

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Рак молочной железы
во время беременности:
точка зрения онколога*

*Частота локальных рецидивов
у больных раком молочной железы,
которым дополнительная доза
к ложе опухоли подводилась
с помощью электронов
или высокодозной брахитерапии*

*Проблемы беременности
у онкологических пациенток*

*Важные этапы подготовки
к операциям*

*Современные подходы к первой
линии терапии рака эндометрия:
роль комбинации ленватиниба
и пембролизумаба*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

2

Том 21 / Vol.21

2025

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

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



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ojrs.abvpress.ru/ojrs

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

2²⁵ ТОМ 21

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
1115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru

Редактор А.В. Лукина
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.И. Беликова, belikova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г. При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

Опухоли женской репродуктивной системы. 2025. Том 21. № 2. 1–144.
Периодичность: 4 выпуска в год.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42166.

Отпечатано в типографии «Лайдер Принт». 142104, Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

Семиглазов Владимир Федорович, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением опухолей репродуктивной системы и научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Палтуев Руслан Маликович, генеральный директор РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Высоцкая Ирина Викторовна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ /**СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Колядина Ирина Владимировна, член РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член ESMO, ASCO (Москва, Россия)

Криворотько Петр Владимирович, член РООМ, д.м.н., заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кудайбергенова Асель Галимовна, член РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Российского общества онкопатологов (РООП) (Санкт-Петербург, Россия)

Манихас Алексей Георгиевич, член правления РООМ, д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

Новиков Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), Евразийской федерации онкологии (EAF0) и Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO) (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

Родионов Валерий Витальевич, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Семглазова Татьяна Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории (Санкт-Петербург, Россия)

Слонимская Елена Михайловна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии отдела клинической онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», председатель Томского регионального отделения РООМ (Томск, Россия)

Хайленко Виктор Алексеевич, член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Аль-Газали Хешам, профессор кафедры клинической онкологии Университета Айн-Шамс, президент Международного общества рака молочной железы и гинекологии (Каир, Египет)

Юсуф Омар Захария, д.м.н., профессор Национального института рака Египта, экс-президент Международного общества хирургии молочной железы (Каир, Египет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Борисов Василий Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по химиотерапии опухолей ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

Вишневская Яна Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гладилина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Комов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий хирургическим отделением диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Нечушкин Михаил Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиохирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления RUSSCO (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ульрих Елена Александровна, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кайдарова Диляра Радиковна, д.м.н., профессор, член ASCO, IGCS, президент Ассоциации онкологов Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Алматы, Республика Казахстан)

Киселева Марина Викторовна, д.м.н., заведующая отделением новых медицинских технологий Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

Ульрих Елена Александровна, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

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

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



In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

ojrs.abvpress.ru/ojrs

The aim of the journal is to bring together gynecologists, mammologists, chemotherapists, radiologists, oncologists and other specialists working in large research institutes that can share the results of their research.

The journal publishes literature reviews, original articles and cases related to the diagnostics and treatment of breast cancer and women genital organs cancer, materials on rehabilitation, the introduction of new drugs, reports on big events in the field of mammology and oncogynecology, and the results of research protocols.

FOUNDED IN 2006

2^{VOL.21}
'25

Founder:
PH "ABV-Press"

Publisher:
PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: redactor@abvpress.ru

Editor A.V. Lukina
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (ПН No. ФС 77-36991
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Sistemy".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**
**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

Opukholi Zhenskoy Reproaktivnoy
Sistemy. 2025. Volume 21. No. 2. 1–144.
Periodicity: 4 issues per year.
© Design, layout.

PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 42166
Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia,
Moscow region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.
3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazov, Vladimir F., *President of the Russian Society of Oncomammologists (RSOM), MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumors of the Reproductive System and the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

MAMMOLOGY**EDITOR-IN-CHIEF**

Paltuev, Ruslan M., *General Director of the RSOM, MD, Senior Researcher of the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Vysotskaya, Irina V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

SCIENCE EDITOR

Semiglazov, Vladislav V., *MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Novikov, Sergey N., *MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiotherapy, Head of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), the Eurasian Federation of Oncology (EAFO), and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (Saint Petersburg, Russia)*

Ostapenko, Valery M., Member of the RSOM, Dr. habil., President of Lithuanian Senological Society, Professor of Vilnius University, Head of the Department of Breast Diseases and Oncology, National Cancer Institute (Vilnius, Lithuania)
Portnoy, Sergey M., Member of the RSOM Board, Chairman of the Moscow Regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department of Tumors of the Female Reproductive System No. 8 of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow Region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)
Rodionov, Valeriy V., MD, PhD, Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Semiglazova, Tatyana Yu., MD, Doctor of the Highest Category, Senior Researcher of the Division of Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia)
Slonimskaya, Elena M., Member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)
Khaylenko, Victor A., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualifications, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

El-Ghazaly, Hesham, Professor of the Clinical Oncology Department, Ain Shams University, President of Breast and Gynecological International Cancer Society (Cairo, Egypt)
Youssef, Omar Zakaria, MD, PhD, Professor of National Cancer Institute of Egypt, Ex-President of Breast Surgery International (Cairo, Egypt)

EDITORIAL COUNCIL

Khasanov, Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)
Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Poddubnaya, Irina V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector of Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Borisov, Vasily I., MD, PhD, Professor, Honored Physician, Winner of the Government Prize of Russia, Deputy Chief Medical Officer of Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No. 1, the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)
Vishnevskaya, Yana V., MD, Leading Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Gladilina, Irina A., MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Komov, Dmitriy V., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Kushlinskiy, Nikolay E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of the Centralized Clinical and Laboratory Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Nechushkin, Mikhail I., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Ratiani, Murman S., MD, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)
Sobolevskiy, Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery No. 12 of the Research Institute of Clinical Oncology (for adult patients), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Tkachev, Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department of the Division of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the ESTRO, Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)
Tupitsyn, Nikolay N., MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

Rumyantsev, Aleksey A., MD, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 4, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the RUSSCO Board (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Ulrikh, Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Research and Development Department of Reproductive Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

Gorbunova, Vera A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kaydarova, Dilyara R., MD, PhD, Professor, Member of the ASCO, IGCS, President of the Association of Oncologists of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Kiseleva, Marina V., MD, PhD, Head of the Department of New Medical Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Kolomiets, Larisa A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology of the Tomsk National Medical Research Center of the RAS, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

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

Krikunova, Lyudmila I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Treatments for Gynecological Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Centre – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Maksimenko, Tatyana A., MD, Head of the Department of Oncology, Altai Territorial Oncology Dispensary – Altai branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Barnaul, Russia)

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

Novikova, Elena G., MD, PhD, Professor, Laureate of the State Prize of the Russian Federation, Chairman of the Oncogynecology Section of the State Attestation Commission, Principal Researcher of P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sidorenko, Yuriy S., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Laureate of the State Prize of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

Urmancheeva, Adel F., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Russian Association of Gynecologic Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Berlev, Igor V., MD, PhD, Professor, Head of the Scientific Department of Oncological Gynecology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

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

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

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

Ulrikh, Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Research and Development Department of Reproductive Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Д.Г. Ульрих, П.В. Криворотько, Е.К. Жильцова, Я.И. Бондарчук, А.В. Соломахина,
Н.С. Амиров, В.В. Мортада, Р.С. Песоцкий, Е.А. Калинина, Т.Ю. Семиглазова,
Е.А. Ульрих, В.Ф. Семиглазов*

Рак молочной железы во время беременности: точка зрения онколога 16

Т.С. Яганова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, М.Ю. Попова

**Оценка эффективности и безопасности дополнительного облучения ложа
удаленной опухоли с помощью электронов или высокодозной брахитерапии
у больных раком молочной железы. 26**

С.А. Шевченко, Н.И. Рожкова, А.В. Дорофеев

**Искусственный интеллект в определении молекулярно-биологического подтипа
рака молочной железы. 34**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И.В. Колядина

**Место рибосиклиба в лечении раннего гормонозависимого HER2-отрицательного
рака молочной железы: 4-летние результаты рандомизированного контролируемого
исследования III фазы NATALEE и их переосмысление для клинической практики 47**

А.В. Султанбаев

**Предикторы формирования противоопухолевого иммунитета у больных
раком молочной железы и анализ результатов применения ингибиторов
иммунных контрольных точек 60**

*Р.К. Керемов, А.Д. Зикирходжаев, Ф.Н. Усов, М.В. Мошурова, Д.Ш. Джабраилова,
К.А. Найдина*

**Роль интраоперационной и ранней послеоперационной оценки перфузии кожного
лоскута при кожесохраняющих/подкожных мастэктомиях 69**

И.В. Высоцкая, Е.А. Ким, М.А. Кушнир

**Современные представления о базовой терапии диффузной дисгормональной
дисплазии молочных желез. 75**

СОДЕРЖАНИЕ

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Ю. Кишкина, Н.А. Шевченко, Е.С. Младова, О.В. Поликарпова, И.М. Гращенко, В.В. Диденко, Ю.К. Бричкалевич, А.А. Поварова, Е.А. Барях, С.А. Пармс, В.М. Грабовский
Формирование мультидисциплинарной команды как залог успеха в сохранении фертильности у онкологических больных 84

Е.А. Артемьева, И.С. Южакова, М.И. Пахарукова, Ю.В. Цуканова, Н.В. Топоркова, И.А. Трухина, Г.В. Лёшкина, Е.Е. Лысак, Ю.Г. Лагерева
Эффективность иммуноцитохимического метода оценки коэкспрессии p16/Ki-67 в диагностике патологии шейки матки 91

П.А. Кошулько, А.М. Кирсанова-Мартынова, В.А. Бучнев, Е.В. Игнатова, С.С. Куприянов, Е.С. Мельников, П.А. Солодов, А.М. Дорогова, Г.Д. Багирова, А.В. Зубков, А.Д. Колыванова, Е.А. Зубарева, А.Д. Сенацкая
Факторы, маркеры, методы диагностики и прогнозирования невынашивания беременности 100

А.Г. Кедрова, Т.А. Грехн
Результаты применения эпоэтина альфа в предоперационной терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы: анализ серии клинических случаев 108

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Х.Б. Котив, Е.М. Хмелевская, И.В. Берлев
Доброкачественная метастазирующая лейомиома: обзор литературы 115

С.Г. Алямки, М.Т. Кулаев
Клиника, диагностика и лечение олеогранулемы молочной железы. 123

В.М. Нечушкина, С.В. Хохлова, Д.А. Носов, Е.А. Ульрих, Л.А. Коломиец, А.А. Румянцев, Г.А. Раскин
Современные подходы к первой линии терапии рака эндометрия: роль комбинации ленватиниба и пембролизумаба 127

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.А. Чекина, Е.А. Калинина, О.А. Ли, Е.Г. Кошечкина, А.Д. Джарбаева, Е.Л. Дикарева, А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих
Рецидив пограничной опухоли яичников во время беременности — оправдана ли выжидательная тактика? Клинический случай и обзор литературы 135

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

*D.G. Ulrikh, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova, Ya.I. Bondarchuk, A.V. Solomakhina,
N.S. Amirov, V.V. Mortada, R.S. Pesotskiy, E.A. Kalinina, T. Yu. Semiglazova, E.A. Ulrikh,
V.F. Semiglazov*

Breast cancer during pregnancy: an oncologist's viewpoint 16

T.S. Yaganova, S.N. Novikov, Zh. V. Bryantseva, I.A. Akulova, M. Yu. Popova

**Assessment of the efficiency and safety of additional irradiation of the tumor bed using
electrons or high-dose brachytherapy in patients with breast cancer 26**

S.A. Shevchenko, N.I. Rozhkova, A.V. Dorofeev

Artificial intelligence in determining the molecular biological subtype of breast cancer 34

REVIEWS

I.V. Kolyadina

**The role of ribociclib in the treatment of early hormone receptor-positive
HER2-negative breast cancer: 4-year results of the randomized controlled phase 3
trial NATALEE and their reconsideration for clinical practice. 47**

A.V. Sultanbaev

**Predictors of the formation of antitumor immunity in breast cancer patients and the analysis
of the results of the use of immune checkpoint inhibitors 60**

*R.K. Keremov, A.D. Zikiryakhodzhaev, F.N. Usov, M.V. Moshurova,
D.Sh. Dzhabrailova, K.A. Naydina*

**The role of intraoperative and early postoperative assessment of skin flap perfusion
in skin-sparing/subcutaneous mastectomies 69**

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim, M.A. Kushnir

Modern concepts of basic therapy for diffuse dyshormonal dysplasia of the mammary glands 75

CONTENTS

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- A. Yu. Kishkina, N.A. Shevchenko, E.S. Mladova, O.V. Polikarpova, I.M. Grashchenko, V.V. Didenko, Yu.K. Brichkalevich, A.A. Povarova, E.A. Baryakh, S.A. Parts, V.M. Grabovskiy*
Formation of a multidisciplinary team as a guarantee of success in preserving fertility in cancer patients 84
- E.A. Artemyeva, I.S. Yuzhakova, M.I. Pakharukova, Yu.V. Tsukanova, N.V. Toporkova, I.A. Trukhina, G.V. Lyoshkina, E.E. Lysak, Yu.G. Lagereva*
Efficiency of the immunocytochemical method for assessing p16/Ki-67 coexpression in the diagnosis of cervical pathology 91
- P.A. Koshulko, A.M. Kirsanova-Martynova, V.A. Buchnev, E.V. Ignatova, S.S. Kupriyanov, E.S. Melnikov, P.A. Solodov, A.M. Dorogova, G.D. Bagirova, A.V. Zubkov, A.D. Kolyvanova, E.A. Zubareva, A.D. Senatskaya*
Factors, markers, diagnostic methods, and prediction of pregnancy loss 100
- A.G. Kedrova, T.A. Greyan*
Outcomes of the use of epoetin alfa in preoperative therapy of malignant tumors of the female reproductive system: analysis of a series of clinical cases 108

REVIEWS

- Kh.B. Kotiv, E.M. Khmelevskaia, I.V. Berlev*
Benign metastatic leiomyoma: literature review 115
- S.G. Alyamkin, M.T. Kulaev*
Clinic, diagnostics and treatment of oleogranuloma of the mammary gland 123
- V.M. Nechushkina, S.V. Khokhlova, D.A. Nosov, E.A. Ulrikh, L.A. Kolomiets, A.A. Rumyantsev, G.A. Raskin*
Current approaches to first-line therapy for endometrial cancer: the role of lenvatinib and pembrolizumab combination therapy 127

CLINICAL CASE

- Yu.A. Chekina, E.A. Kalinina, O.A. Li, E.G. Koshevaya, A.D. Dzharbaeva, E.L. Dikareva, A.F. Urmancheeva, E.A. Ulrikh*
Recurrence of borderline ovarian tumor during pregnancy — is wait-and-see approach a possible strategy? Case report and literature review 135

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-16-25>

Рак молочной железы во время беременности: точка зрения онколога

Д.Г. Ульрих^{1,2}, П.В. Криворотко¹, Е.К. Жильцова¹, Я.И. Бондарчук¹, А.В. Соломахина¹, Н.С. Амиров¹, В.В. Мортада¹, Р.С. Песоцкий¹, Е.А. Калинина³, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, Е.А. Ульрих¹⁻³, В.Ф. Семиглазов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Дарья Глебовна Ульрих dashaulrikh@mail.ru

Введение. Злокачественные новообразования встречаются в 0,05–0,1 % случаев всех беременностей, при этом рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, ассоциированным с беременностью. Прогноз данной патологии остается предметом дискуссий в связи с противоречивыми заключениями исследований, также это заболевание требует мультидисциплинарного подхода для минимизации рисков как для матери, так и для плода.

