекулярно-генетическое тестирование опухолей на основе мультигенной панели Prosigna®. Популяция пациентов включала ранний Люминальный А N+ или Люминальный Б РМЖ с высоким риском рецидива согласно шкале Prosigna (средний балл ROR 70–73). 44% пациентов в группе LETPAL получали после операции адъювантную химиотерапию.

Основные выводы, сделанные авторами: частота выраженного патологического ответа при НАГТ существенно не отличается от химиотерапии: 7,6% RCB 0–I для LETPAL по сравнению с 15,7% для химиотерапии; частота отсутствия патоморфологического ответа даже несколько выше в группе химиотерапии: 47,1 RCBIII против 40,4%; частота клинических ответов и частота органосохраняющих операций была сопоставима в обеих группах; отмечена эквивалентная 3-летняя безрецидивная выживаемость; исследование недостаточно мощное для окончательных выводов, но убедительно свидетельствует о том, что такой предоперационный подход без применения химиотерапии для люминальных подтипов РМЖ заслуживает дальнейшего изучения.

Результаты первого проспективного рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности НАГТ в группе пременопаузальных больных с ЭР+ HER2-отрицательным РМЖ были опубликованы относительно недавно, в 2020 г. [13]. Пациенты были распределены в одну из групп: либо для получения 24-недельного курса НАХТ, либо НАГТ (гозерелин+тамоксифен). Основная цель была доказать не меньшую эффективность экспериментальной гормонотерапии по сравнению с НАХТ. Объективный ответ оценивался с помощью МРТ молочных желез.

Вторичными конечными точками были частота pCR, динамика Ki-67, частота органосохраняющих операций и качество жизни. В общей сложности в исследование были включены 187 пациенток, из которых в группе химиотерапии были 95 женщин, в группе гормонотерапии — 92. В группе НАХТ у большего количества пациенток был достигнут полный или частичный ответ по сравнению с группой НАГТ (83,7 против 52,9%, 95% ДИ: 17,6–44,0,  $p < 0,001$ ). У 3 пациенток на фоне химиотерапии был достигнут полный патоморфологический регресс (pCR) опухоли, в то время как при гормонотерапии pCR был в одном случае ( $p < 0,005$ ). Не было различий в частоте конверсии объема оперативных вмешательств от мастэктомии до органосохраняющих вариантов (13,8% для НАХТ против 11,5% для НАГТ;  $p = 0,531$ ) и изменения Ki-67 ( $p = 0,114$ ). Частота нежелательных явлений ожидаемо была выше в группе НАХТ: 19 пациентов имели нежелательные явления 3-й степени или выше, в то время как в группе НАГТ выраженных побочных эффектов отмечено не было. Исследователи сделали вывод, что в общей популяции ЭР+ HER2- РМЖ стандартная НАХТ приводит к лучшим результатам по сравнению с гормонотерапией (гозерилин+тамоксифен) в предоперационном режиме. Тем не менее авторы рассматривают применение НАГТ при люминальных РМЖ с низкой пролиферативной активностью, G1-2, а также при больших опухолях или анатомических особенностях, при которых органосохраняющая операция не осуществима в принципе. Потому что частота органосохраняющих операций была одинаковой в обеих группах, не наблюдалось различий в динамике Ki-67 и гор-

монотерапия переносилась существенно лучше, чем стандартная химиотерапия.

Также авторы рекомендуют выполнять мультигенный анализ (например, Oncotype DX или MammaPrint) до начала НАГТ, чтобы выяснить, необходима ли химиотерапия для конкретной пациентки [14].

Обращает на себя внимание открытое исследование NSABP FB-13 II фазы, посвященное изучению биологического и клинического эффекта НАГТ летрозолом, палбоциклибом и аналогом гонадотропин-рилизинг гормона у пациенток в пременопаузе с ЭР+ HER2- ранним инвазивным РМЖ. Пациентки будут получать летрозол 2,5 мг и палбоциклиб 125 мг перорально ежедневно в течение 21 дня 28-дневного цикла и гозерелин 3,6 мг подкожно в день 1 каждого 28-дневного цикла. На 6-й неделе исследуемой терапии пациенткам будет выполнена повторная биопсия: при значении Ki-67 менее 10% пациентки продолжат экспериментальное лечение в общей сложности 6 циклов, а при Ki-67  $\geq 10\%$  на 6-й неделе завершат НАГТ и начнут НАХТ или перейдут к операции по усмотрению лечащего врача [15, 16]. Результаты данного исследования пока не опубликованы.

**Инициативное исследование.** Учитывая недостаточную изученность вопроса НАГТ молодых женщин, а также ограниченное количество исследований на эту тему, нами было инициировано проспективное рандомизированное контролируемое исследование, где применяется наиболее эффективная на сегодняшний день опция комбинированной гормонотерапии: агонист гонадотропин-рилизинг гормона+«чистый» антиэстроген (фулвестрант)+CDK4/6 ингибитор.

## Дизайн исследования



Схема 1. Рандомизированное контролируемое исследование: «Оценка эффективности неoadъювантной комбинированной гормонотерапии у пременопаузальных больных ER+/HER2- раком молочной железы»

Проект реализуется на базе Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера. В настоящее время получено заключение локального этического комитета о разрешении проведения данного исследования, ведется активное включение больных. Исследование зарегистрировано на международном портале ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04753177) [17].

Дизайн исследования представлен на схеме 1. Для включения пациентов в исследование и однородности распределения в обеих группах предполагается проведение блочной рандомизации с переменным блоком.

Целью нашего исследования стало выявление принципиально нового метода предоперационного лекарственного лечения РМЖ для возможности персонализированного подхода с учетом биологического подтипа опухоли. Команда исследователей ожидает от реализации проекта получение подтверждения целесообразности применения комбинированной гормонотерапии у молодых женщин с люминальными подтипами РМЖ в неоадьювантном режиме, определение параметров, предсказывающих чувствительность к предоперационной гормонотерапии.

Согласно протоколу исследования, оценка эффективности лечения проводится каждые 8 нед с помощью контрастной маммографии и УЗИ молочных желез и аксиллярных лимфоузлов. Дополнительными методами визуализации первичной опухоли являются МРТ молочных желез и маммолимфосцинтиграфия.

В группе НАГТ дополнительно проводится промежуточная трепан-биопсия опухоли и оценка уровня Ki-67 на 6-й неделе лечения. В отсутствие снижения или роста уровня Ki-67 и при прогрессировании процесса по результатам УЗИ/маммографии на фоне экспериментального лечения рекомендован переход к стандартному химиотерапевтическому лечению с включением антрациклинов и таксанов или к оперативному этапу лечения на усмотрение лечащего врача и пациента.

Всем пациенткам с целью подтверждения пременопаузального статуса проводится биохимический анализ крови для определения уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола до начала неоадьювантного лечения, на фоне него и после завершения. При недостаточной овариальной супрессии рекомендовано завершение НАГТ и переход к стандартным методам лечения или удаление яичников и продолжение НАГТ (если предполагается овариальная супрессия в адьювантном режиме и не планируется реализация репродуктивной функции).

С целью оценки качества жизни на фоне проводимого лечения пациентки проходят анкетирование по опроснику EORTC QLQ-C30 для оценки качества жизни.

Гипотеза исследования: НАГТ в комбинации с таргетной терапией пременопаузальных женщин с люминальным HER2-отрицательным РМЖ приводит к результатам не хуже, чем НАХТ, но с меньшей токсичностью.

Первичная конечная точка исследования:

- Частота объективного ответа (ЧОО).

Вторичные конечные точки:

- Частота полного и выраженного патоморфологического ответа (класс RCB 0–I).

- Снижение уровня Ki67.

- Частота органосохранных операций.

- Качество жизни.

В дальнейшем запланирована оценка отдаленных результатов показателей выживаемости: 3-и 5-летней **безрецидивной выживаемости**.

При выраженном (RCB I) и полном (RCB 0) патоморфологическом ответе на фоне НАГТ предусмотрен отказ от проведения адьювантной химиотерапии (при согласии пациента).

На сегодняшний день в исследование включены 28 пациенток, из которых 14 в группе НАХТ и 14 — в группе комбинированной гормонотерапии. На момент написания данной статьи завершили неоадьювантное лечение и прошли оперативный этап лечения 6 пациенток из группы стандартного лечения и 7 пациенток из группы НАГТ.

Суммарно в обеих группах 15 пациенток продолжают лечение, в данный анализ они не вошли. В табл. 1 представлены основные клинико-морфологические характеристики включенных в исследование больных. Все пациентки молодого возраста: в группе НАХТ средний возраст составил 45 лет, в группе НАГТ 46 лет. В исследование были включены женщины только в биохимически подтвержденной пременопаузе. Большинство опухолей в обеих группах относились к люминальному В подтипу, однако, среднее значение индекса пролиферации клеток не было высоким: 27% в группе НАХТ и 28% в группе НАГТ.