Цель исследования – выявление проблем клинико-морфологической диагностики РМЖ, ассоциированного с беременностью, для улучшения результатов лечения.

Материалы и методы. В данное исследование включены 35 пациенток в возрасте старше 18 лет с диагнозом РМЖ на фоне беременности, получавшие лечение на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова и Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова в период с мая 2017 г. по март 2024 г.

Результаты. Средний возраст пациенток составил $35,34 \pm 3,57$ года. Из 35 беременных со злокачественными опухолями молочной железы диагноз в среднем был установлен на 23-й неделе беременности, на II–III стадиях заболевания. У 21 (60 %) пациентки опухоли были эстроген-рецептор- и прогестерон-рецептор-отрицательными по иммуногистохимическому подтипу. Генетические мутации выявлены в 30,3 % случаев. Прервали беременность 3 (8,8 %) пациентки. Системная терапия на фоне беременности была проведена 18 (51,4 %) пациенткам, оперативное вмешательство – 3 (8,6 %), и 11 (31,4 %) женщин отказались от лечения на фоне беременности и начали его лишь после родоразрешения. Прогрессирование РМЖ было установлено в 8 (22,9 %) случаях. Локорегионарный рецидив диагностирован у 1 (2,9 %) пациентки.

Выводы. Сложность в лечении и рост популяции пациенток с диагнозом РМЖ, ассоциированного с беременностью, подтверждают необходимость анализа отдельных случаев, проведения многоцентровых исследований, а также создания общего регистра с целью определения четких алгоритмов для диагностики и ведения данной патологии. Для своевременной диагностики РМЖ на фоне беременности необходимо проводить обследование молочных желез (ультразвуковая диагностика) на ранних сроках у женщин в возрасте старше 30 лет. Необходимо дальнейшее изучение разделения понятий РМЖ на фоне беременности и РМЖ на фоне лактации (в течение как минимум 3 лет после родоразрешения) для более точной оценки прогноза заболевания и оптимизации рекомендаций по ведению этих пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, репродуктивная система, злокачественное новообразование

Для цитирования: Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. и др. Рак молочной железы во время беременности: точка зрения онколога. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):16–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-16-25>

Breast cancer during pregnancy: an oncologist's viewpoint

D.G. Ulrikh^{1,2}, P.V. Krivorotko¹, E.K. Zhiltsova¹, Ya.I. Bondarchuk¹, A.V. Solomakhina¹, N.S. Amirov¹, V.V. Mortada¹, R.S. Pesotskiy¹, E.A. Kalinina³, T. Yu. Semiglazova^{1,2}, E.A. Ulrikh¹⁻³, V.F. Semiglazov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Darya Glebovna Ulrikh dashaulrikh@mail.ru

Background. Malignant neoplasms occur in 0.05–0.1 % of all pregnancies, breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm associated with pregnancy. The prognosis of this pathology remains a subject of debate due to conflicting research findings and requires a multidisciplinary approach to minimize risks for both mother and fetus. The prognosis of this pathology remains a subject of debate due to conflicting research findings and requires a multidisciplinary approach to minimize risks for both mother and fetus.

Aim. Identification of problems in clinical and morphological diagnostics of pregnancy-associated BC to improve treatment outcomes.

Materials and methods. This study included 35 patients over the age of 18 years with a diagnosis of breast cancer during pregnancy, who received treatment at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center and the V.A. Almazov National Medical Research Center from May 2017 to March 2024.

Results. The average age of patients was 35.34 ± 3.57 years. The diagnosis was established on average at 23 weeks of pregnancy, at stages II–III of the disease. 21 patients (60 %) were estrogen-receptor- and progesterone-receptor-negative by the immunohistochemical subtype. Genetic mutations were detected in 30.3 % of cases. Pregnancy was terminated in 3 (8.8 %) patients. Systemic therapy during pregnancy was performed in 18 (51.4 %) patients, surgery – in 3 (8.6 %) patients, and 11 (31.4 %) women refused treatment during pregnancy and started it only after delivery. Progression of BC was detected in 8 (22.9 %) of cases. Locoregional recurrence was diagnosed in 1 (2.9 %) patient.

Conclusion. The complexity of treatment and the growth of the population of patients diagnosed with pregnancy-associated BC confirm the need for analysis of individual cases, multicenter studies, and the creation of a common registry to determine clear algorithms for diagnosis and management of this pathology. For timely diagnosis of BC during pregnancy, it is necessary to conduct examinations of the mammary glands (ultrasound diagnostics) in early stages of women over 30 years of age. It is necessary to further study the division of the concepts of diagnosis of BC during pregnancy and BC during lactation (for at least 3 years after delivery) for a more accurate assessment of the prognosis of the disease and optimization of recommendations for the management of these patients.

Keywords: breast cancer, pregnancy, reproductive system, malignant neoplasm

For citation: Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. et al. Breast cancer during pregnancy: an oncologist's viewpoint. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):16–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-16-25>

Введение

Злокачественные новообразования встречаются в 0,05–0,1 % случаев всех беременностей [1, 2]. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом злокачественного новообразования, ассоциированного с беременностью [3–7]. Отмечается рост числа случаев РМЖ, выявленного на фоне беременности, из-за тенденции к увеличению возраста рожениц и росту заболеваемости РМЖ во всем мире [5, 8–10]. Тем не менее это сочетание встречается редко – по данным литературы, с частотой 1 случай РМЖ на 3–10 тыс. беременностей в развитых странах [5, 9, 11, 12], что затрудняет интерпретацию результатов диагностики и эффективности лечения.

В настоящее время термин «РМЖ, ассоциированный с беременностью» применяется при установлении диагноза во время беременности либо в течение 1 года после родов [13]. Хотя беременность и послеродовой период взаимосвязаны, появляющиеся данные литературы подтверждают необходимость отделять РМЖ, выявленный во время беременности, от РМЖ, уста-

новленного в послеродовом периоде, который, согласно новым сведениям, может длиться до 5–10 лет [14]. Каждый из этих 2 подтипов имеет уникальные биологические характеристики и прогноз.

Прогноз злокачественных новообразований молочной железы, ассоциированных с беременностью, остается предметом дискуссий в связи с противоречивыми заключениями исследований [5, 9, 15–19]. Во многих работах отмечено, что худший прогноз является результатом более агрессивных характеристик опухоли по сравнению с когортой небеременных пациенток [9, 11, 15–19]. Диагностика и лечение рака в этот период затруднены, поскольку симптомы опухоли могут быть замаскированы нормальными физиологическими изменениями организма женщины во время беременности, а также необходимо не только учитывать влияние всех неблагоприятных факторов на мать, но и минимизировать риски для плода.

Лечение данных пациенток должно проводиться мультидисциплинарной командой, в состав которой

входят онкологи, акушеры-гинекологи, неонатологи, радиотерапевты и другие специалисты. Важно также обеспечить формирование у пациентки долгосрочной комплаентности к назначенному лечению.

Цель исследования — выявление проблем клинкоморфологической диагностики РМЖ, ассоциированного с беременностью, для улучшения результатов лечения.

Материалы и методы

Отбор пациенток. Исследование основано на анализе данных канцер-регистра, который включает информацию о 55 пациентках с диагнозом РМЖ, ассоциированного с беременностью, получивших лечение на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова и Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова в период с мая 2017 г. по март 2024 г. Из них 35 случаев РМЖ были диагностированы во время беременности, а 20 пациенткам диагноз был установлен после родов. В исследование были включены женщины в возрасте старше 18 лет, которым диагноз РМЖ был установлен на фоне беременности ($n = 35$). В случае, если женщина желала сохранить беременность, лечение начиналось незамедлительно, исключая системную лекарственную терапию в I триместре и лучевую терапию на любом сроке беременности [20]. Все пациентки находились под наблюдением многопрофильной команды врачей.

Эпидемиологические и клинко-патологические данные (результаты трепанобиопсии), а также ретроспективная информация иммуногистохимического исследования для статуса рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона и рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) были извлечены из архивов историй болезни, из базы данных медицинской информационной системы VistaMed. Инструментальная визуализация (при необходимости: ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография, и/или компьютерная томография) для диагностики проводилась с минимизацией рисков побочных эффектов для плода [20]. Стадирование РМЖ осуществлялось согласно классификации злокачественных опухолей TNM (8-е издание, 2017).

Методы статистического анализа. Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v.4.7.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (standard deviation, SD). В качестве меры репрезента-

тивности для средних значений указывали границы 95 % доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1–Q3$). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты

Из 35 беременных со злокачественными опухолями молочной железы диагноз в среднем был установлен на 23-й неделе беременности ($M \pm SD$: $23,26 \pm 7,88$ нед). Клинко-демографические характеристики пациенток в зависимости от срока установления диагноза и триместра представлены в табл. 1. Большинство беременных женщин обращались за медицинской помощью при II–III стадиях РМЖ ($n = 28$ (80 %)), с поражением регионарных лимфатических узлов ($n = 20$ (57,1 %)). Отдаленное метастазирование, диагностированное у 5 пациенток, во всех случаях было локализовано в костях, из них одномоментно у 3 (60 %) пациенток в сочетании с поражением головного мозга, у 1 (20 %) пациентки — плевры и еще у 1 (20 %) — печени. Морфологический статус опухолей у пациенток с метастатическими формами был представлен различными подтипами новообразований. У 21 (60 %) пациентки опухоли были эстроген-рецептор- и прогестерон-рецептор-отрицательными, почти у половины ($n = 16$ (45,7 %)) больных диагностирован трижды негативный подтип РМЖ, и только 6 (17,1 %) пациенток были с HER2-положительными опухолями. Преимущественно опухолевые новообразования молочной железы имели III степень злокачественности ($n = 22$ (62,9 %)). Генетические мутации выявлены в 10 (30,3 %) случаях (у 2 пациенток мутации не были определены на момент проведения исследования): в гене *BRCA1* — в 9 (90 %) случаях, в гене *BRCA2* — в 1 (10 %) случае.

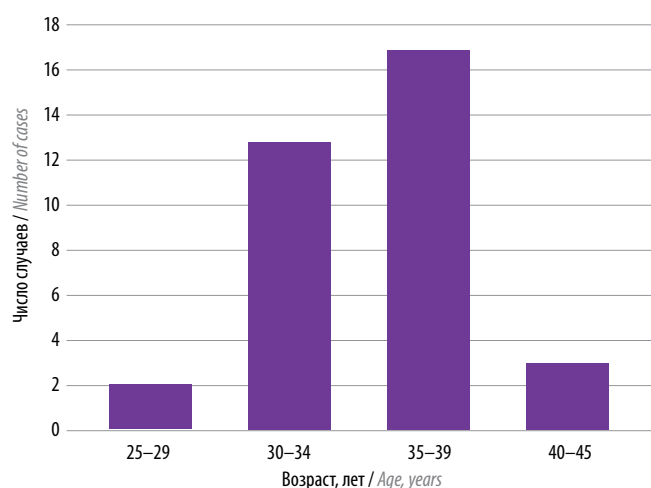
Среди исследуемой когорты большинство были беременными повторно: на фоне 2-й беременности опухоль выявлена в 15 (42,9 %) случаях, на фоне 3–4-й беременности — в 9 (25,7 %).

Средний возраст пациенток составил $35,34 \pm 3,57$ года (от 27 до 45 лет). В возрасте 30–39 лет были 30 (85,7 %) пациенток, и только 5 (14,3 %) женщин были моложе 30 лет и 40 лет и старше (рис. 1).

Средний срок гестации, на фоне которого устанавливался диагноз РМЖ, составил 23 (3–38) нед (табл. 2). Срочные роды (≥ 37 нед) были в 22 (62,9 %) случаях. В большинстве случаев родоразрешение происходило через естественные родовые пути ($n = 27$ (77,1 %)). Прервали беременность 3 (8,8 %) пациентки, у которых диагноз был поставлен в I триместре. Системное лечение на фоне беременности было проведено 18 (51,4 %) пациенткам, от 2 до 4 курсов по схеме AC

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток с диагнозом рака молочной железы на фоне беременности в зависимости от срока гестации (триместра)**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with breast cancer during pregnancy depending on the gestational age (trimester)

Показатель Parameter	Триместр, в котором установлен диагноз The trimester at diagnosis		
	I n = 4 (11,4 %)	II n = 19 (54,3 %)	III n = 12 (34,3 %)
Медиана возраста, лет Median age, years	36,00	37,00	33,00
Стадия рака молочной железы, n (%): Breast cancer stage, n (%):			
0	0	1 (5,2)	0
I	0	0	1 (8,3)
II	2 (50,0)	10 (52,6)	4 (33,3)
III	1 (25,0)	4 (21,1)	7 (58,4)
IV	1 (25,0)	4 (21,1)	0
Градация, n (%): Grade, n (%):			
1	0	1 (5,2)	0
2	1 (25,0)	6 (31,6)	5 (41,7)
3	3 (75,0)	12 (63,2)	7 (58,3)
Молекулярно-гистологический подтип, n (%): Molecular-histological subtype, n (%):			
люминальный А luminal A	1 (25,0)	5 (26,3)	3 (25,0)
люминальный В, HER2/neu-отрицательный luminal B, HER2/neu-negative	1 (25,0)	2 (10,5)	1 (8,3)
люминальный В, HER2/neu-положительный luminal B, HER2/neu-positive	0	1 (5,3)	0
нелюминальный, HER2/neu-положительный non-luminal, HER2/neu-positive	0	2 (10,5)	3 (25,0)
трижды негативный triple negative	2 (50,0)	9 (47,4)	5 (41,7)

**Рис. 1.** Возраст, в котором устанавливался диагноз рака молочной железы, ассоциированного с беременностью**Fig. 1.** Age at diagnosis of pregnancy-associated breast cancer

(доксорубицин 60 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно), начиная

с II триместра беременности. Оперативное вмешательство на фоне беременности было выполнено 3 (8,6 %) пациенткам без введения радиоколлоидных препаратов. Двум больным с диагностической целью по месту жительства были выполнены секторальные резекции молочных желез, у 1 женщины одномоментно проведена инцизионная биопсия аксиллярных лимфатических узлов и после дообследования установлена IV стадия, у другой был установлен РМЖ II стадии с трижды негативным подтипом, назначено соответствующее лечение. Еще 1 пациентке выполнены органосохраняющая операция и аксиллярная лимфодиссекция с проведением дальнейшей химиотерапии на фоне беременности и лучевой терапии после родоразрешения. Одинадцать (31,4 %) женщин с установленным диагнозом РМЖ отказались от проводимого лечения на фоне беременности и начали его лишь после родоразрешения. Все дети, родившиеся в срок, были здоровыми и доношенными, независимо от того, получали матери лечение во время беременности или нет.

Медиана срока наблюдения составила 11,00 мес (от 3 мес до 7 лет). Прогрессирование РМЖ было

установлено в 8 (22,9 %) из 35 случаев: у пациенток, которым диагноз был установлен в I триместре, — в 25,0 % (1 из 4) случаев, во II триместре — в 21,1 % (4 из 19) случаев, в III триместре — в 25,0 % (3 из 12) случаев (табл. 3). Из 8 пациенток у 4 во II триместре беременности первично была установлена IV стадия заболевания с разными иммуногистохимическими подтипами, и они получали соответствующее системное лечение, 1 из этих 4 пациенток приступила к лечению после родоразрешения. У 3 (37,5 %) из 8 пациенток была обнаружена мутация в гене *BRCA1*. Локорегионарный рецидив был диагностирован у 1 (2,9 %) пациентки из 35, через 3 года после комбинированного лечения (нерадикальное оперативное вмешательство, химиотерапия по схеме AC) во II триместре беременности.