Завершившими неоадьювантное лечение пациентами считались те, которые получили как минимум 6 циклов в группе НАХТ (16 нед терапии) и 4 цикла в группе НАГТ (16 нед терапии). Проведение оперативного этапа лечения предполагалось не ранее чем через 3 нед от последнего цикла НАХТ или последнего дня приема CDK4/6-ингибитора в группе НАГТ. Объективный ответ оценивался по следующим критериям: 1) частичный ответ (уменьшение опухолевого узла более чем на 20%); 2) прогрессирование (увеличение опухолевого узла); 3) стабилизация (размер опухолевого узла без изменений или уменьшение менее чем на 20%). Результаты предварительного анализа представлены в табл. 2.

**Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных с ER+/HER2- раком молочной железы**

Группа лечения	НАХТ	НАГТ
Количество пациентов, N	14	14
Средний возраст, лет	45	46
ЭР+, N (%)	14 (100%)	14 (100%)
ПР+, N (%)	14 (100%)	14 (100%)
ЭР, Allred score среднее (баллы)	7,8 баллов	8 баллов
ПР, Allred score среднее (баллы)	6,4 баллов	7,6 баллов
Люминальный А (Ki67 ≤20%), N	4	3
Люминальный В (Ki67 >20%), N	10	11
Ki67 среднее (%)	27 %	28%
G1	3	1
G2	10	12
G3	1	0
Протоковый РМЖ	12	13
Дольковый РМЖ	2	1
cT1c	2	1
cT2	10	12
cT3	0	0
cT4b	2	1
cN0	2	1
cN1	12	11
cN2	0	0

**Таблица 2. Промежуточные результаты лечения у больных с ER+/HER2- раком молочной железы, завершивших неoadъювантное лечение**

Группа лечения	НАХТ	НАГТ
Количество пациентов, N	6	7
НАХТ/НАГТ в полном объеме, N1	6	4
НАХТ/НАГТ 16 нед, N2	0	3
НАХТ/НАГТ менее 16 нед, N3	0	0
Частичный ответ	6	4
Стабилизация	0	3
Прогрессирование	0	0
Мастэктомия	1	2
Органосохранная операция	83%	71%
RCVIII	0	2
RCVII	4	3
RCVI	0	0
RCV0	2	0
pTis	1	0
pT0	1	0
pT1	3	4
pT2	1	3
pN0	5	3
pN1	1	3
pN2	0	1

Из шести пациентов в группе химиотерапии все прошли неoadъювантное лечение в полном объеме — 8 курсов, а также у всех пациентов был достигнут частичный ответ, что позволило пяти больным провести органосохраняющую операцию. В группе экспериментального лечения из семи пациентов четверо получили НАГТ в полном объеме — 6 циклов, у них зарегистрирован частичный ответ. Трое больных из семи получили НАГТ в объеме 4 циклов (16 нед лечения) и в связи с не достаточной эффективностью (только стабилизация процесса) неoadъювантное лечение у данной подгруппы было прервано и проведено оперативное лечение. Тем не менее частота органосохраняющих операций в группе гормонотерапии была высокой — 71%.

### Выводы

Вопрос об объеме неoadъювантной терапии люминальных подтипов рака молочной железы, а также об используемых противоопухолевых агентах, остается дискуссионным. На сегодняшний день активно изучается метод комбинированной гормонотерапии у пациентов, достигших стойкой менопаузы. Однако, в группе пременопаузальных женщин аналогичных исследований не было представлено до настоящего времени. В связи с этим, проведение такого рода инициативного исследования целесообразно и своевременно. Безусловно, делать какие-либо выводы на основании предварительных результатов нашего исследования на данном этапе рано, учитывая малую выборку пациентов. Однако, даже на этом количестве больных отмечена тенденция к подтверждению гипотезы данного исследования, что неoadъювантная гормонотерапия не уступает по эффективности химиотерапии. При этом отмечена очевидная более низкая токсичность экспериментального лечения по сравнению с химиотерапией

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

- DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of oncology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2008:1634.
- Rubens R.D et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer // Eur. J. Cancer. 1980;16(3):351–356.
- von Minckwitz G et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // J. Clin. Oncol. 2013;31(29):3623–3630.
- Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2007(2), CD005002.

5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27–39.
6. Gianni L, Baselga J, Eiermann W. et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF) // *J Clin Oncol.* 2005;23(16\_suppl):513.
7. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis // *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–2848. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
8. Zhou Q, Yin W, Du Y et al. Prognostic impact of chemotherapy-induced amenorrhea on premenopausal breast cancer: a meta-analysis of the literature // *Menopause.* 2015;22(10):1091–97. doi:10.1097/GME.0000000000000440
9. Matthew J. Ellis corresponding author and Cynthia Ma, Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial // *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(Suppl 1):33–43. doi:10.1007/s10549-007-9701-x
10. Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial Randomized Controlled Trial // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134(6):715–22. doi:10.1007/s00432-007-0343-5
11. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. и др. Неoadъювантная терапия гормонозависимого рака молочной железы // *Злокачественные опухоли.* 2012;2(2):6–11 [Semiglazov VF, Semiglazov VV, Manikhas AG et al. Neoadjuvant therapy for hormone-dependent breast cancer // *Zlokachestvennyye opukholi.* 2012;2(2):6–11 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2012-2-6-11
12. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer // *Ann Oncol.* 2018;29(12):2334–2340. doi:10.1093/annonc/mdy448. PMID: 30307466
13. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer // *Br J Cancer.* 2007;97(6):802–8. doi:10.1038/sj.bjc.6603947
14. Kim HJ, Noh WC, Lee ES et al. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2020;22:54. doi:10.1186/s13058-020-01288-5
15. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial *Clinical Trial // Lancet Oncol.* 2012;13(4):345–52. doi:10.1016/S1470-2045(11)70373-4
16. Biological and Clinical Effects of Palbociclib With Ovarian Suppression and Letrozole in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer, *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03628066.*
17. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04753177.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04753177)

Поступила в редакцию 28.03.2022 г.

R.V. Orlova<sup>1,2</sup>, E.E. Topuzov<sup>2,3</sup>, P.V. Krivorotko<sup>3,4</sup>,  
A.A. Vakhitova<sup>1,2</sup>, M.I. Gluzman<sup>1,2</sup>, L.D. Osidze<sup>2</sup>

**Intermediate results of the prospective randomized controlled trial VOG-01: «Evaluation of the efficacy of neoadjuvant combined hormone therapy in premenopausal patients with ER+HER2- breast cancer»**

<sup>1</sup> St Petersburg University, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Oncological Dispensary, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Petrov National Medical Cancer Research Centre, St Petersburg, Russia

To date, the standard of care for neoadjuvant treatment of HER2-negative breast cancer remains chemotherapy with the inclusion of anthracyclines and taxanes in both luminal and triple-negative tumor subtypes. The purpose of this article was to scientifically substantiate the use of combined hormone therapy at the preoperative treatment of premenopausal patients with ER+HER2- breast cancer. After analyzing the scientific data presented in scientific databases (PubMed, MEDLINE, BMS), as well as studying active clinical trials on the ClinicalTrials.gov, we concluded that most of the studies where hormone therapy was used in the preoperative regimen were conducted in the postmenopausal patient. In this regard, a randomized controlled clinical trial was initiated to study the efficacy and safety of a new method of preoperative treatment in premenopausal women with ER+HER2- breast cancer, the preliminary results of which will be reported in this article. Currently, the study included 28 patients, of which 13 patients were analyzed who received the neoadjuvant and surgical stages of complex treatment. The research is ongoing.

**Key words:** ER+HER2- breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant hormone therapy, CDK4/6 inhibitors, premenopausal patients

**Сведения об авторах**

*Орлова Рашида Вахидовна*, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9; главный специалист по клинической онкологии и реабилитации, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, orlova\_rashida@mail.ru

*Топузов Эльдар Эскендерович*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Опеля СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный врач СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 46, eltop@inbox.ru

*Криворотько Петр Владимирович*, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, ведущий научный сотрудник НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, oncl@rion.spb.ru

*Вахитова Альмира Альбердовна*, аспирант кафедры онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; врач-онколог, Городской клинический онкологический диспансер, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, alberdovna@mail.ru

*Глузман Марк Игоревич*, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий 12-м химиотерапевтическим отделением, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56, lok2008@list.ru

*Осидзе Лери Джемалович*, СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», врач-онколог, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 46, dlinniiparahod@gmail.com

*Orlova Rashida*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncology, Faculty of Medicine, St Petersburg University, 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Specialist in Clinical Oncology and Rehabilitation, City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia, orlova\_rashida@mail.ru

*Topuzov Eldar*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Surgery named after V.A. Opperl of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Head of City Clinical Oncological Dispensary, 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia, eltop@inbox.ru

*Krivorotko Petr*, Dr. of Sci. (Med.), Professor in Department of Oncology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Head of the Breast Cancer Surgical Department, Head of the Oncology Department and Reconstructive Plastic Surgery, Leading Researcher in NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya Str., p. Pesochny, St. Petersburg, 174644, oncl@rion.spb.ru

*Vakhitova Almira*, Postgraduate Student, St Petersburg University, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist in City Clinical Oncological Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia, alberdovna@mail

*Gluzman Mark*, candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University; Saint-Petersburg «City Clinical Oncological Dispensary», Head of the 12th Chemotherapy Department, 56 Veteranov Avenue, St. Petersburg, 198255, lok2008@list.ru

*Osidge Almira Leri*, Oncologist in City Clinical Oncological Dispensary, 56, Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia, dlinniiparahod@gmail.com

*Н.Ю. Саманева, Л.Ю. Владимирова, Е.М. Франциянц, А.Б. Сагакянц, А.Э. Сторожасова, И.Б. Лысенко, Е.А. Калабанова, С.Н. Кабанов, А.В. Тишина, Я.С. Гайсултанова*

## **Количество циркулирующих опухолевых клеток, факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Благодаря активному скринингу для раннего выявления рака молочной железы (РМЖ), а также новым опциям лечения смертность от него существенно снизилась. Однако у значительной части пациентов с метастатическим РМЖ на момент постановки диагноза возникает прогрессирование заболевания. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) — специфический подтип рака, для которого характерны клинические признаки, включающие высокую инвазивность, высокий метастатический потенциал, склонность к рецидивам и неблагоприятный прогноз. Известно, что он не имеет точек приложения к эндокринной терапии или применению анти-HER2-терапии. Поиск новых маркеров является важным направлением в прогнозировании течения заболевания и эффективности лечения, мониторинге прогрессирования и рецидива. В данном исследовании представлены результаты изучения содержания факторов роста и прогрессирования (TGF $\beta$ , TGFR2, TNF $\alpha$ , TNF $\alpha$ R1, TNF $\alpha$ R2, CD-44 и MMP-9) и циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови у 56 больных местнораспространенным ТНРМЖ, которым было проведено комплексное лечение. Выявлен комплекс факторов роста и прогрессии, определяющий чувствительность и резистентность к химиотерапии при всех подтипах РМЖ. Установлено, что снижение уровня TGF- $\beta$ , TNF $\alpha$ , MMP-9, CD-44 и ЦОК после неoadьювантной химиотерапии определяет в дальнейшем ремиссию в течение 3 лет. Напротив, стабилизация или увеличение этих показателей приводит в дальнейшем к раннему прогрессированию злокачественного процесса.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadьювантная химиотерапия, факторы роста и прогрессирования, ИГХ, ремиссия, прогрессирование, ЦОК, резистентность к химиотерапии

Несмотря на улучшение показателей 10-летней общей выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ), это заболевание остается основной причиной смерти от рака у женщин во всем мире. Одними из основных причин является возникновение рецидива опухоли и резистентности к терапии [1]. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет 10–20% всех инвазивных раков молочной железы [2]. Научные и клинические исследования подтверждают агрессивную природу ТНРМЖ по сравнению с другими подтипами РМЖ [3]. Отмечено, что это специфический подтип рака, который имеет клинические признаки, включающие высокую инвазивность, значительный метастатический потенциал, склонность к рецидивам и неблагоприятный прогноз [4]. Поскольку у ТНРМЖ отсутствует экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2, он не имеет точек приложения к эндокринной терапии или применению анти-HER2 терапии. Поэтому поиск новых стратегий лечения и диагностики ТНРМЖ стала насущной клинически значимой проблемой. При этом, развитие резистентности к терапии, прогрессирование заболевания за счет появления рецидивов и отдаленного метастазирования является основной проблемой в практике онколога.

Важной областью современных исследований является исследование биомаркеров рака, которые могут играть важную роль в таких областях, как диагностика, мониторинг прогрессирования, рецидивирование заболевания, прогнозирование эффективности лечения и скрининг [5].

Метастазирование опухолей — многостадийный, мультифакторный, сложноорганизованный процесс. Особая роль в нем принадлежит факторам роста и прогрессирования — таких как TGF $\beta$ , TGF $\beta$ -R2, TNF $\alpha$ , TNF $\alpha$ -R1, TNF $\alpha$ -R2, CD-44. В последние годы был достигнут значительный прогресс в исследованиях биомаркеров рака, в том числе посвященных изучению MMP-9 [5]. MMP-9 представляет собой протеа-

зу, которая играет важную роль во многих биологических процессах. Было установлено, что MMP-9 участвует в патогенезе рака.

Также по данным литературы одним из факторов-предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза являются наличие циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в периферической крови [6]. Недавно были достигнуты успехи в фенотипировании и генотипировании ЦОК, которые расширяют наши представления о прогностической роли ЦОК в отношении чувствительности или резистентности к терапии. Кроме того, изменения фенотипических маркеров ЦОК в ходе лечения могут служить мониторингом для оценки эффективности проводимой терапии [7]. Поэтому актуальным является изучение ЦОК, факторов роста и прогрессирования в крови больных ТНРМЖ получивших неoadъювантную химиотерапию.

Целью исследования являлось изучение уровня TGFβ, TGFβ-R2, TNFα, TNFα-R1, TNFα-R2, CD-44, MMP-9 и ЦОК в крови больных тройным негативным раком молочной железы получивших неoadъювантную химиотерапию.

### Материалы и методы

В исследование были включены данные о 56 больных местно-распространенным первично неоперабельным ТНРМЖ III стадии в возрасте от 30 до 65 лет, имеющих соматический статус по шкале ECOG-WHO от 0 до 1 баллов (по шкале Карновского от 100 до 80%). После установления диагноза и проведения комплексного лечения больные находились под наблюдением, по результатам которого были разделены на 2 группы. Первую группу составили 34 больных, у которых наблюдалось ранее прогрессирование заболевания (местный рецидив или отдаленное метастазирование) в сроки от 6 до 12 мес. Во вторую группу включены 22 пациентки, у которых ремиссия после проведенного лечения сохранялась в течение не менее 3 лет (36 мес).

В сыворотке крови больных с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: CD-44, MMP-9 (BenderMedSystem, Австрия); TGFβ, TGFβ-R2 (RayBiotech, США); TNFα, TNFα-R1 и TNFα-R2 (R&D

systems, USA&Canada). Уровни ЦОК оценивали с использованием системы CellSearch™ Veridex, Johnson & Johnson (США). Для сравнения показателей использовали образцы плазмы здоровых доноров.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней арифметической ( $M \pm s$ ). Достоверность отличий между выборками оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (отличия считали достоверными при  $p < 0,05$ ).

### Результаты

Интересными являются результаты изучения показателей в крови до лечения у больных с последующей ранней прогрессией (табл. 1). Найдено, что до лечения в крови больных содержание рецептора TGFβ-R2 было повышено в 2,6 раза, TNFα в 7,7 раз, его рецепторов TNFα-R1 в 1,9 раза и TNFα-R2 3,3 раза. Также было отмечено, что уровень CD-44 и MMP-9 в крови больных был выше в 7,3 раза и 3,4 раза соответственно.

При анализе динамики изменений показателей после химиотерапии в крови больных с последующей ранней прогрессией (см. табл. 1) было выявлено отсутствие значимых изменений уровня TGF-β относительно показателя до лечения. Рецептор TGFβ-R2, был повышен по сравнению с его показателями до лечения в 1,9 раза и соответственно показатель в 4,8 раза превышал нормативные значения.

После неoadъювантных курсов химиотерапии уровень CD-44 и TNFα остался без изменений. Содержание MMP-9 увеличилось в крови этого контингента больных в 1,5 раза и стало выше нормы в среднем в 5 раз. Также обращает внимание, что в этот период отмечен значительный рост показателя ЦОК на 206% по сравнению с исходными значениями. Кроме того, представляло интерес рассмотреть изучаемые показатели до лечения у больных с последующей ремиссией.