Обсуждение

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием, ассоциированным с беременностью [13, 21–23]. Данная патология выявляется у молодых пациенток на более поздних стадиях по сравнению с когортой небеременных [15, 16, 18, 19, 24–26], с высокой степенью злокачественности (G_3) и неминуемым иммуногистохимическим подтипом [11, 16–18, 24]. Трижды негативные новообразования или опухоли с положительным HER2-статусом, а также наличие мутаций в генах *BRCA1/2* гораздо чаще наблюдаются в молодом возрасте [9, 27–30]. Таким образом, высокая экспрессия агрессивных биопатологических характеристик опухоли обусловлена более молодым возрастом во время установления диагноза, а не самой беременностью,

Таблица 2. Основные данные пациенток с диагнозом рака молочной железы на фоне беременности в зависимости от триместра установления диагноза
Table 2. The main data of patients with breast cancer during pregnancy, depending on the trimester of diagnosis

Показатель Parameter	Триместр, в котором установлен диагноз The trimester at diagnosis		
	I <i>n</i> = 4 (11,4 %)	II <i>n</i> = 19 (54,3 %)	III <i>n</i> = 12 (34,3 %)
Диагностика, срок гестации ($M \pm SD^*$), нед Diagnostics, gestational age ($M \pm SD^*$), weeks	6,00	22,00	30,00
Срок родоразрешения (Me^{**}), нед Date of childbirth (Me^{**}), weeks	34,00	37,00	37,00
Настоящая беременность, <i>n</i> (%): Current pregnancy, <i>n</i> (%):			
1	4 (100)	5 (26,3)	2 (16,7)
2	0	8 (42,1)	7 (58,3)
3	0	5 (26,3)	3 (25,0)
4	0	1 (5,3)	0
Вариант родоразрешения, <i>n</i> (%): Delivery variant, <i>n</i> (%):			
естественные роды natural childbirth	1 (25,0)	15 (78,9)	11 (91,7)
кесарево сечение caesarean section	0	4 (21,1)	1 (8,3)
прерывание беременности abortion	3 (75,0)	0	0
Начало лечения, <i>n</i> (%): Treatment initiation, <i>n</i> (%):			
хирургический этап surgical stage	0	3 (15,7)	0
системное лечение systemic treatment	1 (25,0)***	12 (63,2)	5 (41,7)
после родоразрешения after delivery	0	4 (21,1)	7 (58,3)

* $M \pm SD$ — средняя арифметическая величина $\pm$ стандартное отклонение. ** Me — медиана. ***Диагноз был установлен в I триместре, химиотерапия была начата во II триместре беременности.

* $M \pm SD$ — mean $\pm$ standard deviation. ** Me — median. ***Breast cancer was diagnosed in the first trimester, and chemotherapy was started in the second trimester of pregnancy.

Таблица 3. Основные данные 8 пациенток с клиникой прогрессирования заболевания

Table 3. Basic data of 8 patients with clinical manifestations of disease progression

№ пациентки No. of patient	Стадия заболевания Disease stage	Мутация Mutation	Иммуногистохимический подтип Immunohistochemical subtype	Возраст, лет Age, years	Триместр, в котором установлен диагноз (срок, нед) The trimester at diagnosis (term, weeks)	Лечение в период беременности Treatment during pregnancy	Срок родов, нед Term of childbirth, weeks
1	I (T1N0M0)	<i>BRCA1</i>	Люминальный А Luminal A	37	III (30)	Не проводилось No	37
2	II (T3N0M0)	Нет No	Люминальный В HER2— Luminal B HER2—	37	I (13)	Прерывание беременности Abortion	—
3	III (T2N3M0)	Нет No	Люминальный В HER2— Luminal B HER2—	32	III (31)	Химиотерапия Chemotherapy	37
4	III (T3N2M0)	<i>BRCA1</i>	Трижды негативный Triple negative	32	III (29)	Химиотерапия Chemotherapy	34
5	IV (T4N3M1)	Нет No	HER2+	35	II (20)	Не проводилось No	37
6	IV (T4N3M1)	Нет No	Трижды негативный Triple negative	38	II (21)	Химиотерапия Chemotherapy	37
7	IV (T3N1M1)	Нет No	Люминальный А Luminal A	37	II (24)	Нерадикальная операция, химиотерапия Non-radical surgery, chemotherapy	29
8	IV (T4N2M1)	<i>BRCA1</i>	Люминальный В HER2— Luminal B HER2—	37	II (24)	Химиотерапия Chemotherapy	33

и может оказать сильное отрицательное влияние на прогноз заболевания [15, 16, 19, 24–26]. В отношении гормонального статуса в исследуемой группе были шире распространены опухоли, классифицированные как эстроген-рецептор- и прогестерон-рецептор-отрицательные ($n = 21$ (60 %)). Трижды негативный подтип РМЖ был установлен почти у половины пациенток ($n = 16$ (45,7 %)), тогда как опухоли с положительным HER2-статусом составляли лишь 1/5 когорты ($n = 6$ (17,1 %)). Мутации в генах *BRCA1/2* были обнаружены в 30,3 % случаев.

Согласно динамике показателей заболеваемости РМЖ в России в 2020 г., рост числа случаев данной патологии отмечается с возрастом, от 30 до 65 лет (пик диагностики РМЖ фиксируется в 61 год) [8]. В представленном исследовании средний возраст пациенток составил 35 (27–45) лет, наиболее часто злокачественное новообразование было диагностировано в диапазоне от 30 до 40 лет ($n = 30$ (85,7 %)), без тенденции к увеличению числа случаев с возрастом (см. рис. 1). Когорты пациенток младше 30 лет ($n = 2$ (5,7 %)) и старше 40 лет ($n = 3$ (8,6 %)) были небольшими, поэтому онкологи-

ческая настороженность во время беременности должна сохраняться в каждой возрастной группе.

Задержка в диагностике РМЖ может быть ассоциирована с тем, что клиническая картина злокачественного новообразования ошибочно принимается за естественные изменения, связанные с беременностью. В исследуемой когорте большинство пациенток были беременными повторно ($n = 24$ (68,6 %)), что может быть связано с меньшей настороженностью пациенток после ведения 1-х родов и более низкой обращаемостью за медицинской помощью во время последующих беременностей. Чаще всего пациентки приходили к врачу во время II (54,3 %) и III (34,3 %) триместров беременности, на II–III стадиях заболевания (80 %). В настоящее время отмечается тенденция к выявлению РМЖ на ранних стадиях: если в 2011 г. на I и II стадиях диагностировано 65 % случаев РМЖ, то в 2020 г. их доля составила уже 72 % [8]. Однако на фоне беременности наблюдаются клинически очевидные случаи со злокачественными новообразованиями размером >2 см в диаметре ($n = 33$ (94,3 %)) и с поражением регионарных лимфатических узлов ($n = 20$ (57,1 %)).

Если пациентка не желает продолжать беременность, в Российской Федерации ее можно прервать до 12 нед гестационного возраста, сроки прерывания беременности по медицинским показаниям согласовываются индивидуально на врачебном консилиуме [31]. Три (8,6 %) пациентки из 35 в данном исследовании приняли решение прервать беременность с целью незамедлительного начала необходимого лечения. Хирургия считается самым безопасным методом лечения на любой стадии беременности. Однако хирургические вмешательства на ранних сроках несут повышенный риск для плода с анестезиологической точки зрения, поэтому по возможности желательно отложить этот этап до II триместра. В свою очередь, несколько исследований показали, что большинство анестетиков безопасны для плода [32, 33]. В нашем исследовании 3 (9,4 %) пациенткам на первом этапе было выполнено оперативное вмешательство во II триместре беременности. Наблюдение без лечения, ведущее к приемлемым срочным родам, связано с риском прогрессирования заболевания. Следовательно, врачи часто выбирают химиотерапию в качестве стратегии лечения для достижения доношенной беременности при одновременном уменьшении размера опухолевого новообразования. Транзиторный миелосупрессивный эффект химиотерапии влияет как на мать, так и на ребенка. Антрациклины, таксаны и алкилирующие агенты можно безопасно использовать после I триместра, за 3 нед до родов рекомендовано прекратить введение химиопрепаратов [11, 16–18, 24]. Практически половина (18 из 32, 56,2 %) пациенток данного исследования получали системное лечение во время беременности, оно включало от 2 до 4 циклов химиотерапии по схеме АС (доксорубин 60 мг/м² внутривенно + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно). Гормональная терапия и радиотерапия не рекомендуются на любом сроке беременности [11, 17, 20, 24, 26]. Одиннадцать (11 из 32, 34,4 %) пациенток после подробного обсуждения с лечащим врачом всех рисков и безопасности для здоровья матери и плода решили отложить лечение и начать его после разрешения.

Прогноз РМЖ, ассоциированного с беременностью, противоречив: некоторые исследования указывают на худшие результаты по сравнению с небеременными пациентками, тогда как другие показывают схожий прогноз при сопоставлении возраста, стадии и биологических особенностей опухоли [15, 16, 34]. Медиана срока наблюдения в нашем исследовании составила 11 мес (от 3 мес до 7 лет). В данной когорте пациенток прогрессирование заболевания с поражением легких, костей, печени и головного мозга было диагностировано у 8 (22,9 %) женщин. У 1 (2,9 %) пациентки отмечен локорегионарный рецидив через 3 года после комбинированного лечения.

Еще один фактор, требующий пристального внимания, – разделение понятия РМЖ, ассоциированного с беременностью, на 2 термина: РМЖ, который был диагностирован на фоне текущей беременности (БРМЖ), и РМЖ, диагностированный в послеродовом периоде (ППРМЖ), на фоне лактации, с удлинением интервала охвата наблюдения более чем на 1 год, как минимум до 3 лет. Хотя беременность и послеродовой период тесно связаны, появляющиеся доказательства подтверждают необходимость рассматривать эти понятия по отдельности. Это связано с особенностями морфологического генеза и биологических событий, которые претерпевают молочные железы во время беременности и послеродового периода и могут уникальным образом влиять на течение болезни и ответ на проводимое лечение [14]. Согласно данным V.F. Borges и соавт., представленным в 2016 г., РМЖ в послеродовом периоде развивается в течение 5–10 лет после беременности и, по оценкам, составляет 35–55 % всех случаев РМЖ у женщин моложе 45 лет [35]. Диагноз РМЖ, установленного в послеродовом периоде, ассоциируется с худшим прогнозом по сравнению с когортами молодых пременопаузальных пациенток с диагнозом РМЖ на фоне беременности или без нее. Показатели выживаемости остаются ниже и с более чем двукратным увеличением риска метастазирования даже после корректировки на возраст, стадию, степень злокачественности и гормональный статус заболевания у пациенток с ППРМЖ [13, 29, 36]. Эти результаты теряются при группировке определений ППРМЖ и БРМЖ в один термин [37]. С момента разработки определения «РМЖ, ассоциированный с беременностью» стало доступно больше данных о клеточных и молекулярных различиях между БРМЖ и ППРМЖ (включая соответствующие тканевые микроокружения). Во время беременности эпителий молочной железы подвергается пролиферации и дифференциации в рамках подготовки к лактации. После родов, при отсутствии лактации или во время отлучения ребенка от груди железа перестраивается в состояние, морфологически и функционально похожее на состояние до беременности, посредством процесса, называемого инволюцией. Предполагается, что инволюция при наличии субклинического заболевания увеличивает метастатический потенциал ППРМЖ [14, 38]. У пациенток с ППРМЖ паттерны измененной иммунной инфильтрации, цитокиновые профили или и то, и другое могут сохраняться в первичной микросреде опухоли в течение нескольких лет после родов [39]. Взаимодействие между субклиническим заболеванием, ремоделированием стромы, подобным заживлению ран, и инфильтрацией толерантных иммунных клеток может объяснить худший прогноз ППРМЖ по сравнению с БРМЖ, а также противоречивые результаты,

полученные в исследованиях, в которых оба термина рассматриваются под одним определением [14].

Дальнейшие работы, включая вклад в национальные и международные регистры материнских и neonatalных результатов диагностики и лечения пациенток с диагнозом РМЖ на фоне беременности, необходимы для расширения и систематизации знаний, особенно с учетом высококачественных данных рандомизированных клинических исследований, проведение которых обычно невозможно в этих условиях [40]. Обследования и терапия такой когорты пациенток должны планироваться в междисциплинарных условиях на каждом этапе оказания медицинской помощи.

Выводы

Сложность в лечении и рост популяции пациенток с диагнозом РМЖ, ассоциированного с беременно-

стью, подтверждают необходимость анализа отдельных случаев, проведения многоцентровых исследований, а также создания общего регистра с целью определения четких алгоритмов для диагностики и ведения данной патологии.

Для своевременной диагностики РМЖ на фоне беременности необходимо проводить обследование молочных желез (ультразвуковая диагностика) на ранних сроках у женщин в возрасте старше 30 лет, сохраняя онкологическую настороженность и в более раннем возрасте.

Необходимо дальнейшее изучение разделения понятий РМЖ на фоне беременности и РМЖ на фоне лактации (в течение как минимум 3 лет после родоразрешения) для более точной оценки прогноза заболевания и оптимизации рекомендаций по ведению этих пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cordeiro C.N., Gemignani M.L. Gynecologic malignancies in pregnancy: Balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv* 2017;72(3):184–93. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000407
- Boudy A.S., Zaccarini F., Selleret L. et al. Oncological management of pregnancy-associated cancers: Analysis from the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) Network. *Acta Oncol* 2020;59(9):1043–50. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1767300
- Калинина Е.А., Первунина Т.М., Ли О.А. и др. Злокачественные опухоли репродуктивной системы, выявленные на фоне беременности: перинатальные исходы. *Вопросы онкологии* 2025;70(6):1166–74. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1166-1174
Kalinina E.A., Pervunina T.M., Li O.A. et al. Malignant tumors of the reproductive system detected during pregnancy: perinatal outcomes. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2025;70(6):1166–74. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1166-1174
- 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. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):313. DOI: 10.3322/caac.21609
- Cottreau C.M., Dashevsky I., Andrade S.E. et al. Pregnancy-associated cancer: A U.S. population-based study. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28(2):250–7. DOI: 10.1089/jwh.2018.6962
- Sorouri K., Loren A.W., Amant F., Partridge A.H. Patient-centered care in the management of cancer during pregnancy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023;43:e100037. DOI: 10.1200/EDBK_100037
- Ulrikh E., Kalinina E., Dikareva E. et al. Personalized treatment of malignant tumors during pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(26):e29803. DOI: 10.1097/MD.00000000000029803
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
- Johansson A.L.V., Andersson T.M., Hsieh C.C. et al. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer* 2018;142(7):1343–54. DOI: 10.1002/ijc.31174
- Возрастные коэффициенты рождаемости (на 1000 женщин), 1950–2017. Росстат. Доступно по: <https://www.demoscope.ru/weekly/app/app40asfr.php?reg=26>. Age-specific fertility rates (per 1,000 women), 1950–2017. Rosstat. Available at: <https://www.demoscope.ru/weekly/app/app40asfr.php?reg=26>. (In Russ.).
- Silverstein J., Post A.L., Chien A.J. et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;16(9):545–57. DOI: 10.1200/OP.20.00077
- Dalmartello M., Negri E., La Vecchia C. et al. Frequency of pregnancy-associated cancer: A systematic review of population-based studies. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1356. DOI: 10.3390/cancers12061356
- Lyons T.R., Schedin P.J., Borges V.F. Pregnancy and breast cancer: When they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009;14(2):87–98. DOI: 10.1007/s10911-009-9119-7
- Amant F., Lefrère H., Borges V.F. et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol* 2021;22(6):753, 754. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00183-2
- Liao Q., Deng D., Xie Q. et al. Clinical characteristics, pregnancy outcomes and ovarian function of pregnancy-associated breast cancer patients: A retrospective age-matched study. *BMC Cancer* 2022;22(1):152. DOI: 10.1186/s12885-022-09260-6
- Muñoz-Montañó W.R., Cabrera-Galeana P., de la Garza-Ramos C. et al. Prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy and early postpartum according to immunohistochemical subtype: A matched case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188(2):489–500. DOI: 10.1007/s10549-021-06225-4
- O’Sullivan C.C., Irshad S., Wang Z. et al. Clinico-pathologic features, treatment and outcomes of breast cancer during pregnancy or the post-partum period. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180(3):695–706. DOI: 10.1007/s10549-020-05585-7

18. Suelmann B.B.M., van Dooijeweert C., van der Wall E. et al. Pregnancy-associated breast cancer: Nationwide Dutch study confirms a discriminatory aggressive histopathologic profile. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(3):699–704. DOI: 10.1007/s10549-021-06130-w
19. Wang B., Yang Y., Jiang Z. et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1060–8. DOI: 10.1111/1759-7714.13045
20. Стенина М.Б., Пароконная А.А., Полушкина Е.С. и др. Особенности лекарственной терапии при солидных опухолях на фоне беременности. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2–1): 47–64. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-03
21. Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3158–68. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.010
22. Дашян Г.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю. РМЖ и беременность. Клинические рекомендации РООМ 2018 г. по диагностике и лечению рака молочной железы. М., 2018. С. 397–412.
Dashyan G.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu. Breast cancer and pregnancy. Clinical recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists 2018 for the diagnosis and treatment of breast cancer. Moscow, 2018. (In Russ.). Pp. 397–412.
23. Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Топузов Э.Э. и др. Рак молочной железы и беременность. *Фарматека* 2014;(4):18–22. Dashyan G.A., Semiglazov V.F., Topuzov E.E. et al. Breast cancer and pregnancy. *Farmateka = Pharmacy* 2014;(4):18–22. (In Russ.).
24. Ramírez-Torres N., Asbun-Bojalil J., Hernández-Valencia M. Embarazo y cáncer de mama [Pregnancy and breast cancer]. *Cir Cir* 2013;81(2):98–107.
25. Murphy B.L., Day C.N., Hoskin T.L. et al. Adolescents and young adults with breast cancer have more aggressive disease and treatment than patients in their forties. *Ann Surg Oncol* 2019;26(12):3920–30. DOI: 10.1245/s10434-019-07653-9
26. Bakhuis C.F.J., Suelmann B.B.M., van Dooijeweert C. et al. Receptor status of breast cancer diagnosed during pregnancy: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;168:103494. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103494
27. Boudy A.S., Naoura I., Selleret L. et al. Propensity score to evaluate prognosis in pregnancy-associated breast cancer: Analysis from a French cancer network. *Breast* 2018;40:10–5. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.014
28. Hartman E.K., Eslick G.D. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(2):347–60. DOI: 10.1007/s10549-016-3989-3
29. Ploquin A., Pistilli B., Tresch E. et al. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer* 2018;95:30–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.030
30. Shao C., Yu Z., Xiao J. et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):746. DOI: 10.1186/s12885-020-07248-8
31. Приказ Минздрава РФ от 03.12.2007 № 736 (ред. от 27.12.2011) «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти 2008;(9).
Order of the Ministry of Health of Russia of No. 736 dated 3 December 2007 (as amended on 27 December 2011) “On approval of the list of medical indications for artificial termination of pregnancy”. *Bulletin of Regulatory Acts of Federal Executive Bodies* 2008;(9). (In Russ.).
32. Nejdlova M., Johnson T. Anaesthesia for non-obstetric procedures during pregnancy. *CEACCP* 2012;12(4):203–6. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mks022
33. Haataja A., Kokki H., Uimari O., Kokki M. Non-obstetric surgery during pregnancy and the effects on maternal and fetal outcomes: A systematic review. *Scand J Surg* 2023;112(3):187–205. DOI: 10.1177/14574969231175569
34. Ramírez-Torres N., Rivas-Ruiz R., Reyes-López A. Breast cancer in pregnant young women: Clinicopathological profile, survival, and pregnancy outcomes. *Cureus* 2023;15(10):e47578. DOI: 10.7759/cureus.47578
35. Borges V.F., Elder A.M., Lyons T.R. Deciphering pro-lymphangiogenic programs during mammary involution and postpartum breast cancer. *Front Oncol* 2016;6:227. DOI: 10.3389/fonc.2016.00227
36. Amant F., von Minckwitz G., Han S.N. et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: Results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2532–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.6335
37. Callihan E.B., Gao D., Jindal S. et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):549–59. DOI: 10.1007/s10549-013-2437-x
38. Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):281–91. DOI: 10.1038/nrc1839
39. Lyons T.R., O’Brien J., Borges V.F. et al. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma *in situ* through collagen and COX-2. *Nat Med* 2011;17(9):1109–15. DOI: 10.1038/nm.2416
40. Ульрих Е.А., Первунина Т.М., Комличенко Э.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2021622846. Регистр пациенток со злокачественными новообразованиями, ассоциированными с беременностью. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
Ulrikh E.A., Pervunina T.M., Komlichenko E.V. et al. Certificate of state registration of the database No. RU2021622846. Registry of patients with malignant neoplasms associated with pregnancy. V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia. (In Russ.).

Вклад авторов

Д.Г. Ульрих, П.В. Криворотко, Е.К. Жильцова: разработка дизайна исследования, сбор и статистическая обработка полученных данных, написание статьи;

Я.И. Бондарчук, А.В. Соломахина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Н.С. Амиров, В.В. Мортада, Р.С. Песоцкий: написание статьи;

Е.А. Ульрих, Т.Ю. Семиглазова: консультативная помощь, редактирование статьи;

В.Ф. Семиглазов, Е.А. Калинина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

D.G. Ulrikh, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova: study design development, collecting the data and statistical processing of data obtained, writing the article;

Ya.I. Bondarchuk, A.V. Solomahina: study design development, data analysis;

N.S. Amirov, V.V. Mortada, R.S. Pesotskiy: writing the article;

E.A. Ulrikh, T.Yu. Semiglazova: advisory assistance, editing the article;

V.F. Semiglazov, E.A. Kalinina: a review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Г. Ульрих / D.G. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>

П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>

Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>

Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>

Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>

В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>

Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Е.А. Ульрих / E.A. Ulrich: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>

Е.А. Калинина / E.A. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0002-2567-6168>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-26-33>

Оценка эффективности и безопасности дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью электронов или высокодозной брахитерапии у больных раком молочной железы

Т.С. Яганова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, М.Ю. Попова

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

Контакты: Татьяна Сергеевна Яганова tanya55822@gmail.com

Цель исследования – сравнение эффективности дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы (ЛУОМЖ) с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы и дистанционного облучения электронами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ показателей 5-летнего локального контроля у 485 больных раком молочной железы, которым после адъювантной лучевой терапии осуществлялось дополнительное облучение ЛУОМЖ. Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от способа подведения дозы: в 1-ю группу были включены 247 женщин, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью внутритканевой высокодозной брахитерапии, во 2-ю – 238 больных, которым дополнительная доза на ЛУОМЖ подводилась с помощью облучения электронами.

Результаты. Локальные рецидивы диагностированы у 22 (4,5 %) из 485 пациенток, включенных в исследование. При проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью высокодозной брахитерапии локальные рецидивы выявлены у 10 (4,0 %) из 247 пролеченных пациенток, с помощью электронов – у 12 (5,0 %) из 238. Различия в показателях локального контроля между группами статистически недостоверны ($p = 0,536$). Проведенный сравнительный анализ показал достоверное увеличение частоты локальных рецидивов у женщин с агрессивными подтипами (трижды негативный, люминальный В HER2+, HER2+) в сравнении с больными раком молочной железы «благоприятных» подтипов (люминальный А, люминальный В): 9,3 и 2,4 % соответственно ($p = 0,003$). Достоверное повышение частоты локальных рецидивов обнаружено и в группе женщин моложе 50 лет (7,7 %) в сравнении с женщинами старше 50 лет (2,2 %) ($p = 0,004$). При анализе влияния технологии дополнительного облучения ЛУОМЖ в группах с повышенным риском возникновения локальных рецидивов достоверных различий в частоте локальных рецидивов не выявлено ($p = 0,547$ и $0,798$ соответственно).

Выводы. Дополнительное облучение ЛУОМЖ с помощью электронов или брахитерапии источниками высокой мощности дозы одинаково эффективно снижает риск возникновения локальных рецидивов, а выявляемые локальные рецидивы, как правило, локализуются за пределами облученного ЛУОМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, дополнительное облучение ложа удаленной опухоли, локальный контроль, высокодозная брахитерапия

Для цитирования: Яганова Т.С., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В. и др. Оценка эффективности и безопасности дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью электронов или высокодозной брахитерапии у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):26–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-26-33>

Assessment of the efficiency and safety of additional irradiation of the tumor bed using electrons or high-dose brachytherapy in patients with breast cancer

T.S. Yaganova, S.N. Novikov, Zh. V. Bryantseva, I.A. Akulova, M. Yu. Popova

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

Contacts: Tatyana Sergeevna Yaganova tanya55822@gmail.com

Aim. To evaluate the efficacy of interstitial high-dose rate brachytherapy (HDRB) or irradiation by electron as the methods for delivering boost to the tumor bed.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of 5-year local control after whole breast irradiation and additional boost delivery to the tumor bed by HDRB or by electrons. In 485 breast cancer patients included in the analysis HDRB boost was performed in 247, by electrons – in another 238 women.

Results. In 485 evaluated patients, local recurrences were diagnosed in 22 (4.5 %) cases: in 10 (4.0 %) of 247 women after HDRB boost and in 12 (5.0 %) of 238 patients who received a boost by electrons ($p = 0.536$). We found that age less than 50 years and aggressive subtypes (triple-negative, HER2+, luminal B HER2+) were associated with an increased risk of local recurrence ($p = 0.003$ and $p = 0.004$, respectively). The type of boost delivery (HDRB vs. electrons) does not influence the probability of local control in young women ($p = 0.547$) or in patients with aggressive subtypes of breast cancer.

Conclusion. Both techniques of boost delivery (HDRB or electrons) are equally effective in prevention of local recurrence.

Keywords: breast cancer, radiation therapy, additional irradiation of the tumor bed, local control, high-dose rate brachytherapy

For citation: Yaganova T.S., Novikov S.N., Bryantseva Zh.V. et al. Assessment of the efficiency and safety of additional irradiation of the tumor bed using electrons or high-dose brachytherapy in patients with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):26–33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-26-33>

Введение

Органосохраняющее лечение у больных ранним раком молочной железы (РМЖ) по своей эффективности и безопасности не уступает более агрессивным хирургическим вмешательствам, таким как радикальная мастэктомия в ее различных модификациях, что было подтверждено многочисленными проспективными рандомизированными исследованиями и их метаанализом [1–3]. Кроме того, было показано, что органосохраняющее лечение сопровождается более высокими функциональными результатами и качеством жизни пациенток и экономически значительно более привлекательно для системы здравоохранения [4]. Проведение послеоперационного облучения оставшихся тканей молочной железы является неотъемлемым компонентом органосохраняющего лечения, так как позволяет более чем в 2 раза снизить риск возникновения локального рецидива. По данным метаанализа рандомизированных исследований группы по изучению раннего РМЖ (EBCTCG), после облучения оставшихся тканей молочной железы риск возникновения локальных рецидивов снижается с 26 до 7 %, а риск смерти от РМЖ уменьшается на 5,4 % [5]. Кроме того, при анализе топографии локальных рецидивов было показано, что в 70–80 % случаев они локализуются в ложе и/или на расстоянии 10–20 мм от ложа удаленной опухоли молочной железы (ЛУОМЖ) [6]. Эти данные послужили основанием для изучения клинического значения дополнительного облучения ЛУОМЖ. Как показало самое крупное проспективное рандомизированное многоцентровое исследование с длительностью наблюдения >20 лет, дополнительное облуче-

ние ЛУОМЖ после проведения лучевой терапии (ЛТ) на весь объем оставшихся тканей молочной железы позволяет снизить риск возникновения локальных рецидивов в 1,5 раза, но существенно не влияет на риск смерти от РМЖ [7]. В настоящее время существует несколько технологий дополнительного облучения ЛУОМЖ, из них наиболее распространены облучение с помощью электронов, методы брахитерапии, в том числе внутритканевой, фотонная дистанционная ЛТ. В рандомизированном исследовании Р. Poortmans и соавт. осуществлялась попытка сравнительного анализа различных технологий подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ, и авторы отметили более высокую эффективность внутритканевой брахитерапии в предотвращении локальных рецидивов. Однако установленные различия не превышали 1,5–2,2 % и были статистически недостоверны [8]. К таким же выводам привел ретроспективный анализ С. Vrieling и соавт. [9]. К сожалению, до настоящего времени фактически отсутствуют исследования, посвященные изучению эффективности различных методов проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ у больных с различным риском возникновения локального рецидива РМЖ, например у пациенток молодого возраста, у больных наиболее агрессивными подтипами РМЖ или у пациенток с близким расположением резецированной опухоли к краю резекции.

Цель исследования — изучение показателей локального контроля после выполнения дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью электронов или с использованием внутритканевой брахитерапии источниками высокой мощности дозы, а также выполнение

сравнительного анализа эффективности этих технологий у больных с различными неблагоприятными прогностическими факторами в отношении риска возникновения локального рецидива РМЖ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ показателей 5-летнего локального контроля в группе 485 больных РМЖ, которым в период с 2016 по 2019 г. было выполнено облучение оставшейся ткани молочной железы с последующим подведением дополнительной дозы к ЛУОМЖ. В исследование были включены пациентки с локализованным РМЖ cT1–3N0–3M0, pT0–3N0–3M0, которые подверглись органосохраняющей операции с последующей ЛТ на весь объем оставшейся ткани молочной железы. У женщин с поражением подмышечных лимфатических узлов в обязательном порядке осуществлялось облучение зон регионарного лимфооттока: подмышечных лимфатических узлов I–III групп, над- и подключичных лимфатических узлов.

В соответствии с методом подведения дополнительной дозы к ЛУОМЖ все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили 247 женщин, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью высокодозной брахитерапии (ВДБТ), 2-ю группу – 238 больных, которым облучение ЛУОМЖ осуществлялось с помощью электронов. Всем пациенткам на первом этапе проведено облучение оставшихся тканей молочной железы по стандартной методике с использованием тангенциальных полей или технологии «поле в поле». У 154 больных ЛТ выполнялась в режиме «классического» фракционирования дозы в виде 25 фракций по 2 Гр, в 331 наблюдении – в режиме умеренного гипофракционирования дозы: у 171 и 160 пациенток 1-й и 2-й группы соответственно. Выбор способа облучения ЛУОМЖ зависел в первую очередь от глубины расположения ложа, которая определялась как расстояние от кожи до наиболее глубокой внутритканевой метки, установленной хирургами во время оперативного лечения. Показания к подведению дополнительной дозы определялись в соответствии с рекомендациями рабочей группы GEC-ESTRO по РМЖ [10]. Авторы выделили 3 категории пациенток, которым необходимо проводить ЛТ ткани молочной железы с последующим дополнительным облучением ЛУОМЖ: низкого, промежуточного и высокого риска рецидива РМЖ. К группе низкого риска относились женщины 50 лет и старше с 1 опухолевым узлом размером ≤ 3 см, без лимфоваскулярной инвазии и обширного внутритканевого компонента, с расстоянием до края резекции > 2 мм. Также в данную группу включались пациентки со всеми биологическими подтипами РМЖ кроме трижды негативного. Группу промежуточного риска представляли пациентки

50 лет и старше с размером опухолевого узла > 3 см, с наличием лимфоваскулярной инвазии и обширного внутритканевого компонента, статусом N+, трижды негативным биологическим подтипом РМЖ. Группу высокого риска составили все женщины с опухолевыми клетками в крае резекции, а также женщины 40 лет и младше с наличием хотя бы 1 из следующих факторов: край резекции < 2 мм; имеется обширный внутритканевый компонент; трижды негативный биологический подтип РМЖ. Наибольший интерес для нас представляли пациентки промежуточной и высокой групп риска.