**Таблица 1. Факторы роста и прогрессирования в крови больных раком молочной железы с последующей ранней прогрессией**

Показатели	Доноры	ТНРМЖ	
		до лечения	после ХТ
TGFβ, пг/мл	210,1±19,6	194,1±18,3	178,9±16,9
TGFβ-R2, пг/мл	99,7±8,2	255,1±26,1	479,2±43,8 <sup>1</sup>
TNFα, пг/мл	1,1±0,2	8,5±0,8 <sup>1</sup>	8,5±0,9 <sup>1</sup>
TNFα-R1, пг/мл	405,2±35,4	755,4±63,1 <sup>1</sup>	773,3±72,5 <sup>1</sup>
TNFα-R2, пг/мл	829,2±74,6	2757,7±242,1	2442,3±252,3
CD-44, нг/мл	25,1±2,6	182,8±17,6	181,5±19,4
MMP-9, нг/мл	48,3±4,6	162,4±14,2	237,5±24,2 <sup>1</sup>
ЦОК	–	3,2±0,9	9,8±4,6 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Достоверно по отношению к этапу «до лечения» ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Факторы роста и прогрессирования в крови больных раком молочной железы с последующей ремиссией**

Показатели	Доноры	ТНРМЖ	
		до лечения	после ХТ
TGF $\beta$ , пг/мл	210,1 $\pm$ 19,6	364,3 $\pm$ 33,1	209,2 $\pm$ 19,7 <sup>1</sup>
TGF $\beta$ -R2, пг/мл	99,7 $\pm$ 8,2	628,5 $\pm$ 64,6	207,1 $\pm$ 22,4 <sup>1</sup>
TNF $\alpha$ , пг/мл	1,1 $\pm$ 0,2	6,3 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>
TNF $\alpha$ -R1, пг/мл	405,2 $\pm$ 35,4	1067,8 $\pm$ 89,1	530,3 $\pm$ 57,3 <sup>1</sup>
TNF $\alpha$ -R2, пг/мл	829,2 $\pm$ 74,6	3508,8 $\pm$ 253,1	2036,95 $\pm$ 189,2 <sup>1</sup>
CD-44, нг/мл	25,1 $\pm$ 2,6	182,5 $\pm$ 16,9	82,7 $\pm$ 7,5 <sup>1</sup>
MMP-9, нг/мл	48,3 $\pm$ 4,6	196,5 $\pm$ 17,3	111,5 $\pm$ 9,6 <sup>1</sup>
ЦОК	–	7,7 $\pm$ 1,9	1,3 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Достоверно по отношению к этапу «до лечения» ( $p \leq 0,05$ ).

Результаты представлены в табл. 2. Обнаружено, что в крови больных практически все исследуемые показатели до лечения имели значимые отличия от нормативных значений в сторону увеличения. Исключение составил уровень TGF $\beta$  — этот показатель превосходил нормативные значения на 73,4%. Выше нормы был и уровень рецептора TGF $\beta$ -R2 в 6,3 раза, что сопровождалось ростом показателя CD-44 в 7,3 раза. Оценивая уровни TNF $\alpha$  и его рецепторов TNF $\alpha$ -R1, TNF $\alpha$ -R2, было получено повышение в 5,7, 2,6 и 4,2 раза. Показано достоверное повышение уровня MMP-9 в 4,1 раза.

Динамика изменения показателей в крови больных с последующей ремиссией представлена в табл. 2. Уровень TGF $\beta$  и его рецепторов TNF $\alpha$ -R1, TGF $\beta$ -R2 снизился относительно предыдущего срока на 56,7, 53,9, 67% соответственно. Динамика снижения содержания в крови больных РМЖ отмечена и для других исследованных показателей. Так уровень CD-44 снизился на 54,7%; уровень TNF $\alpha$  — на 50,8%; TNF $\alpha$ -R1 — на 50,3%; TNF $\alpha$ -R2 — на 41,9% и MMP-9 — на 43,3%. Наблюдалось статистически значимое снижение количества ЦОК на 80% по сравнению с исходными показателями.

В настоящем исследовании полученные результаты подводят к пониманию механизмов выработки резистентности к проводимой терапии и риска прогрессирования заболевания. Так в отдельных исследованиях показана роль трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) в регуляции пролиферации опухолевых клеток, метастазирования и ремоделирования внеклеточного матрикса [8]. В ответ на воздействие TGF $\beta$  клетки эпителия и карциномы подвергаются частичному или полному эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), что способствует его прогрессированию. Этот процесс рассматривается как обратимый, потому что клетки возвращаются к эпителиальному фенотипу после удаления

TGF $\beta$ . Однако авторы обнаружили, что стабилизированный ЭМП сопровождался постоянно повышенной выработкой стволовых клеток и устойчивостью к противоопухолевым препаратам. Фактор некроза опухоли, альфа (TNF $\alpha$ ), регулирует активность стволовых раковых клеток, что также влияет на прогрессирование.

Было обнаружено, что MMP-9 является потенциальным биомаркером для нескольких видов рака [9]. Его можно использовать в качестве биомаркера при диагностике, мониторинге эффективности лечения и прогрессирования заболевания. Для достижения более высокой специфичности определение MMP-9 можно использовать в сочетании с другими биомаркерами рака [10]. Изучение биологических характеристик опухоли и ее индивидуальных параметров позволит персонифицировать тактику лечения этой категории больных и, соответственно, улучшить его результаты [11].

ЦОК — клетки, происходящие из первичной опухоли и определяющиеся в периферической крови больных, были идентифицированы как потенциальный источник микрометастазирования, и стали активной областью исследования рака [12]. ЦОК предположительно играют важную роль в реализации гематогенного и лимфогенного путей метастазирования. Молекулярная характеристика ЦОК может позволить клиницистам индивидуализировать лечение пациентов со злокачественными новообразованиями и использовать их для мониторинга резистентности к проводимой противоопухолевой терапии в режиме реального времени [13].

Высокая гетерогенность, агрессивный характер и ограниченные возможности лечения ТНРМЖ являются основными факторами, способствующим неблагоприятному исходу этих больных. ТНРМЖ имеет наибольший процент летальности в сравнении с другими подтипами рака молочной железы.

### Заключение

Таким образом, исследование описанных маркеров позволяет определить чувствительность и резистентность к проводимому лечению. Снижение уровня TGF- $\beta$ , TNF $\alpha$ , MMP-9, CD-44 и ЦОК после комплексного лечения позволяет прогнозировать дальнейшую ремиссию. В то же время стабилизация или увеличение этих показателей позволяет предсказать раннее прогрессирование злокачественного процесса. Оценка показателей факторов роста и прогрессирования и исследование количества ЦОК может играть важную прогностическую роль и выделять группу пациентов с развитием резистентности к проводимому лечению. В дальнейшем это позволит индивидуализировано подходить к разработке тактики лечения в клинической практике.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. doi:10.3322/caac.21442
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
3. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease // *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(11):674–690. doi:10.1038/nrclinonc.2016.66
4. O'Connor CJ, Chen T, González I et al. Cancer stem cells in triple-negative breast cancer: a potential target and prognostic marker // *Biomark Med*. 2018;12(7):813–820. doi:10.2217/bmm-2017-0398
5. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances // *Sensors (Basel)*. 2018;18(10):32–49. doi:10.3390/s18103249
6. Munzone E, Botteri E, Sandri MT et al. Prognostic value of circulating tumor cells according to immunohistochemically defined molecular subtypes in advanced breast cancer // *Clin Breast Cancer*. 2012;12(5):340–6. doi:10.1016/j.clbc.2012.07.001
7. Paoletti C, Hayes DF. Circulating Tumor Cells // *Adv Exp Med Biol*. 2016;882:235–58. doi:10.1007/978-3-319-22909-6\_10
8. Papageorgis P, Stylianopoulos T. Role of TGF $\beta$  in regulation of the tumor microenvironment and drug delivery (review) // *Int J Oncol*. 2015;46(3):933–43. doi:10.3892/ijo.2015.2816
9. Liang S, Chang L. Serum matrix metalloproteinase-9 level as a biomarker for colorectal cancer: a diagnostic meta-analysis // *Biomark Med*. 2018;12(4):393–402. doi:10.2217/bmm-2017-0206
10. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А. и др. Экспрессия P53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы // *Фундаментальные исследования*. 2014;10(1): 85–88. doi:fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219 [Kit OI, Shatova YS, Novikova IA et al. Ekspressiy P53 i BCL2 pri razlichnih podtipah raka molochnoy zhelezi // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014;10(1): 85–88 (In Russ.)]. doi:fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219
11. Кит О.И., Шатова Ю.С., Франциянц Е.М. и др. Путь к персонализированной тактике лечения больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии*. 2017;63(5):719–723. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-5-719-723 [Kit OI, Shatova YS, Franciyanc EM et al. Put k personifecirovannoy taktike lechenia bolnih rakom molochnoy zhelezi // *Voprosy onkologii*. 2017;63(5):719–723 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-5-719-723
12. Chiappini F. Circulating tumor cells measurements in hepatocellular carcinoma // *Int J Hepatol*. 2012;2012:684–802. doi:10.1155/2012/684802
13. Nadal R, Lorente JA, Rosell R, Serrano MJ. Relevance of molecular characterization of circulating tumor cells in breast cancer in the era of targeted therapies // *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(3):295–307. doi:10.1586/erm.13.7

Поступила в редакцию 01.03.2022 г.

*N.Yu. Samaneva, L.Yu. Vladimirova, E.M. Frantsiyants, A.B. Sagakyants, A.E. Storozhakova, I.B. Lysenko, E.A. Kalabanova, S.N. Kabanov, A.V. Tishina, Ya.S. Gaysultanova*

### **Blood levels of circulating tumor cells and factors of growth and progression in patients with locally advanced triple negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy**

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Active screening for early detection of breast cancer and new treatment options have significantly reduced mortality from breast cancer. However, a significant number of patients with non-metastatic breast cancer have advanced disease at the time of diagnosis. Triple negative breast cancer (TNBC) is a specific cancer subtype characterized with deep invasiveness, high metastatic potential, tendency to recurrence, and poor prognosis. It is known to have no application to endocrine therapy or anti-HER2-therapy. The search for new markers is an important direction in predicting the course of the disease and the effectiveness of treatment, monitoring progression and relapse. This study presents an analysis of blood levels of factors of growth and progression (TGF $\beta$ , TGFR2, TNF $\alpha$ , TNF $\alpha$ R1, TNF $\alpha$ R2, CD-44 and MMP-9) and circulating tumor cells (CTCs) in 56 patients with locally advanced TNBC after complex treatment. We identified a complex of growth and progression factors that determines the sensitivity and resistance to chemotherapy in all BC subtypes. Decreased levels of TGF- $\beta$ , TNF $\alpha$ , MMP-9, CD-44 and CTCs after neoadjuvant chemotherapy determine further remission during 3 years. On the contrary, stabilization or elevation of these parameters leads to an early tumor progression.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, factors of growth and progression, IHC, remission, progression, CTCs, resistance to chemotherapy

**Сведения об авторах**

*Саманева Наталья Юрьевна*, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, prettyfairy19@rambler.ru

*Владимирова Любовь Юрьевна*, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, lubovurievna@gmail.com

*Франциянц Елена Михайловна*, д-р биол. наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, super.gormon@yandex.ru

*Сагакянц Александр Борисович*, д-р биол. наук, доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, asagak@rambler.ru

*Сторожаква Анна Эдуардовна*, канд. мед. наук, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, maymur@list.ru

*Лысенко Ирина Борисовна*, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, iralyss@rambler.ru.

*Калабанова Елена Александровна*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, alenakalabanova@mail.ru

*Кабанов Сергей Николаевич*, канд. мед. наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, introitus@mail.ru

*Тишина Анна Викторовна*, врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, tishina@sc-te.ru

*Гайсултанова Яха Сулеймановна*, врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, yakha.gaysultanova@mail.ru

*Samaneva Natalia*, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Oncologist of the Department of Oncohematology, FSBI «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, prettyfairy19@rambler.ru

*Vladimirova Lyubov*, MD, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, lubovurievna@gmail.com

*Franzyants Elena*, Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director General for Science, FSBI «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, super.gormon@yandex.ru

*Sagakyants Alexander*, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, asagak@rambler.ru

*Storozhakova Anna*, Candidate of Medical Sciences, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, maymur@list.ru

*Lysenko Irina*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncohematology of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, iralyss@rambler.ru

*Kalabanova Elena*, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, doctor of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, alenakalabanova@mail.ru

*Kabanov Sergey*, Candidate of Medical Sciences, doctor of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, introitus@mail.ru

*Tishina Anna*, oncologist of the Department of Oncohematology of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, tishina@sc-te.ru

*Gaysultanova Yakha*, oncologist of the Department of Oncohematology of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Oncology» of the Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, yakha.gaysultanova@mail.ru

*В.Е. Карасев<sup>1</sup>, А.Х. Исмагилов<sup>2</sup>*

## **Влияние психоэмоционального состояния на развитие локальных рецидивов у пациенток с раком молочной железы после реконструктивных операций**

<sup>1</sup> ОмГМУ, кафедра онкологии с курсом лучевой терапии, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»

<sup>2</sup> КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра пластической хирургии

Изучение частоты и сроков возникновения локальных рецидивов после различных типов операций, в особенности реконструктивных, их клинико-морфологических характеристик, компонентов комплексного лечения и прогноза болезни является одной из важнейших задач современной онкологии. Открытым также остается вопрос о прогностическом значении психоэмоционального состояния на возникновение локального рецидива, что и обуславливает актуальность настоящего исследования. Для достижения цели было обследовано и пролечено 353 пациентки с инфильтрирующим протоковым раком (люминального типа А) молочной железы I–III стадий в возрасте от 18 до 40 лет с низким уровнем риска развития локального рецидива, среди которых 141 пациентка после радикальной мастэктомии; 133 пациентки после радикальной мастэктомии с одномоментной пластикой молочных желез; 79 пациенток после радикальной мастэктомии с отсроченной пластикой молочных желез. Показано, что выполнение реконструктивно-пластических операций на молочной железе после радикальной мастэктомии не увеличивает частоту рецидивирования болезни, а напротив, за счет уменьшения уровня тревоги и депрессии и стресса в целом, что проявляется нормализацией уровня кортизола и ванилилиндральной кислоты в моче, снижает частоту рецидивов в течение пяти лет после оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, одномоментные и отсроченные реконструктивные операции, маммопластика, локальный рецидив, тревога, депрессия, качество жизни

### **Введение**

Онкологическая безопасность, подразумевающая под собой риск развития рецидивов и метастазов после оперативного лечения, является одним из важнейших показателей, определяющих

эффективность реконструктивных операций. Наиболее частой проблемой является развитие локальных рецидивов. Классификация злокачественных опухолей по системе TNM определяет локальный рецидив как опухоль, по морфологическому строению аналогичную первичной, развившуюся после радикальной операции в оставшейся части молочной железы (после органосохраняющего лечения), в области послеоперационного рубца или мягких тканей вне рубца на одноименной поверхности грудной клетки (после мастэктомии) и не ассоциированную с поражением регионарных лимфатических узлов [1, 2].

Несмотря на успехи комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ), частота локальных рецидивов остается очень высокой и составляет по данным разных авторов от 4 до 30%, около  $\frac{3}{4}$  всех рецидивов развиваются в течение первых 3–5 лет после операции [1, 3, 4]. Для пациентов с медиальной локализацией опухоли 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 66,3%, с латеральной — 74,2% [5]. При РМЖ, классифицируемом как T1N0M0 с размером опухоли 1–2 см риск развития рецидива на протяжении 10 лет после лечения составляет до 25%, а при T2N0M0 достигает 30–35%. По мнению Horiguchi J. и соавт., для вновь возникших опухолей показатель 10-летней выживаемости составляет 87,5%, а для локальных рецидивов — 61,9% [4].

Локальные рецидивы РМЖ вариативны по клиническим и рентгенологическим проявлениям: локализации и смещаемости опухоли, количеству опухолевых узлов, наличию кальцинатов и инфильтрации прилежащих тканей, имеющимся осложнениям. На основании данных признаков выделяют осложненную и неосложненную формы. Неосложненная форма рецидива РМЖ характеризуется подвижностью опухолевого узла, отсутствием признаков распада опухоли и инфильтрации окружающих тканей, имеет сравнительно менее «агрессивное» течение, возникает в более поздние сроки. Для осложненной формы рецидива характерны: большие размеры,

инфильтрация окружающих тканей, расположение на грудной стенке вне рубца, возникновение в ранние сроки после органосохраняющих операций, наличие кист, свищей, изъязвление опухоли [3].

В зависимости от сроков возникновения локальные рецидивы делятся на: ранние, возникающие в течение 2,5 лет после лечения, характеризующиеся неблагоприятными морфологическими и клиническими особенностями, осложненными формами и имеющие неблагоприятный прогноз; со средним сроком возникновения (2,5–5 лет после лечения); и поздние, возникающие спустя 5 лет после операции, представленные чаще неосложненными формами и имеющие благоприятный прогноз [1, 3].

Локальные рецидивы чаще локализуются в подкожной клетчатке и коже и предположительно являются результатом нераспознанных или субклинических опухолевых очагов, оставшихся после мастэктомии, хирургической имплантации опухолевых клеток в рану или рубец и (или) опухолевые эмболы в подкожной лимфатической системе. Рецидивы в области грудных мышц развиваются реже и могут быть обусловлены остаточным заболеванием вдоль заднего хирургического края и (или) лимфатическим поражением [6].

Органосохраняющее хирургическое вмешательство направлено на удаление всей неопластической ткани с целью снижения риска дальнейшего распространения заболевания, включая местные и отдаленные рецидивы. Важнейшим фактором, обеспечивающим снижение риска развития локального рецидива, являются «чистые» края резекции [7, 8]. Отмечено, при органосохраняющих операциях по поводу РМЖ позитивные края резекции при проведении окончательного гистологического исследования выявляют в 1–57% случаев, что приводит к необходимости проведения повторных хирургических вмешательств [9], избыточному периоперационному высвобождению катехоламинов и простагландинов и может негативно влиять на безрецидивную выживаемость [10]. Радикальная мастэктомия более предпочтительна у больных РМЖ, поскольку полное удаление ткани молочной железы позволяет существенно снизить риск развития местного рецидива опухоли, связанного с ее внутрипротоковым распространением [11].

Результаты исследования отечественных авторов позволяют сделать выводы о низком риске развития рецидивов после кожесохранных / подкожных мастэктомий с последующей реконструкцией. Авторы отмечают, что местные и регионарные рецидивы после данных хирургических вмешательств возникают при наличии неблагоприятных прогностических факторов,

среди которых наиболее значимыми являются: молодой возраст, ПВ-ПИС стадия заболевания, мультицентричный рост опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, отсутствие лучевой терапии, гиперэкспрессия HER2 или тройной негативный тип опухоли [1, 3, 12, 13].