Всем женщинам дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось в сроки от 1 до 7 сут после облучения всего объема молочной железы. Введение интрастатов осуществлялось под общей или местной инфильтрационной анестезией 0,25–0,5 % раствором новокаина. Первую иглу размещали в соответствии с локализацией внутритканевых меток, установленных для маркировки ложа опухоли хирургами во время оперативного вмешательства. Далее интрастаты устанавливали так, чтобы были «накрыты» все внутритканевые метки ЛУОМЖ, введение игл-интрастатов выполняли в соответствии с парижской системой установки интерстициальных катетеров [11]. Контрольную компьютерную томографию проводили после введения первой и последней иглы. Методика установки игл-интрастатов была подробно изложена нами ранее [12, 13].

Детальное описание клинико-демографических характеристик пациенток обеих групп представлено в табл. 1. Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 51 (26–80) год: в группе ВДБТ – 52 (30–79) года, в группе облучения с помощью электронов – 51 (26–80) год. Среднее время наблюдения за больными после выполнения ВДБТ в качестве метода облучения ЛУОМЖ составило 81 мес (медиана – 83 мес; диапазон 58–99 мес), после облучения ЛУОМЖ с помощью электронов – 67 мес (медиана – 64 мес; диапазон 60–101 мес). У большей части женщин в обеих группах заболевание было выявлено на ранних стадиях и представлено люминальными подтипами РМЖ: 160 (64,7 %) случаев в группе ВДБТ и 170 (71,4 %) – в группе облучения с помощью электронов. Агрессивные подтипы в 1-й группе встречались в 82 (33,1 %), во 2-й группе – в 68 (28,5 %) наблюдениях.

Величина суммарной эквивалентной дозы при проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ устанавливалась в соответствии с наличием или отсутствием факторов риска локального рецидива. В группе ВДБТ наиболее часто использовались следующие режимы фракционирования дозы: 2 сеанса ВДБТ по 4 Гр – у 189 (76,5 %) пациенток; 3 сеанса по 4 Гр – у 55 (22,2 %) пациенток; 2 сеанса по 5 Гр – в 1 (0,4 %) случае; 1 сеанс в дозе 7 Гр – в 2 (0,8 %) наблюдениях. В группе облучения с помощью электронов

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток, которым облучение ложа удаленной опухоли молочной железы проводилось с помощью высокодозной брахитерапии и электронов, n (%)**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients who additional boost delivery to the tumor bed by high dose rate brachytherapy or by electrons, n (%)

Показатель Parameter	Способ подведения дозы Dose delivery method	
	Высокодозная брахитерапия High dose rate brachytherapy n = 247	Электроны Electrons n = 238
Возраст, лет Age, years		
>50	151 (61,1)	125 (52,5)
≤50	96 (38,8)	113 (47,5)
Клиническая стадия Clinical stage		
is	2 (0,8)	3 (1,2)
I	125 (50,6)	92 (38,6)
II	102 (41,2)	126 (52,9)
III	17 (6,8)	16 (6,7)
Неизвестна Unknown	1 (0,4)	1 (0,4)
Подтип опухоли Tumor subtype		
Люминальный A Luminal A	94 (38,0)	113 (47,4)
Люминальный B Luminal B	66 (26,7)	57 (23,9)
Трижды негативный Triple negative	53 (21,4)	36 (15,1)
HER2+	13 (5,2)	11 (4,6)
HER2+ люминаль- ный B Luminal B HER2+	17 (6,8)	21 (8,8)
Неизвестен Unknown	4 (1,6)	0
Степень дифференцировки опухоли Tumor grade		
G ₁	27 (10,9)	23 (9,6)
G ₂	127 (51,4)	128 (53,7)
G ₃	89 (36,0)	79 (33,1)
Неизвестна Unknown	4 (1,7)	8 (3,3)

Системное лечение Systemic treatment			
НАПХТ NAPCT	Да Yes	70 (28,3)	78 (32,8)
	Нет No	177 (71,6)	159 (66,8)
	Неизвестно Unknown	0	1 (0,4)
АПХТ APCT	Да Yes	123 (49,8)	121 (50,8)
	Нет No	124 (50,2)	116 (48,7)
	Неизвестно Unknown	0	1 (0,4)
АГТ AHT	Да Yes	151 (61,1)	156 (65,5)
	Нет No	70 (28,3)	50 (21,0)
	Неизвестно Unknown	26 (10,5)	32 (13,4)
АТТ	Да Yes	30 (12,1)	26 (10,9)
	Нет No	217 (87,9)	209 (87,8)
	Неизвестно Unknown	0	3 (1,26)

Примечание. HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа; НАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия; АПХТ – адъювантная полихимиотерапия; АГТ – адъювантная гормональная терапия; АТТ – адъювантная таргетная терапия.

Note. HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; NAPCT – neoadjuvant polychemotherapy; APCT – adjuvant polychemotherapy; AHT – adjuvant hormone therapy; ATT – adjuvant targeted therapy.

в 222 (93,2 %) случаях дополнительная доза к ЛУОМЖ подводилась с использованием режима 3 фракции по 3 Гр, в 5 (2,1 %) случаях – 4 фракции по 3 Гр каждая, в 3 (1,2 %) случаях – 5 фракций по 2 Гр, в 6 (2,5 %) случаях – 2 фракции по 4 Гр, в 1 (0,4 %) случае – 2 фракции по 3 Гр и еще в 1 (0,4 %) случае – 1 фракция 8 Гр.

Статистический анализ. Проверку данных на нормальность распределения в сравниваемых группах выполняли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При отсутствии нормального распределения при сравнении данных использовали метод Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных

применяли критерий χ^2 Пирсона или точный двусторонний критерий Фишера. Все тесты были двусторонними. Построение кривых выживаемости без признаков локального рецидива выполняли в соответствии с методом Каплана–Мейера. Исходы до события, включая безрецидивную выживаемость, оценивали с использованием метода Каплана–Мейера, взаимосвязь клинико-морфологических данных послеоперационных заключений и риска развития локального рецидива — с помощью метода бинарной логистической регрессии. Статистическую значимость устанавливали при значении $p < 0,05$. Анализ проводили в программе SPSS Statistics v.27.0.1.

Результаты

В группе включенных в исследование 485 больных РМЖ локальные рецидивы выявлены в 22 (4,5 %) случаях (рис. 1).

При проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ локальные рецидивы выявлены у 10 (4,0 %) из 247 обследованных больных, при проведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью электронов — в 12 (5,0 %) случаях из 238. Различия в показателях локального контроля между группами статистически недостоверны ($p = 0,536$). Среднее время до наступления рецидива в группе ВДБТ составило 41,2 (15,18–61,0) мес, в группе облучения с помощью электронов — 30,8 (3,27–58,18) мес. Среднее время наблюдения за больными после выполнения ВДБТ в качестве метода облучения ЛУОМЖ составило 81 мес (медиана — 83 мес; диапазон 58–99 мес), после облучения ЛУОМЖ с помощью электронов — 67 мес (медиана — 64 мес; диапазон 60–101 мес).

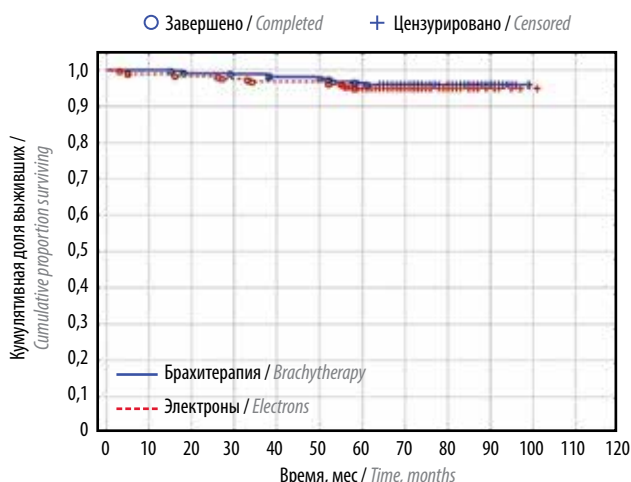


Рис. 1. Выживаемость больных без признаков локального рецидива в зависимости от метода подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли молочной железы

Fig. 1. Survival without local relapse depending on the method of delivering an additional dose to the bed of the breast tumor

В группе ВДБТ отследить топографию локальных рецидивов удалось у 7 из 10 пациенток: в 1 (14,2 %) случае рецидив был локализован в проекции облученного ложа удаленной опухоли, в 4 (57,1 %) наблюдениях — по краю планируемого объема облучения, у 2 (28,5 %) больных — в других квадрантах молочной железы.

Для оценки взаимосвязи между риском возникновения локального рецидива и биологическим подтипом РМЖ нами была выделена группа агрессивных (трижды негативный РМЖ, HER2+, HER2+ люминальный В) и благоприятных (люминальный А, люминальный В) подтипов РМЖ. В группе благоприятных подтипов риск возникновения локального рецидива составил 2,4 % (8 случаев из 330), при агрессивных подтипах он увеличился до 9,3 % (14 случаев из 151). Указанные различия оказались статистически значимыми ($p = 0,003$). В связи с этим был осуществлен сравнительный анализ риска возникновения локального рецидива при благоприятных и агрессивных подтипах РМЖ в зависимости от технологии проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ. В группе больных с агрессивными биологическими подтипами при облучении опухоли с помощью ВДБТ частота локальных рецидивов составила 9,6 % (8 случаев из 83), при облучении с помощью электронов — 8,8 % (6 случаев из 68) ($p = 0,547$).

В литературе часто отмечается еще один фактор высокого риска возникновения локального рецидива — молодой возраст больных [8]. В исследуемой нами группе у 209 больных РМЖ возраст не превышал 50 лет, в этой группе выявлено 16 (7,7 %) локальных рецидивов. У оставшихся 276 пациенток в возрасте старше 50 лет локальные рецидивы возникали существенно реже — в 6 (2,2 %) случаях ($p = 0,004$). С учетом выявленных различий мы провели оценку влияния технологии дополнительного облучения ЛУОМЖ на риск возникновения локального рецидива у женщин молодого возраста. В группе ВДБТ среди 96 пациенток, возраст которых не превышал 50 лет, локальный рецидив выявлен у 8 (8,3 %) пациенток, в группе облучения с помощью электронов — у 8 (7,1 %) из 113 ($p = 0,798$).

В литературе имеются указания на повышенный риск возникновения локальных рецидивов у пациенток с низкодифференцированными (G_3) опухолями [14]. В общей группе высоко- (G_1) и умереннодифференцированные (G_2) опухоли встретились у 305 женщин, из которых локальный рецидив зафиксирован у 10 (3,2 %). В группе пациенток с низкодифференцированными опухолями (G_3) было отмечено повышение количества рецидивов до 5,9 % (10 случаев из 168), однако статистически различия оказались незначимыми ($p = 0,164$). При проведении сравнительного анализа показателей локального контроля в группе низкодифференцированных (G_3) опухолей в зависимости от

способа доставки дозы к ЛУОМЖ не было выявлено достоверных различий: среди 89 женщин, которым буст подводился с помощью ВДБТ, выявлено 7 (7,8 %) случаев рецидива, при подведении буста с помощью электронов — в 3 (3,7 %) случаях из 79 ($p = 0,262$).

Согласно современным рекомендациям, важным показателем к проведению дополнительного облучения ЛУОМЖ является наличие близкого края резекции (< 2 мм). В исследованной нами группе данные о статусе края резекции удалось установить в 457 случаях: > 2 мм — у 368, < 2 мм — у 89 пациенток. Интересно, что риск возникновения рецидива в обеих группах существенно не различался: 3,2 и 3,0 % соответственно ($p = 0,367$). В группе пациенток с близким краем резекции, которым дополнительное облучение ЛУОМЖ проводилось с помощью электронов, локальный рецидив выявлен только у 1 (2,17 %) пациентки из 46, при подведении дополнительного облучения ЛУОМЖ с помощью ВДБТ — у 2 (4,6 %) из 43 больных с близким краем резекции ($p = 0,474$).

Обсуждение

В исследуемой группе пациенток риск возникновения локального рецидива составил 4,5 % и существенно не зависел от технологии проведения дополнительного облучения ЛУОМЖ: 4,0 % при использовании ВДБТ и 5,0 % при облучении ЛУОМЖ с помощью электронов. В первую очередь необходимо отметить, что в целом частота развития локальных рецидивов в исследуемой группе существенно не отличается от результатов, полученных другими авторами. В проспективном рандомизированном исследовании Р. Poortmans и соавт. частота локальных рецидивов через 5 лет после завершения лечения составила 4,3 % [8]. При этом авторы также отметили различия в показателях локального контроля в зависимости от способа дополнительного облучения ЛУОМЖ: риск возникновения локального рецидива был самым низким при использовании ВДБТ (2,5 %), оказался несколько выше после проведения дополнительного облучения с помощью фотонов (4,0 %) и при использовании электронов (4,8 %). Однако все указанные различия оказались статистически недостоверными. Интересно, что при оценке 20-летних результатов частота локальных рецидивов у больных, включенных в исследование, увеличилась и после дополнительного облучения ЛУОМЖ составила 12 %, но, к сожалению, в этой публикации авторы не проводили сравнительный анализ эффективности различных методов дополнительного облучения ЛУОМЖ [7].

Еще одну попытку сравнительного анализа эффективности различных технологий дополнительного облучения ЛУОМЖ предприняли К. Verhoeven и соавт. [15]. В группе 1353 больных РМЖ, которым выполня-

лись органосохраняющие операции, после облучения молочной железы с последующим дополнительным облучением ЛУОМЖ через 5 и 10 лет наблюдения авторы обнаружили локальные рецидивы в 0,9 и 2,1 % случаев соответственно. Такие высокие показатели локального контроля могут в определенной степени объясняться тем, что дополнительное облучение ЛУОМЖ выполнялось всем пациенткам, которым проводилось органосохраняющее лечение РМЖ. Интересно, что авторы также отметили 1,8 % повышение показателей локального контроля при использовании для дополнительного облучения ЛУОМЖ ВДБТ вместо облучения электронами, но и в этом исследовании обнаруженные различия оказались статистически недостоверными.

Как уже указывалось выше, в литературе имеются многочисленные указания на более высокий риск возникновения локальных рецидивов у некоторых категорий больных РМЖ: пациенток молодого возраста [8, 9, 14]; больных с наиболее агрессивными подтипами РМЖ [9]; у женщин с так называемым близким (< 2 мм) краем резекции [8, 9]; при низкодифференцированном РМЖ [14]. В исследованной нами группе больных установлено, что возраст моложе 50 лет, высокая биологическая агрессивность РМЖ являются значимыми факторами риска возникновения локального рецидива, в то время как степень дифференцировки опухоли и наличие близкого края резекции не оказывали существенного влияния на показатели локального контроля. Важно отметить, что во всех указанных группах использованная технология дополнительного облучения ЛУОМЖ не оказывала достоверного влияния на риск возникновения локального рецидива.

Интересно, что при анализе топографии локальных рецидивов после использования ВДБТ истинный рецидив в проекции ЛУОМЖ определялся только в 1 случае. Во всех остальных наблюдениях рецидивы выявлялись по краю облученного объема или в других квадрантах молочной железы. Возможно, указанные клинические случаи представляли собой рецидивы недиагностированного мультифокального/мультицентричного РМЖ, который оказалось невозможным контролировать облучением всей оставшейся ткани молочной железы, или опухоли *de novo*.

Следует отметить некоторые существенные недостатки проведенного анализа, который носил ретроспективный характер. Относительно небольшая длительность наблюдения за больными (5 лет) и ограниченный объем выборки (485 пациенток) существенно сократили количество наблюдаемых локальных рецидивов (22 случая), что ограничило возможности установления достоверного влияния технологии подведения дополнительного облучения ЛУОМЖ на показатели локального контроля.

Выводы

1. Дополнительное облучение ЛУОМЖ с помощью электронов или ВДБТ одинаково эффективно снижает риск возникновения локального рецидива, а выявляемые локальные рецидивы, как правило, локализируются за пределами облученного ЛУОМЖ.
2. Молодой возраст больных (моложе 50 лет) и биологическая агрессивность первичной опухоли (трижды негативный, HER2+, HER2+ люминальный В подтипы РМЖ) являются факторами повышенного риска возникновения локальных рецидивов вне зависимости от технологии дополнительного облучения ЛУОМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Li T., Zhang P., Zhang Y. et al. Efficacy of breast-conserving surgery *versus* modified radical surgery in the treatment of early breast cancer: A meta-analysis. *Altern Ther Health Med* 2025;31(1):238–45.
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989
3. Трофимова О.П. Стратегия лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы. М., 2015. Trofimova O.P. Strategy of radiation therapy in organ-preserving treatment of patients with breast cancer. Moscow, 2015. (In Russ.).
4. Bodet M.L., Roosen A., Hequet D. et al. Therapeutic de-escalation in breast cancer surgery. *Bull Cancer* 2021;108(12):1145–54. DOI: 10.1016/j.bulcan.2021.06.017
5. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7
6. Holland R., Connolly J.L., Gelman R. et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8(1):113–8. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.1.113
7. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P. et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):47–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Erratum in: *Lancet Oncol* 2015;16(1):e6.
8. Poortmans P., Bartelink H., Horiot J.C. et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC “boost *versus* no boost” randomised trial. *Radiother Oncol* 2004;72(1):25–33. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.03.007
9. Vrieling C., van Werkhoven E., Maingon P. et al. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the EORTC boost *vs* no boost trial: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(1):42–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3031
10. Polo A., Polgar C., Hannoun-Leviet J.-M. et al. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy* 2017;16(5):552–64. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.03.003
11. Pierquin B., Wilson J.F., Chassagne D. The Paris system modern brachytherapy. Masson Publishing USA Inc., 1987.
12. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. Лучевая диагностика, лучевая терапия 2019;2(4):26–34. Bryanceva Zh.V., Akulova I.A., Novikov S.N. et al. Interstitial brachytherapy with high dose rate sources in the treatment of patients with breast cancer. *Luchevaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Radiation Diagnostics, Radiation Therapy* 2019;2(4):26–34. (In Russ.).
13. Яганова Т.С., Брянцева Ж.В., Акулова И.А. и др. Сравнительный анализ взаимосвязи дозиметрических показателей и технических аспектов установки интерстициальных катетеров при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у больных раком молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2024;(4):142–9. Yaganova T.S., Bryanceva Zh.V., Akulova I.A. et al. Comparative analysis of the relationship between dosimetric parameters and technical aspects of interstitial catheter installation during additional irradiation of the removed tumor bed in patients with breast cancer. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology* 2024;(4):142–9. (In Russ.).
14. Voogd A.C., Nielsen M., Peterse J.L. et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: Pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1688–97. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.6.1688. Erratum in: *J Clin Oncol* 2001;19(9):2583.
15. Verhoeven K., Kindts I., Laenen A. et al. A comparison of three different radiotherapy boost techniques after breast conserving therapy for breast cancer. *Breast* 2015;24:391–6. DOI: 10.1016/j.breast.2015.03.003

Вклад авторов

Т.С. Яганова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание статьи;
С.Н. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование статьи;
Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных;
М.Ю. Попова: получение данных для анализа, редактирование статьи.

Authors' contributions

T.S. Yaganova: development of the study design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, statistical data processing, writing the article;
S.N. Novikov: development of the study design, analysis of the data obtained, writing and editing the article;
Zh.V. Bryantseva, I.A. Akulova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, statistical data processing;
M.Yu. Popova: obtaining data for analysis, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Яганова / T.S. Yaganova: <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>

С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Ж.В. Брянцева / Zh.V. Bryantseva: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>

И.А. Акулова / I.A. Akulova: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>

М.Ю. Попова / M.Yu. Popova: <https://orcid.org/0009-0007-8665-4994>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-34-46>

Искусственный интеллект в определении молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы

С.А. Шевченко^{1, 2}, Н.И. Рожкова^{3, 4}, А.В. Дорофеев^{1, 2}

¹ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Светлана Анатольевна Шевченко sv_maxson@mail.ru

Цель исследования – изучить возможности технологий искусственного интеллекта для определения молекулярных подтипов рака молочной железы (РМЖ) по данным лучевой диагностики.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные ретроспективного анализа результатов обследования 344 больных РМЖ, получавших лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере в период с 2021 по 2023 г. Средний возраст пациенток исследуемой выборки составил $56,8 \pm 10,6$ года в диапазоне от 33 до 82 лет. У всех больных РМЖ подтвержден гистологически и определены молекулярные подтипы по данным трепанобиопсии и исследования операционного материала. Всем больным выполнялась рентгеновская, ультразвуковая и магнитно-резонансная маммография, выделены диагностические симптомокомплексы, соответствующие молекулярным подтипам РМЖ.

Для достижения поставленной цели были выбраны наиболее значимые диагностические признаки: возраст больных, максимальный диаметр новообразования по данным различных методов лучевой диагностики, скиалогические признаки (контуры и форма новообразований или участков перестройки структуры, пространственная ориентация, гетерогенность структуры, наличие кальцинатов, характеристики кровотока в опухоли), динамические параметры накопления парамагнетика при магнитно-резонансной маммографии.

По данным гистологического исследования оценивались степень дифференцировки опухоли (G), индекс пролиферативной активности (Ki-67), статус регионарных лимфатических узлов (наличие или отсутствие метастазов), молекулярно-иммуногистохимический подтип опухоли.

Был выполнен анализ статистически значимой связи между диагностическими признаками визуализации и молекулярным подтипом РМЖ путем проведения χ^2 -тестов в отношении признаков и подтипов (классов) РМЖ, предварительно приведенных к бинарному виду. Из массивов отобранных значений диагностических признаков визуализации были сформированы обучающая и тестовая выборки, определен алгоритм классификационной модели искусственного интеллекта. Точность типирования РМЖ обеспечивалась комбинацией из 7 визуальных признаков и 6 классификационных моделей: 5 одноклассовых и 1 мультиклассовой. Для обучения одноклассовых моделей был использован алгоритм градиентного бустинга (GradientBoostingRegressor), для обучения мультиклассовой модели – стратегия «один (класс) против остальных» с применением алгоритмов OneVsRestClassifier и градиентного бустинга (GradientBoostingClassifier). Качество обученной модели проверяли на тестовых данных. Статистическую обработку данных, разработку классификационных моделей, их тестирование и оценку качества обучения выполняли в среде Jupyter Notebook v.6.5.2.

Результаты. Показатели качества обучения одноклассовых моделей распознавания подтипов РМЖ распределялись следующим образом: чувствительность в определении люминального А подтипа (LA) составила 67,0 %, люминального В подтипа (LB) – 72,7 %, люминального В HER2-положительного подтипа (LBH) – 81,8 %, нелюминального HER2-положительного (HER) и трижды негативного РМЖ (TNC) – 100 %.

Специфичность составила при оценке LA подтипа – 90,2 %, LB – 83,0 %, LBH – 89,7 %, HER и TNC – 98,3 и 93,5 % соответственно.

Площадь под ROC-кривой (AUC) в зависимости от молекулярного подтипа была определена следующим образом: для LA подтипа – 0,88; для LB – 0,86; для LBH – 0,87; для HER – 0,96; для TNC – 1,000.

Мультиклассовая модель также показала низкие значения чувствительности, за исключением подтипов TNC (100 %) и HER (85,7 %), низкие уровни прогностической ценности положительных результатов для всех подтипов, за исключением TNC (91,7 %), и высокие показатели специфичности и прогностической ценности отрицательных результатов для всех подтипов.

Площадь под ROC-кривой у мультиклассовой модели составила для подтипов: LA – 0,88; LB – 0,86; LBH – 0,86; HER – 0,95; TNC – 1,00.

Выводы. Показана возможность определения молекулярно-биологического подтипа РМЖ по комбинации диагностических признаков визуализации, полученных от разных методов лучевой диагностики, с помощью нового диагностического инструментария типирования РМЖ на основе классификационных моделей искусственного интеллекта. В перспективе внедрение искусственного интеллекта позволит снизить вероятность ошибки определения молекулярно-биологического подтипа РМЖ при несовпадении мнения врача и результатов иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярно-биологический подтип, одноклассовая классификационная модель искусственного интеллекта, мультиклассовая классификационная модель искусственного интеллекта

Для цитирования: Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В. Искусственный интеллект в определении молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):34–46. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-34-46>

Artificial intelligence in determining the molecular biological subtype of breast cancer

S.A. Shevchenko^{1, 2}, N.I. Rozhkova^{3, 4}, A.V. Dorofeev^{1, 2}

¹Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Svetlana Anatolyevna Shevchenko sv_maxson@mail.ru

Aim. To investigate the possibility of using radiation diagnostic data to determine various molecular subtypes of breast cancer (BC) using artificial intelligence technologies.

Materials and methods. The material for the study was retrospective data of 344 patients treated at the Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary in the period from 2021 to 2023. The average age of the study sample was 56.8 ± 10.6 years, ranging from 33 to 82 years. All patients were diagnosed with BC, confirmed histologically. Molecular subtypes of BC were assessed based on trepan biopsy and surgical material. All patients underwent mammographic, ultrasound, and magnetic resonance imaging examinations, and sets of diagnostic features were identified that most accurately correspond to various molecular subtypes of BC.

To achieve this goal, the authors identified the following diagnostic features: age, maximum diameter of the formation measured for various methods of radiation diagnostics, morphological features (contours, spatial orientation, shape of the detected formations or areas of reconstruction, heterogeneity of the structure of formations, presence of calcifications, characteristics of blood flow in the tumor) and dynamic parameters of paramagnetic accumulation during magnetic resonance imaging of the mammary gland.

Based on the histological examination data, the degree of tumor differentiation (G), proliferative activity index (Ki-67), regional lymph node status (presence or absence of metastases), and molecular-immunohistochemical tumor subtype were assessed.

An analysis was conducted to determine whether there was a statistically significant relationship between diagnostic features and molecular subtypes of BC. The analysis was performed by conducting chi-square tests for features and subtypes (classes) of BC, previously converted to binary form. From the arrays of values selected for the study of diagnostic features, training and test samples were formed, and an algorithm for the classification model of artificial intelligence was determined. The accuracy of BC typing was ensured by using a combination of 7 diagnostic features and 6 classification models: five single-class and one multi-class. The gradient boosting algorithm (GradientBoostingRegressor) was used to train single-class models. The strategy "one (class) versus the rest" was used to train the multi-class model using the OneVsRestClassifier and gradient boosting (GradientBoostingClassifier) algorithms. The quality of the trained model was tested on test data. Statistical data processing, development of classification models, their testing and assessment of the quality of training were performed in the Jupyter Notebook environment v.6.5.2.

Results. The training quality indicators of single-class models for recognizing BC subtypes were as follows: sensitivity in determining luminal A subtype (LA) was 67.0 %, luminal B subtype (LB) – 72.7 %, luminal B HER2-positive subtype (LBH) – 81.8 %, non-luminal HER2-positive (HER) and triple negative breast cancer (TNC) – 100 %.

The specificity was 90.2 % for LA, 83.0 % for LB, 89.7 % for LBH, 98.3 % and 93.5 % in the cases of HER and TNC, respectively.

The area under the ROC curve (AUC) depending on the molecular subtype was determined as follows: for LA – 0.88, for LB – 0.86, for LBH – 0.87, for HER – 0.96, and for TNC – 1.000.

The multiclass model also showed low sensitivity values, except for the TNC (100 %) and HER (85.7 %) subtypes, low levels of positive predictive value for all subtypes, except for TNC (91.7 %), and high specificity and negative predictive value for all subtypes.

The area under the ROC curve for the multiclass model was for the subtypes: LA – 0.88, LB – 0.86, LBH – 0.86, HER – 0.95 and for TNC – 1.00.

Conclusion. The possibility of using certain combinations of diagnostic features obtained as a result of radiation diagnostic methods to determine the probability of a molecular biological subtype of BC was proven. This indicates the presence of prerequisites for the creation of a new diagnostic tool for typing BC using classification models of artificial intelligence. In the future, its implementation will reduce the likelihood of an error in determining the molecular biological subtype of BC, especially in situations where the doctor's opinion and the results of the immunohistochemical study do not coincide.

Keywords: breast cancer, molecular biological subtype, single-class classification model, multi-class classification model

For citation: Shevchenko S.A., Rozhkova N.I., Dorofeev A.V. Artificial intelligence in determining the molecular biological subtype of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2): 34–46. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-34-46>

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) включает совокупность заболеваний с различными гистологическими (протоковый, дольковый) и молекулярными характеристиками, обусловленными экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона, определением HER2 (human epidermal growth factor receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), представляющего собой мембранный белок (тирозиновую протеинкиназу) семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном человека *ERBB2*, являющийся важным биомаркером и терапевтической мишенью именно этого вида рака [1].

Различают PMЖ люминальный гормонозависимый, содержащий цитокератины, на основе транскриптома с подтипом A (LA) – наиболее распространенный, составляющий около 50 % всех случаев PMЖ. Люминальный B подтип (LB) встречается реже (до 20 % всех случаев PMЖ), имеет относительно худший прогноз в связи с большей агрессивностью [2]. HER2-положительный подтип составляет 8–15 % случаев PMЖ и имеет агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом. Базальноподобный, или трижды негативный, PMЖ (TNC) встречается в 8–20 % всех случаев PMЖ и характеризуется экспрессией базальных цитокератинов 5, 6, 14 и 17 [3]. Для TNC в 2011 г. были описаны 2 подтипа: BL1 и BL2, характеризующиеся экспрессией базальных цитокератинов 5, 6, 14 и 17 [4]. Повышенный уровень экспрессии факторов клеточного цикла и клеточного деления поддерживается высоким уровнем экспрессии Ki-67 [5].

Различные проявления PMЖ, ответ на лечение и показатели выживаемости больных связаны с молекулярным подтипом [6].

В практике врача при атипичных формах течения заболевания, ошибках лабораторно-инструментального исследования и прочих факторах могут встречаться ситуации, когда клиническая картина в виде совокупности диагностических параметров лучевой визуализации и личного опыта ставит под сомнение результаты иммуногистохимического исследования. Проведенные нами исследования показали, что использование обученных классификационных моделей искусственного интеллекта (ИИ) позволяет преодолеть данную проблему, повысив степень обоснованности принятия врачебного решения. При этом используются возможности наиболее распространенных методов лучевой диагностики PMЖ: рентгеновской, ультразвуковой, магнитно-резонансной маммографии с динамическим контрастным усилением, диффузионно-взвешенной визуализацией, оценкой перфузии и другими последовательностями [7], а также моделей ИИ [8, 9].