Ж.Н. На и соавт., исследуя частоту рецидивов РМЖ при имплантационной реконструкции и реконструкции аутологичным лоскутом, не выявили различия в частоте локальных рецидивов, однако лоскутная реконструкция ассоциировалась с более высокой частотой регионарных рецидивов, связанных с гистологически агрессивными опухолями [14].

В целом, широко изучены такие клинкоморфологические факторы риска возникновения локальных рецидивов, как: размер первичной опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, молодой возраст пациенток, наличие мультицентричности и перитуморальной инвазии опухоли, применение послеоперационной лучевой терапии и многие другие. Кроме того, в последние годы активно обсуждается роль хронического стресса в развитии рака [15–18]. Показано, что длительный стресс приводит к функциональному истощению центральной нервной системы, что нарушает регуляцию обменных процессов в организме и способствует развитию злокачественных новообразований не только молочной железы, но и других органов и систем. Если стресс наслаивается на другой фактор риска, либо на состояние гиперэстрогемии или резкого колебания половых гормонов, то риск развития РМЖ возрастает [19]. Признается существование взаимосвязи между стрессовыми состояниями и прогрессированием уже возникших опухолей [18]. Показано, что стресс влияет на различные фенотипы опухолей, включая пролиферацию, метастазирование, геномную нестабильность и ангиогенез. Депрессия также может усугублять соматические симптомы, кроме того она снижает общее функционирование и приверженность к рекомендуемой терапии [15, 17].

Цель исследования: изучение частоты и сроков возникновения локальных рецидивов после различных типов оперативного лечения РМЖ в зависимости от психоэмоционального состояния для оптимизации комплексного лечения пациенток.

## Материалы и методы

Согласно предварительно разработанному и утвержденному этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013 г.) дизайну исследования было обследовано и пролечено 353 пациентки с инфильтрирующим протоковым раком (люминального типа А) молочной железы I, IIА, IIВ, IIIА стадий в возрасте от 18 до 40 лет. Распределение пациенток по подгруппам в

зависимости от стадии РМЖ представлено на рис. 1, статистически значимые отличия отсутствовали.

Все пациентки в зависимости от вида оперативного лечения были разделены на 3 группы: I группа (n=141) — радикальная мастэктомия; II группа (n=133) — радикальная мастэктомия с одномоментной двухэтапной пластикой молочных желез; III группа (n=79) — радикальная мастэктомия с отсроченной двухэтапной пластикой молочных желез. На протяжении 5 лет осуществляли динамическое наблюдение за пациентками. При осмотре уделяли особое внимание форме и контурам груди, рубцов, сосков и цвету кожных покровов (появление участков побледнения или покраснения, трещин, язв), а также жалобам пациенток на снижение аппетита, потерю веса, быструю утомляемость, упадок сил, нарушение трудоспособности, жжение и зуд в груди.

Оценку психоэмоционального состояния проводили по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). С целью изучения качества жизни пациенток применяли опросники SF-36 и «Breast Q». Уровень кортизола в сыворотке крови и ванилилминдальной кислоты в моче определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Architect 2000 (Abbott, США), Immulite 2000 (Siemens, Германия). Статистическую обработку результатов исследования про-

водили с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica 10.0». При проведении корреляционного анализа находили коэффициенты Гамма (G) и Спирмена (R), отражающие взаимосвязь признаков. Критический уровень значимости анализируемых статистических гипотез составлял менее 0,05.

Этический комитет ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013 г.) одобрил дизайн исследования, материалы и методы и форму информационного согласия пациенток. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

### Результаты исследования

При динамическом наблюдении за пациентками установлено, что в течение первого года после операции рецидив заболевания возник только у одной пациентки, перенесшей радикальную мастэктомию (рис. 2). В литературе отмечено, что возникновение локального рецидива на фоне проводимой адъювантной терапии в ранние сроки после операции может быть

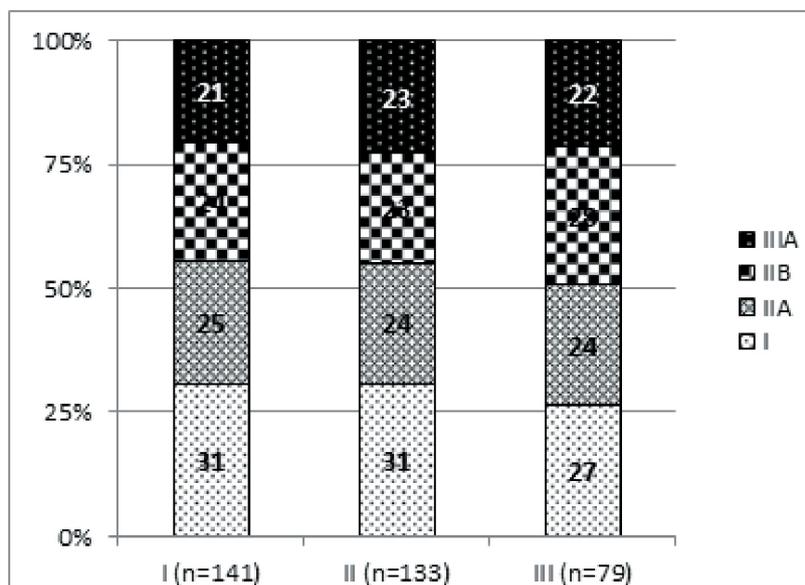


Рис. 1. Распределение женщин в зависимости от стадий РМЖ

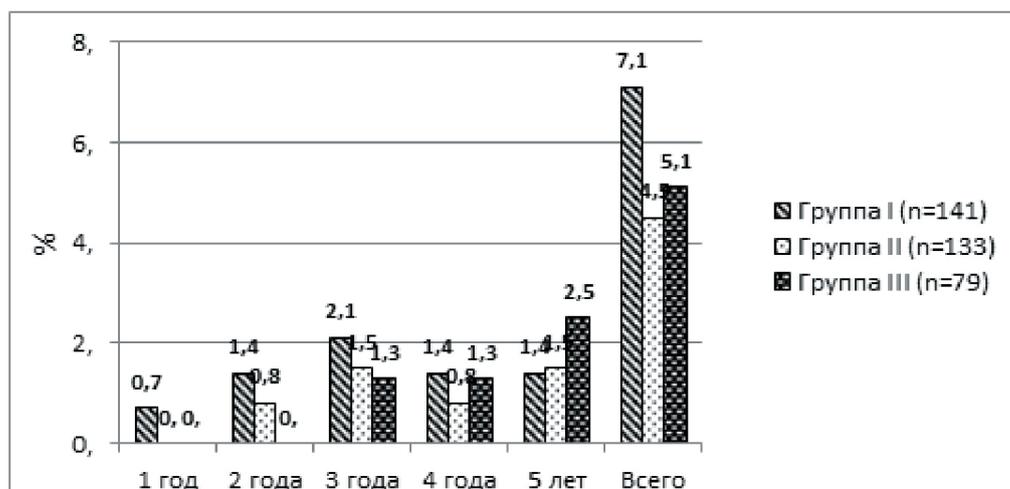


Рис. 2. Частота рецидивов в послеоперационном периоде в зависимости от типа хирургического вмешательства

обусловлено устойчивостью опухолевых клеток к проводимому лекарственному и лучевому лечению, что приводит к необходимости пересмотра алгоритмов стандартной терапии и разработки индивидуального лечебного подхода [13].

В течение второго года после операции рецидивирование зарегистрировано у трех пациенток: 2 — в группе I и 1 — в группе II. Следует отметить, что во всех четырех случаях развития локальных рецидивов в первые два года после операции имела место осложненная форма: опухоли располагались на грудной стенке вне рубца, в трех случаях обнаружена инфильтрация окружающих тканей вокруг опухолевого узла, в одном — наличие кисты с разрастанием опухоли в стенке, также в 2-х случаях имелись признаки мультицентричности опухоли. В литературе выделены следующие факторы, которые способствуют появлению осложненных форм: гистологическая форма инфильтративного протокового рака, выполнение органосохраняющего лечения первичной опухоли без адъювантной терапии, наличие внутрипротокового компонента [30].

В течение третьего года в группе I отмечалось наибольшее число рецидивов за весь период наблюдения — 3, а в группах II и III — 2 и 1 случай соответственно. В течение 4-го года рецидив заболевания выявлен у 2-х пациенток в группе I и по 1 — в группах II и III; на пятом году наблюдения — еще у 2-х пациенток в каждой группе. В целом, за весь период исследования рецидивы диагностированы у 10 пациенток группы I, 6 пациенток группы II и 4 пациенток группы III. Таким образом, у женщин I группы рецидивы заболевания развивались на 57,8% чаще по сравнению с пациентками группы II ( $p=0,44$ ) и на 28,2% — по сравнению с пациентками группы III ( $p=0,77$ ), то есть статистически значимых различий установлено не было. Показатель эффективности лечения в отношении развития рецидивов заболевания в группе I составил 85,8%, в группе II — 91%, что на 6% выше по сравнению с группой I ( $p=0,09$ ), в группе III — 89,9%, что на 4,7% выше по сравнению с группой I ( $p=0,53$ ). В 80% случаев локальный рецидив имел неосложненную форму.