На текущий момент рекомендаций по использованию ИИ для типирования PMЖ не найдено. В настоящей статье приводятся результаты использования классификационных моделей для определения молекулярных подтипов PMЖ на основании статистически значимых диагностических признаков визуализации.

Цель исследования – изучить возможности технологий ИИ для определения молекулярных подтипов PMЖ по данным лучевой диагностики.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные ретроспективного анализа результатов обследования 344 больных PMЖ, получавших лечение

в Свердловском областном онкологическом диспансере в период с 2021 по 2023 г. Зачисление в группу выполнено методом случайного отбора. Средний возраст пациенток исследуемой выборки составил $56,8 \pm 10,6$ года в диапазоне от 33 до 82 лет.

В группе преобладали подтипы LB ($n = 110$) и LA ($n = 90$). TNC и люминальный В HER2-положительный подтип (LBH) встречались в 2 раза реже (56 и 52 случая соответственно). Наименьшее число пациенток ($n = 36$) имело нелюминальный HER2-положительный подтип (HER).

У всех больных РМЖ был подтвержден гистологически, молекулярный подтип оценен по данным трепанобиопсии и исследования операционного материала.

Всем пациенткам выполнялась рентгеновская, ультразвуковая и магнитно-резонансная маммография, по результатам которой были выделены диагностические симптомокомплексы, наиболее точно соответствующие различным молекулярным подтипам РМЖ.

Рентгеновская маммография с функцией томосинтеза выполнялась на аппарате Amulet Innovality (Fujifilm, Япония). Мультипараметрическое ультразвуковое исследование (исследование жесткости опухоли путем соноэластографии сдвиговой волной) проводили на сканере EPIQ 5 (Philips, Нидерланды), мультипараметрическую МРТ с оценкой динамики накопления парамагнетика, степени изменения диффузии в зависимости от скиалогических данных патологического очага (форма, размеры, контуры) — на 1,5 Т аппарате (General Electric, США).

Для анализа использовали следующие наиболее значимые признаки: возраст пациентки, максимальный диаметр патологического очага по данным разных методов лучевой диагностики, скиалогические признаки очага (контуры, пространственная ориентация, форма, гетерогенность структуры, наличие кальцинатов, характеристика кровотока в опухоли), динамические параметры накопления парамагнетика при МРТ.

Были проанализированы степень дифференцировки опухоли (G), индекс пролиферативной активности (Ki-67), статус регионарных лимфатических узлов (наличие или отсутствие метастазов), иммуногистохимический подтип опухоли (табл. 1).

Для исследования были использованы комбинации из 7 наиболее значимых диагностических признаков и 6 обученных классификационных моделей нейронных сетей.

Создание классификационных моделей осуществлялось посредством реализации следующих шагов.

1. Выделение набора диагностических признаков, обладающих способностью наилучшим образом разделять классы молекулярных подтипов РМЖ.

Был проведен анализ по выявлению статистически значимой связи между:

- диагностическими признаками и каждым молекулярным подтипом РМЖ (бинарная классификация);
- диагностическими признаками и совокупностью молекулярных подтипов РМЖ (мультиклассовая классификация).

Модели бинарной классификации (одноклассовые модели) обучаются распознавать наличие/отсутствие 1 класса молекулярного подтипа, модель мультиклассовой классификации (мультиклассовая модель) — все 5 классов исследуемых молекулярных подтипов.

Перед началом исследования подлежащие анализу диагностические признаки (входные данные) были приведены к бинарному виду: значение «1» для признака означало его наличие, значение «0» — отсутствие.

Для обозначения молекулярных подтипов (бинарная классификация) соответствующие буквенные индексы были «конвертированы» в числовые значения «0» и «1», а для целей мультиклассовой классификации меткам классов соответствующих молекулярных подтипов были присвоены числовые значения от «0» до «4».

Анализ наличия статистической зависимости выполнен путем проведения χ^2 -тестов в отношении всех указанных выше комбинаций.

За истинные значения молекулярных подтипов принимались результаты гистологического исследования.

Для обучения классификационных моделей были отобраны признаки с p ниже порога статистической значимости, равного 0,05 (входные данные). В их число вошли «максимальный диаметр новообразования» (<20 мм), «статус лимфатических узлов», «характеристика контуров», «гетерогенность», «ориентация в пространстве», «наличие кальцинатов», «наличие кровотока».

2. Формирование выборок данных для обучения и тестирования.

Обучающая выборка предназначена для обучения модели, нахождения зависимости между входными данными и целевыми классами, настройки внутренних модельных параметров. Тестовые данные используются для оценки качества обучения.

Формирование на общем массиве данных обучающей и тестовой выборок выполнено в соотношении 80 % ($n = 275$) и 20 % ($n = 69$) соответственно. Деление на выборки осуществлялось случайным образом для каждой модели посредством встроенных в Jupyter Notebook методов. Тестовые данные для обучения моделей не использовались.

3. Обучение моделей.

Для обучения одноклассовых моделей был использован алгоритм градиентного бустинга (Gradient-BoostingRegressor): на фоне других алгоритмов (таких

Таблица 1. Общая клинико-морфологическая характеристика больных
Table 1. General clinical and morphological characteristics of patients

Показатель Parameter			Молекулярный подтип рака молочной железы Breast cancer molecular subtype					Общее значение General value
			LA <i>n</i> = 90	LB <i>n</i> = 110	LBH <i>n</i> = 52	TNC <i>n</i> = 56	HER <i>n</i> = 36	
Общие сведения General information	Возраст Age	Средний, лет Average, years	59,8 ± 16,5	57,0 ± 10,8	53,1 ± 13,6	56,4 ± 9,64	52,6 ± 11,2	56,8 ± 10,6
		Минимальный, лет Minimum, years	37	33	40	40	38	33
		Максимальный, лет Maximum, years	82	78	70	74	73	82
		<60 лет, <i>n</i> <60 years, <i>n</i>	44	62	36	36	28	192
		≥60 лет, <i>n</i> ≥60 years, <i>n</i>	46	48	16	20	8	134
	Женский пол, <i>n</i> Female, <i>n</i>		90	110	52	56	36	344
	Уровень Ki-67 Ki-67 level	Средний Average	15,2 ± 4,11	50,5 ± 19,1	45,8 ± 19,6	64,6 ± 18,0	47,1 ± 18,9	42,0 ± 24,3
		Минимальный Minimum	10	25	15	40	20	10
		Максимальный Maximum	20	95	90	95	70	95
	Степень злокачественности (G) Grade (G)	Средняя Average	2,02 ± 0,54	2,2 ± 0,68	2,42 ± 0,76	2,38 ± 0,64	2,38 ± 0,74	2,25 ± 0,65
Параметрические признаки патологического очага Parametric signs of a pathological focus	Средний диаметр опухоли, мм Average tumor diameter, mm		20,4 ± 8,27	24,8 ± 10,3	21,9 ± 8,39	20,3 ± 8,17	28,1 ± 16,4	22,5 ± 10,2
	Диаметр – градации Diameter – gradations	<20 мм, <i>n</i> <20 mm, <i>n</i>	30	14	12	12	8	114
		≥20 мм, <i>n</i> ≥20 mm, <i>n</i>	60	96	40	44	28	154
	Метастазы в лимфатических узлах Metastases in the lymph nodes	Есть, <i>n</i> Yes, <i>n</i>	68	46	32	18	12	12
		Нет, <i>n</i> No, <i>n</i>	22	64	20	38	24	24
	Контур Contours	Нечеткие, <i>n</i> Fuzzy, <i>n</i>	82	102	50	2	32	252
		Четкие, <i>n</i> Clear, <i>n</i>	8	8	2	54	4	74
	Ориентация Orientation	Вертикальная, <i>n</i> Vertical, <i>n</i>	70	82	50	52	34	272
		Горизонтальная, <i>n</i> Horizontal, <i>n</i>	20	28	2	4	2	54

Окончание табл. 1

End of the table 1

Показатель Parameter			Молекулярный подтип рака молочной железы Breast cancer molecular subtype					Общее значение General value
			LA n = 90	LB n = 110	LBH n = 52	TNC n = 56	HER n = 36	
Параметрические признаки патологического очага Parametric signs of a pathological focus	Кровоток Blood flow	Есть, n Yes, n	66	60	48	48	35	240
		Нет, n No, n	24	50	4	8	1	86
	Гетерогенность Heterogeneity	Есть, n Yes, n	32	22	38	4	30	114
		Нет, n No, n	58	88	14	52	6	212
	Кальцинаты Calcifications	Есть, n Yes, n	12	14	28	0	31	72
		Нет, n No, n	78	96	24	56	5	254

Примечание. Здесь и далее в таблицах и на рисунках: LA — люминальный A; LB — люминальный B; LBH — люминальный B HER2-положительный; HER — нелюминальный HER2-положительный; TNC — трижды негативный.

Note. Here and further in tables and figures: LA — luminal A; LB — luminal B; LBH — luminal B HER2-positive; HER — non-luminal HER2-positive; TNC — triple negative.

как линейный метод опорных векторов, логистическая регрессия, случайный лес, дерево решений и др.) он обеспечивал более высокие показатели. Процесс обучения проводился по сценарию кросс-валидации StratifiedKFold путем 5-кратной перекрестной проверки.

Для обучения мультиклассовой модели использовалась стратегия «один (класс) против остальных» (“one-vs-rest” в терминологии библиотеки scikit-learn Jupiter Notebook) с применением алгоритмов OneVsRestClassifier и градиентного бустинга (GradientBoostingClassifier).

Качество обученной модели проверялось на тестовых данных.

4. Проверка качества обучения моделей.

Проверка качества обучения моделей по распознаванию целевых классов — молекулярных подтипов РМЖ выполнялась на данных тестовой выборки.

Для оценки достоверности полученных результатов были построены калибровочные кривые моделей, определяющие соотношение степени вероятности прогнозов моделей и фактической встречаемости определенного молекулярного подтипа в наборах тестовых данных.

Оценка эффективности обучения моделей одноклассовой и мультиклассовой классификаций выполнялась с использованием следующих метрик: чувствительности, специфичности, точности, прогностической

ценности положительного и отрицательного результатов, площади под ROC-кривой.

При построении ROC-кривых модели мультиклассовой классификации использована стратегия «один (класс) против остальных».

Статистическая обработка данных, разработка классификационных моделей, их тестирование и оценка качества обучения моделей выполнялись в среде Jupyter Notebook v.6.5.2.

Результаты

Для оценки степени, при которой вероятности прогнозов моделей соответствуют истинным характеристикам молекулярных подтипов в наборах, полученных в результате тестирования данных, были построены калибровочные кривые (рис. 1). Чем ближе калибровочная кривая к диагонали графика, тем лучше настроена модель (черная пунктирная линия соответствует идеально откалиброванной модели).

Из рис. 1 следует, что модель LA не требует калибровки (ошибка по показателю Brier, используемому для измерения точности вероятностных прогнозов, составляет 0,001), что свидетельствует о высоком уровне достоверности результатов.

Модель TNC (ошибка по Brier равна 0,005), имея тенденцию сдвигать вероятности к 0 или 1, выглядит чрезмерно уверенной при низких вероятностях и в то же время неуверенной при прогнозировании высоких

вероятностей, однако обладает достаточно хорошей дискриминационной способностью, о чем свидетельствуют высокие показатели качества обучения.

Модель LB (ошибка по Brier составляет 0,034) демонстрирует значительную недооценку в диапазоне низких частот и переоценку при более высоких частотах.

Калибровочные кривые моделей LBH (ошибка по Brier равна 0,048) и HER (ошибка по Brier равна 0,043) очень близки к идеальному уровню при низких вероятностях, однако дальше занижают прогнозируемые вероятности (модель LBH) или завышают их (модель HER).

Разница между фактическими кривыми моделей LB, LBH, HER, TNC и линией «идеального» распределения вероятностей указывает на целесообразность их калибровки, однако в ходе проведенных экспериментов с использованием различных методик и калибраторов достичь преобразования прогнозов указанных моделей в лучшую сторону не удалось.

Оценка эффективности обучения моделей проводилась с использованием показателей чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов и площади под ROC-кривой.

При подборе значений порога классификации авторы остановились на стратегии обеспечения компромисса между чувствительностью, специфичностью, прогностической ценностью положительного и отрицательного результатов. Экспериментально было установлено, что приемлемый компромисс между данными показателями достигается при следующих значениях порога: 0,48 – для модели распознавания

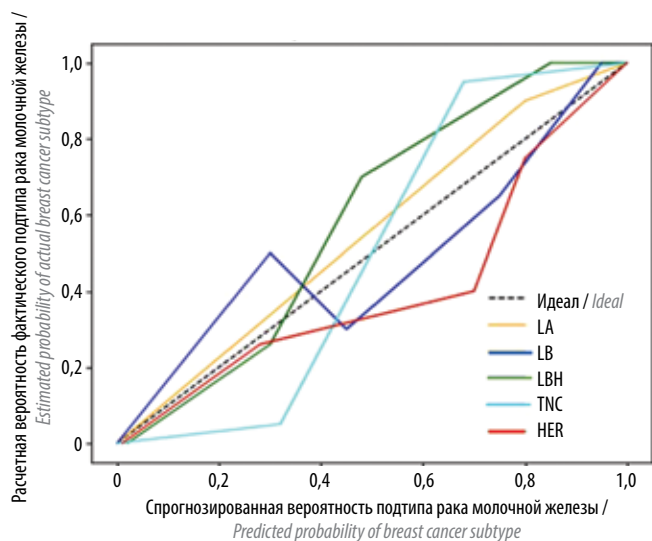


Рис. 1. Калибровочные кривые одноклассовых моделей прогнозирования молекулярного подтипа рака молочной железы

Fig. 1. Calibration curves of single-class models for predicting molecular subtype of breast cancer

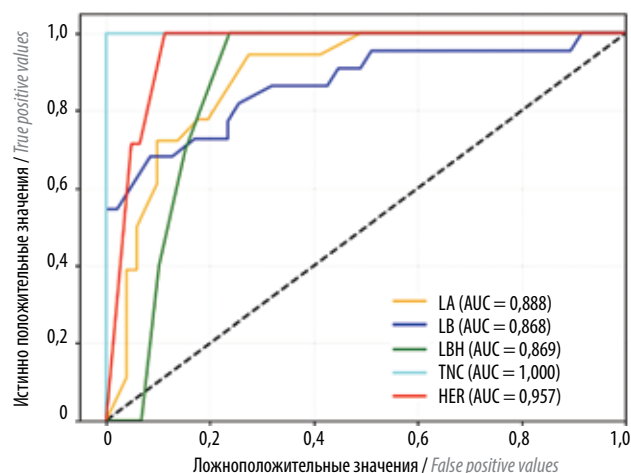


Рис. 2. ROC-кривые моделей бинарной классификации

Fig. 2. ROC curves of binary classification model

подтипа LA; 0,5 – для модели распознавания подтипа LB; 0,27; 0,25 и 0,28 – для моделей распознавания подтипов LBH, TNC и HER соответственно.

ROC-кривые моделей бинарной классификации молекулярных подтипов РМЖ приведены на рис. 2.

Полученные показатели качества обучения моделей бинарной классификации приведены в табл. 2.

Полученные результаты тестирования одноклассовых моделей указывают на высокую чувствительность и специфичность всех моделей, за исключением моделей LA и LB (обе демонстрируют низкую чувствительность), а также на низкую прогностическую ценность положительных результатов на фоне высокой прогностической ценности отрицательных результатов при распознавании всех подтипов РМЖ.

Для демонстрации значимости признаков при обучении моделей бинарной классификации построены гистограммы (рис. 3).