Установлена корреляционная связь слабой степени между видом хирургического лечения и частотой рецидивов ( $G=0,17$ ,  $p=0,0063$ ). Показано, что выполнение реконструктивных операций не увеличивает риск развития локальных рецидивов, статистически значимых различий между группами с одномоментными и отсроченными реконструкциями не выявлено.

### Обсуждение

С нашей точки зрения, появление локальных рецидивов в данной выборке, а особенно ослож-

ненных форм, представляет особый клинический интерес, так как все включенные в исследование пациентки не имели признаков регионарного и системного поражения, а также таких факторов риска развития рецидивов, как: пременопаузальный статус (все пациентки были моложе 40 лет), степень злокачественности опухоли (люминальный тип А менее склонен к рецидиву), наличие лимфоваскулярной инвазии, отрицательный статус к рецепторам эстрогена и мультицентричность роста опухоли [3, 13].

Установлено, что психоэмоциональное состояние женщины может оказывать влияние на развитие локальных рецидивов при РМЖ. Выявление злокачественной опухоли молочной железы, существующее представление о фатальном характере заболевания, ожидание предстоящей операции с возможной утратой молочной железы и лечения, сопряженного со многими побочными эффектами, отсутствие гарантии полного выздоровления, — все это вызывает у пациенток сильный стресс. Его общими проявлениями являются тревога, депрессия, измененные эмоциональные реакции и межличностные отношения, социальная изоляция. Индивидуальные различия в тяжести психологического дистресса в основном связаны с возрастом, уровнем образования, наличием знаний о РМЖ и его лечении, собственной способностью противостоять стрессу, социальным положением и поддержкой окружающих [17, 20].

В нашем исследовании показано, что через 5 лет наблюдения средний балл тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии в группе I был в 5 раз ( $p=0,00001$ ) выше по сравнению с показателем в группе II и в 4,1 раз ( $p=0,00001$ ) по сравнению с показателем в группе III, а средний балл депрессии в 3,1 ( $p=0,0001$ ) и 2,75 раз ( $p=0,0001$ ) соответственно. Необходимо отметить, что у пациенток с рецидивом заболевания уровень тревоги (в баллах) был на 20,8% ( $p=0,047$ ), а уровень депрессии на 21,7% выше ( $p=0,045$ ) по сравнению с пациентками с безрецидивным течением заболевания. Корреляционный анализ подтвердил наличие связи развития рецидива заболевания с высоким уровнем тревоги и депрессии ( $G=0,22$ ,  $p=0,016$  и  $G=0,29$ ,  $p=0,033$  соответственно). Также установлена корреляционная связь средней степени между стадией опухолевого процесса и уровнем тревоги за весь период наблюдения ( $G=0,31$ ,  $p=0,036$ ) и слабой степени между стадией опухолевого процесса и уровнем депрессии ( $G=0,22$ ,  $p=0,043$ ). Наибольший уровень тревоги и депрессии отмечался у пациенток с IIIA стадией РМЖ, у которых чаще развивался рецидив заболевания. У пациенток с I и IIA стадиями РМЖ не отмечено случаев рецидива заболевания на протяже-

нии 5 лет наблюдения. Обращает на себя внимание, что не выявлено связи между развитием рецидива и социальным положением, наличием соматических заболеваний или осложнений в послеоперационном периоде, однако у пациенток с рецидивом заболевания отмечались более низкие показатели качества жизни по опросникам SF-36 и «Breast Q» на 16,7 ( $p=0,56$ ) и 17,2% ( $p=0,52$ ) соответственно через 5 лет наблюдения. Это подтверждается данными корреляционного анализа о наличии связи слабой степени между общим баллом по опроснику «Breast Q» и развитием рецидивов ( $G=0,12$ ,  $p=0,047$ ).

Результаты, полученные в нашем исследовании, позволяют предположить, что на течение РМЖ, в частности на процессы рецидивирования помимо других факторов может оказывать влияние хронический стресс. Постоянный эмоциональный стресс может активировать секрецию гормонов стресса, среди которых наиболее важную роль играет кортизол [18, 21]. Определение уровня кортизола в крови и ванилилминдальной кислоты в моче может иметь важное диагностическое значение. В нашем исследовании установлено, что через 5 лет после хирургического лечения наименьший уровень кортизола наблюдался в крови пациенток I группы: на 63,3% по сравнению с группой II ( $p=0,00001$ ), на 63,2% по сравнению с группой III ( $p=0,00001$ ), наибольший уровень ванилилминдальной кислоты в моче также отмечался у пациенток групп II и III и в 3,6 раз превышал аналогичный показатель в группе I ( $p=0,000001$ ). Установлена корреляционная связь сильной степени между уровнем кортизола в крови и выполнением реконструктивной операции ( $G=0,86$ ,  $p=0,002$ ) и средней степени между выполнением реконструктивной операции и уровнем ванилилминдальной кислоты в моче ( $G=0,68$ ,  $p=0,0031$ ). Также выявлена корреляционная связь слабой степени между уровнем кортизола в крови и уровнем депрессии ( $R=-0,25$ ,  $p=0,031$ ) и тревоги ( $R=-0,43$ ,  $p=0,024$ ), между уровнем депрессии и уровнем ванилилминдальной кислоты в моче ( $R=-0,20$ ,  $p=0,019$ ).

При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная связь средней степени между суммарным баллом по опроснику SF-36 и уровнем кортизола в крови ( $R=0,52$ ,  $p=0,0029$ ) и ванилилминдальной кислоты в моче ( $R=0,44$ ,  $p=0,0082$ ), а также между общим баллом по опроснику «Breast Q» и уровнем кортизола в крови ( $R=0,42$ ,  $p=0,0072$ ) и ванилилминдальной кислоты в моче ( $R=0,36$ ,  $p=0,0091$ ). Выявлено, что рецидивы чаще развиваются у пациенток с очень низким уровнем кортизола в крови и ванилилминдальной кислоты в моче, что подтверждается результатами корреляционного анализа ( $G=0,41$ ,  $p=0,0076$  и  $G=0,31$ ,  $p=0,027$  со-

ответственно) и свидетельствует об истощении симпатoadреналовой системы на фоне выраженного хронического стресса.

Известно, что вероятность рецидива зависит от нескольких факторов, в том числе от таких как уровень дифференцировки клеток (низкодифференцированные опухоли рецидивируют чаще высокодифференцированных), агрессивность роста новообразования, наличие гормональных нарушений, распространенность онкологического процесса [13]. Доказано, что любое хирургическое вмешательство неизбежно сопровождается стресс-реакцией организма. Повышенный синтез кортизола у женщин с радикальной мастэктомией и его снижение в отдаленном периоде подтверждает наличие у них хронического стресса, что отражается на уровне качества жизни и является фактором риска развития рецидива. По результатам наблюдений установлено, что реконструкция молочных желез не оказывает отрицательного влияния на онкологический процесс, в том числе, на возникновение рецидива РМЖ. По нашим данным, частота рецидивов РМЖ в группе пациенток с тотальной мастэктомией превышала таковую в группе больных, перенесших одномоментную реконструктивную пластику молочной железы, хотя показатели частоты рецидивирования, полученные в исследовании не отличались от средних показателей, представленных в литературе [12].

Данные, полученные в нашем исследовании, доказывают, что радикальная мастэктомия является серьезным стрессовым фактором, способствующим социальной дезадаптации пациенток и значительно снижающим качество их жизни. Она провоцирует развитие стресса с первоначальным повышением и последующим выраженным снижением секреции кортизола и ванилилминдальной кислоты, истощением симпатoadреналовой системы, что увеличивает вероятность развития рецидива. Выполнение реконструктивной пластики молочной железы способно разорвать порочный круг и повысить качество жизни молодых пациенток, поэтому реконструкция молочной железы является основным методом психосоциальной адаптации женщин к перенесенной мастэктомии. Лечение РМЖ требует комплексного подхода с обязательным включением психологов в процесс лечения данного заболевания.

Результаты, полученные нами в исследовании, свидетельствуют о важности определения кортизола в крови и ванилилминдальной кислоты в моче у женщин, страдающих РМЖ, которые могут быть маркерами уровня стресса.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что выполнение реконструктивно-пла-

стических операций на молочной железе после радикальной мастэктомии не увеличивает частоту рецидивирования болезни, а напротив, за счет уменьшения уровня тревоги и депрессии и стресса в целом, что проявляется нормализацией уровня кортизола и ванилилминдальной кислоты в моче, снижает частоту рецидивов в течение пяти лет после оперативного вмешательства.

#### *Вклад авторов:*

В.Е. Карасев В.Е., А.Х. Исмагилов А.Х. — дизайн исследования, получение данных для анализа, анализ данных, публикации по теме исследования, написание текста рукописи.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дружков М.О. Оптимизация тактики лечения локальных рецидивов рака молочной железы. Дисс... канд. мед. наук. М., 2020 [Druzhkov M.O. Optimizing tactics for treating local recurrences of breast cancer. Diss... kand. med. sciences. M, 2020 (In Russ.)].
2. Bebson JR, della Revere GQ. Ipsilateral breast cancer recurrence // *Breast*. 2008;17(1):12–18. doi:10.1016/j.breast.2007.06.006
3. Колядина И.В. Локальные рецидивы первично-операбельного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009 [Colidina IV. Local recurrences of primary-operable cancer Breast: Autoref. dis. ... cand. med. sciences. M., 2009 (In Russ.)].
4. Horiguchi J, Koibuchi Y, Rokutanda N et al. True Local Recurrences or New Primary Tumors after Breast-Conserving Surgery and Radiation Therapy // *Kitakanto Med. J*. 2007;57:221–224. doi:10.2974/kmj.57.221
5. Kenemans P, Verstraeten RA, Verheijen RH. Oncogenic pathways in hereditary and sporadic breast cancer // *Maturitas*. 2004;49(1):34–43. doi:10.1016/j.maturitas.2004.06.005
6. Kaidar-Person O, Kühn T, Poortmans P. Should we worry about residual disease after mastectomy? // *Poortmans Lancet Oncol*. 2020;21 (8):1011–1013. doi:10.1016/s1470-2045(20)30331-4
7. Рябчиков Д.А., Воротников И.А., Дудина И.К. и др. Актуальные вопросы онкопластической органосохраняющей хирургии рака молочной железы // *Вестник хирургии*. 2019;178(5):36–46. doi:10.24884/0042-4625-2019-178-5-36-46 [Ryabchikov DA, Vorotnikov IA, Dudina IK et al. Actual issues of oncoplastic organ-preserving surgery of breast cancer // *Vestnik khirurgii*. 2019;178(5):36–46 (In Russ.)]. doi:10.24884/0042-4625-2019-178-5-36-46
8. Куланбаев Е.М., Макимбетов Э.К. Значение края резекции в мультидисциплинарном подходе при лечении рака молочной железы // *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6:11. doi:10.17513/spno.28158 [Kulanbaev EM, Makimbetov EK. Significance of resection edge in multidisciplinary approach in treatment of breast cancer // *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 2018;6:11 (In Russ.)]. doi:10.17513/spno.28158
9. Зикийяходжаев А.Д., Волченко Н., Рассказова Е.А. и др. Тактика лечения больных раком молочной железы после органосохраняющих операций при положительных краях резекции // *Вопросы онкологии*. 2020;66(3):262–269. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-3-262-269 [Zikiryakhodzhaev AD, Volchenko N, Rasskazova EA et al. Tactics of treating breast cancer patients after organ-preserving operations in positive resection edges // *Voprosy onkologii*. 2020;66(3):262–269 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-3-262-269
10. Ricon I, Hanalis-Miller T, Haldar R et al. Perioperative biobehavioral interventions to prevent cancer recurrence through combined inhibition of  $\beta$ -adrenergic and cyclooxygenase 2 signaling // *Cancer*. 2019;125 (1):45–56. doi:10.1002/cncr.31594
11. Хайленко Д.В., Егоров Ю.С., Портной С.М., Хайленко В.А. Одномоментные реконструктивно-пластические операции при узловых формах рака молочной железы III стадии // *Российский онкологический журнал*. 2016;21(4):175–178. doi:10.18821/1028-9984-2016-21-4-175-178 [Heilenko DV, Egorov YuS, Portnoy SM, Heilenko VA. Single-minute reconstructive-plastic operations in nodal forms of stage III breast cancer // *Rossiiskii onkologicheskii jurnal*. 2016;21(4):175–178 (In Russ.)]. doi:10.18821/1028-9984-2016-21-4-175-178
12. Зикийяходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Тукмаков А.Ю., Широких И.М. Рецидивы после радикальных подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы // *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(1):33–40. doi:10.17709/2409-2231-2019-6-1-3 [Zikiryakhodzhayev AD, Rasskazova EA, Tukmakov AYU, Shirokikh IM. Relapses after radical subcutaneous/skin-sparing mastectomy with simultaneous reconstruction in breast cancer // *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2019;6(1):33–40 (In Russ.)]. doi:10.17709/2409-2231-2019-6-1-3
13. Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М. Влияние клинко-морфологических факторов на течение и прогноз ранних форм рака молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2003 [Zhogina ZhA, Musabayeva LI, Slonimskaya EM. Influence of clinical morphological factors on prognosis of early breast cancer // *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2003 (In Russ.)].
14. Ha JH, Hong KY, Lee H-B et al. Oncologic outcomes after immediate breast reconstruction following mastectomy: comparison of implant and flap using propensity score matching // *BMC Cancer*. 2020;20:78. doi:10.21203/rs.2.10909/v2
15. Xi-Rong Xu, Qian Xiao, Yu-Chuan Hong et al. Activation of dopaminergic VTA inputs to the mPFC ameliorates chronic stress-induced breast tumor progression // *CNS Neurosci Ther*. 2021;27 (2):206–219. doi:10.1111/cns.13465
16. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I et al. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study // *Lancet Oncol*. 2017;18:1579–1589. doi:10.1016/s1470-2045(17)30677-0
17. Dai S, Mo Y, Wang Y et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development // *Front Oncol*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.01492
18. Krizanova O, Babula P, Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer // *Stress*. 2016;19:419–428. doi:10.1080/10253890.2016.1203415
19. Фазилова Ш.М. Хусаинов А.Ш., Каримов Ф.М. Рак молочной железы и причины его возникновения // *Акту-*

- альные научные исследования в современном мире. 2017;4–6 (24):134–136 [Fazilova Sh.M. Khusainov A.Sh, Karimov F.M. Breast cancer and its causes // Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire. 2017;4–6 (24):134–136 (In Russ.)].
20. Грушина Т.И., Ткаченко Г.А. Психологический дистресс у больных раком молочной железы после различных видов противоопухолевого лечения // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12 (1):56–62 [Grushina TI, Tkachenko GA. Psychological distress in patients with breast cancer after different antitumor treatments // Opukholi zhenskoj reproduktivnoi sistemy. 2016;12(1):56–62 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2016-12-1-56-62
21. Pacaric S, Kristek J, Mirat J et al. The quality of life of Croatian women after mastectomy: A cross sectional single center study // BMC Public Health. 2018;18:999. doi:10.1186/s12889-018-5929-0

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

*V.E. Karasev<sup>1</sup>, A.H. Ismagilov<sup>2</sup>*

### **Influence of the psycho-emotional state on the development of postoperative relapses in patients with breast cancer after reconstructive surgery**

<sup>1</sup> Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Clinical Oncology Center, Russia

<sup>2</sup> Kazan state medical academy, branch of the federal state budgetary educational institution of additional professional education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

The study of the frequency and timing of local recurrences after various types of operations, especially reconstructive, their clinical and morphological characteristics, components of complex treatment and prognosis of the disease is one of the most important tasks of modern on-

cology. The question of the prognostic significance of the psycho-emotional state on the occurrence of local recurrence remains open, which determines the relevance of the present study. To achieve the goal, 353 patients with infiltrating ductal cancer (luminal type A) of I-IIIa stages I breast were examined and treated at 18 to 40 years of age with a low risk of developing local recurrence, among them 141 patients after radical mastectomy; 133 patients after a radical mastectomy with single-step breast plastic; 79 patients after radical mastectomy with delayed breast plastics. It has been shown that performing reconstructive-plastic operations on the breast after radical mastectomy does not increase the recurrence rate of the disease, but, on the contrary, due to a decrease in anxiety and depression and stress in general, which is manifested by normalization of cortisol and vanililimondal acid levels in the urine, reduces the recurrence rate within five years after surgery.

**Key words:** breast cancer, single and delayed reconstructive operations, mammoplasty, local recurrence, anxiety, depression, quality of life

### **Сведения об авторах**

*Karasev Vladimir Evgenyevich*, канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы и мягких тканей БУЗОО «Клинический онкологический диспансер» (Омск), 644013, г. Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1; ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, kobra919@yandex.ru

*Ismagilov Artur Khalitovich*, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пластической хирургии, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии - филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11, ismagilov17@mail.ru

*Karasev Vladimir*, Cand. Med. Sci., Head of the Surgical Department of Breast and Soft Tissue Tumors, Clinical Oncology Center (Omsk), 9 Zavertyaeva Str., Omsk, 644013, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Radiation Therapy of Additional Professional Education, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 12 Lenina Str., Omsk, 644099, Russia, kobra919@yandex.ru

*Ismagilov Artur*, Doc. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Plastic Surgery, Professor of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Kazan state medical academy — branch of the federal state budgetary educational institution of additional professional education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 11 Mushtari Str., Kazan, 420012, Rep. Tatarstan, Russia, ismagilov17@mail.ru