Из рис. 3 видно, что определяющую значимость (>20 %) для предсказания подтипа LB имеют диагностические признаки «гетерогенность» и «характеристика контуров», для подтипов LBH и HER – диагностические признаки «наличие кальцинатов» и «гетерогенность». Результат предсказания подтипа TNC однозначно определяется признаком «характеристика контуров».

Модель определила высокое значение признака «наличие кальцинатов» для предсказания подтипа LA, что мы расцениваем как парадокс, так как известно, что для данного подтипа наибольшее диагностическое значение имеет признак «характеристика контуров». Допускаем, что данное противоречие исчезнет при увеличении обучающей выборки.

ROC-кривые, полученные для модели мультиклассовой классификации, приведены на рис. 4.

При построении ROC-кривых использована стратегия «один против остальных» («one-vs-rest») и методы

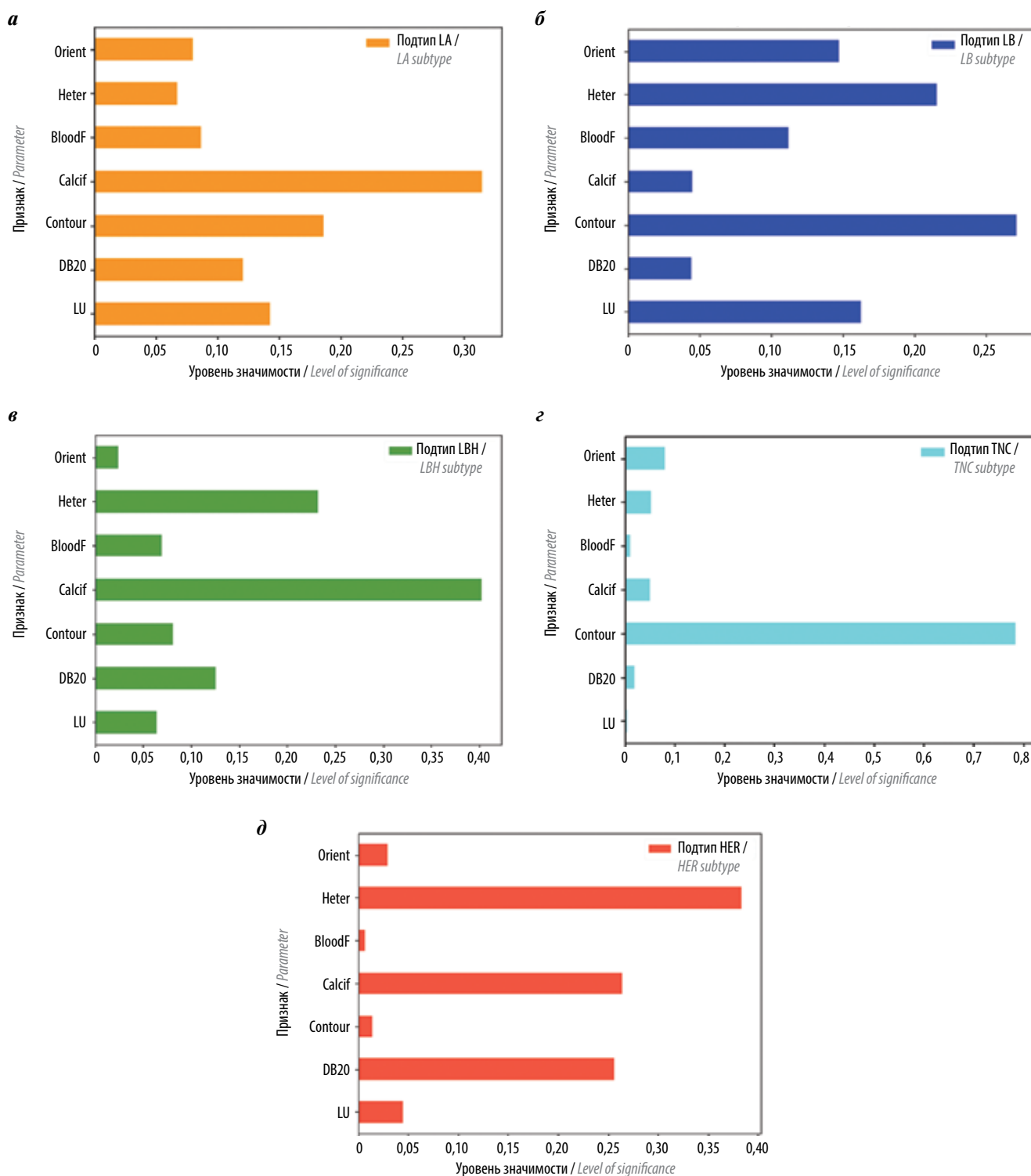


Рис. 3. Гистограммы значимости признаков, используемых для обучения одноклассовых моделей: а – значимость признаков для прогнозирования подтипа LA; б – значимость признаков для прогнозирования подтипа LB; в – значимость признаков для прогнозирования подтипа LBH; г – значимость признаков для прогнозирования подтипа TNC; д – значимость признаков для прогнозирования подтипа HER. DB20 – максимальный диаметр новообразования; LU – статус лимфатических узлов; Contour – характеристика контуров; Calcif – наличие кальцинатов; BloodF – наличие кровотока; Heter – гетерогенность; Orient – ориентация в пространстве

Fig. 3. Histograms of the significance of parameters used to train one-class models: а – significance of parameters for predicting the LA subtype; б – significance of parameters for predicting the LB subtype; в – significance of parameters for predicting the LBH subtype; г – significance of parameters for predicting the TNC subtype; д – significance of parameters for predicting the HER subtype. DB20 – maximum diameter of the tumor; LU – lymph node status; Contour – contour characteristics; Calcif – calcifications; BloodF – blood flow; Heter – heterogeneity; Orient – orientation

Таблица 2. Показатели качества обучения моделей бинарной классификации
Table 2. Parameters of quality of training of the binary classification models

Параметр Parameter	Молекулярный подтип рака молочной железы Breast cancer molecular subtype				
	LA	LB	LBH	TNC	HER
Число пациенток в тестовой выборке, n Number of patients in the test sample, n	18	22	10	11	8
Чувствительность, % Sensitivity, %	67,0	72,7	81,8	100	100
Специфичность, % Specificity, %	90,2	83,0	89,7	98,3	93,5
Площадь под ROC-кривой (AUC) Area under the ROC curve (AUC)	0,88	0,86	0,86	1,00	0,95
Прогностическая ценность положительного результата, % Positive predictive value, %	70,6	66,7	60,0	91,7	59,3
Прогностическая ценность отрицательного результата, % Negative predictive value, %	88,2	86,7	96,3	100	100

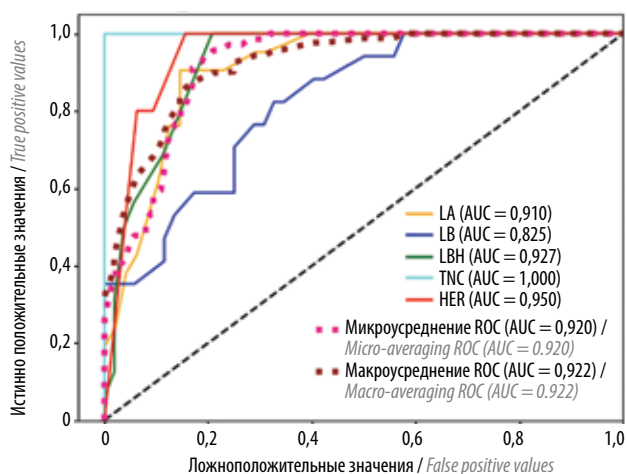


Рис. 4. ROC-кривые мультиклассовой модели распознавания подтипов рака молочной железы

Fig. 4. ROC curves of the multiclass model for recognizing breast cancer subtypes

макро- и микроусреднения модельных показателей качества.

Показатели качества обучения мультиклассовой модели приведены в табл. 3.

Для мультиклассовой модели получены низкие значения чувствительности и прогностической ценности положительных результатов при распознавании всех подтипов РМЖ, за исключением TNC (100 и 91,7 % соответственно), и высокие показатели специфичности и прогностической ценности отрицательных результатов для всех подтипов.

Выявленные перекосы в отдельных показателях качества одно- и мультиклассовой моделей авторы свя-

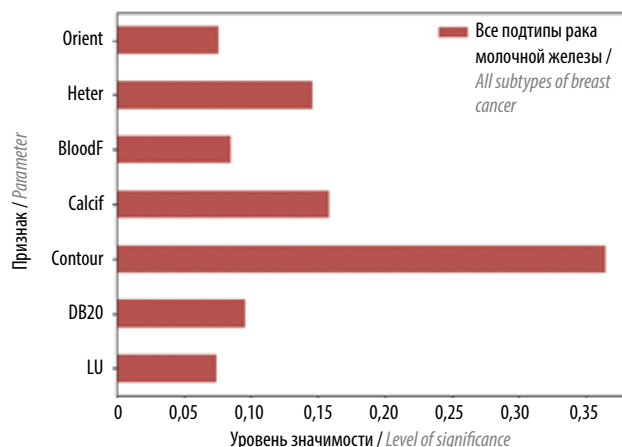


Рис. 5. Гистограмма значимости признаков, используемых для обучения мультиклассовой модели. DB20 – максимальный диаметр новообразования; LU – статус лимфатических узлов; Contour – характеристика контуров; Calcif – наличие кальцинатов; BloodF – наличие кровотока; Heter – гетерогенность; Orient – ориентация в пространстве

Fig. 5. Histogram of the significance of features used to train the multiclass model. DB20 – maximum diameter of the tumor; LU – lymph node status; Contour – contour characteristics; Calcif – calcifications; BloodF – blood flow; Heter – heterogeneity; Orient – orientation

зывают с недостаточным объемом данных, используемых для обучения моделей, а также с численным дисбалансом целевых классов в отобранной популяции.

Гистограмма, иллюстрирующая значимость диагностических признаков при обучении модели мультиклассовой классификации, приведена на рис. 5.

Из рис. 5 следует, что определяющим прогностическим фактором при ее обучении является диагностический признак «характеристика контуров».

Таблица 3. Показатели качества обучения модели мультиклассовой классификации

Table 3. Parameters of quality of training of the multiclass classification model

Параметр Parameter	Молекулярный подтип рака молочной железы Breast cancer molecular subtype				
	LA	LB	LBH	TNC	HER
Число пациенток в тестовой выборке, <i>n</i> Number of patients in the test sample, <i>n</i>	19	22	10	11	7
Чувствительность, % Sensitivity, %	73,7	68,2	60,0	100	85,7
Специфичность, % Specificity, %	86,0	93,6	96,6	98,3	93,5
Площадь под ROC-кривой (AUC) Area under the ROC curve (AUC)	0,91	0,82	0,92	1,00	0,95
Прогностическая ценность положительного результата, % Positive predictive value, %	66,7	83,3	75,0	91,7	60,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, % Negative predictive value, %	90,9	87,0	93,7	100	98,4

Обсуждение

Платформы ИИ оценивают по ряду признаков, таких как точность диагностики, удобство использования, доступность и интеграция с существующими медицинскими системами. Одним из ключевых факторов является способность ИИ точно интерпретировать медицинские изображения. Некоторые системы могут использовать передовые алгоритмы глубокого обучения для выявления микрокальцинатов и других признаков РМЖ, что может значительно повышать точность диагностики по сравнению с традиционными методами.

Наиболее популярными и часто используемыми в маммологии для анализа медицинских изображений являются следующие 4 алгоритма машинного обучения: машина опорных векторов (SVM): логистическая регрессия, случайные леса и экстремальный градиентный бустинг (XGBoost). Последняя модель — один из самых мощных алгоритмов машинного обучения, обеспечивает высокую производительность на различных задачах, но может быть склонна к переобучению, если не контролировать параметры модели, и требует более длительного времени на обучение по сравнению с другими алгоритмами [10].

В контексте маммологии выбор алгоритма зависит от конкретной задачи, объема и качества данных, а также от требований к интерпретируемости модели. Все эти алгоритмы могут быть использованы для создания моделей, способных выявлять признаки РМЖ при проведении рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования или МРТ, но их эффективность будет зависеть от того, насколько хорошо они настроены и обучены на соответствующих данных.

В литературе приводятся различные результаты использования ИИ в анализе медицинских изображений и признаков, взятых из методов лучевой диагностики для построения прогностических алгоритмов.

Так, по данным А.А. Останкович и соавт. (2003), компьютерный анализ рентгеновских маммограмм обеспечивает детекцию РМЖ с чувствительностью и специфичностью >90 %. Метод позволяет выявить опухоль, начиная с 5 мм. Существенным недостатком данной модели является использование только 1 информационного признака — показателя аномальной асимметрии [11].

В работах Р.С. Садыкова и соавт. (2009) рассматриваются вопросы определения 18 текстурных и геометрических характеристик РМЖ на рентгеновских маммограммах как в диагностическом, так и в скрининговом алгоритме. В дальнейшем программа позволяет классифицировать выделенные области при использовании алгоритмов распознавания. Данная модель извлекает и анализирует признаки только рентгеновского изображения [12].

Д.В. Пасынков и соавт. (2016) рассматривают применение системы CAD с 2 модулями обработки изображения: яркости и асимметрии на плотном рентгеновском фоне. Использование системы компьютерного выявления патологических новообразований для маммографии обеспечивает, по мнению авторов, высокую диагностическую ценность в обнаружении областей, подозрительных на злокачественные, однако имеет ряд ограничений. В первую очередь оно требует наличия контралатеральной молочной железы, что не всегда наблюдается (например, после перенесенной мастэктомии). Кроме того, послеоперационные

изменения в виде рубцов и деформаций контура молочной железы также порождают асимметрии и будут ложно расцениваться как подозрительные [13].

Все вышеуказанные авторы не занимались прогнозированием молекулярных подтипов РМЖ. По данному направлению стали появляться работы, описывающие генетическое типирование и прогностическую оценку полученных результатов. Так, Н. И. Поспехова и соавт. (2020) предложили способ прогнозирования повышенного риска развития люминального подтипа РМЖ на основе данных о полиморфных маркерах rs12150660 гена *SHBG*, rs440837 гена *ZBTB10*, rs10454142 гена *PPP1R21* [14].

Также описана возможность прогнозирования риска развития люминального подтипа РМЖ на основании выделения ДНК из периферической венозной крови и анализе полиморфных локусов гена *MMP*, что, по мнению авторов, прогнозирует высокий риск развития этого молекулярного подтипа [15].

В публикации Sh. Zheng и соавт. (2024) рассматриваются возможности создания моделей радиомики на основе многопараметрической МРТ для неинвазивной идентификации новой 3-классовой классификации статуса экспрессии HER2 при РМЖ, что может быть полезно для принятия решений относительно терапии, направленной на HER2 [16]. Вместе с этим S. E. Song и соавт. (2022) приводят результаты исследования при применении машинного обучения с использованием многопараметрической МРТ для прогнозирования уровня Ki-67 и гистологической степени злокачественности РМЖ на ранней стадии [17].

Несомненно, МРТ играет важную роль в диагностике и оценке прогнозирования течения РМЖ. Морфологические признаки МРТ являются полезным инструментом в определении различных молекулярных подтипов РМЖ.

Данные работы оценивают признаки, взятые лишь из МРТ, не используя другие модальности.

М. Ма и соавт. (2022) оценили эффективность модели дерева решений в прогнозировании различных молекулярных подтипов на основании клинических характеристик и особенностей визуализации при маммографии и ультразвуковом исследовании [18], и получили данные, схожие с нашими. AUC у авторов составила 0,971 (в нашем исследовании – 1,00), чувствительность – 90,5 % (по нашим данным – 100 %), специфичность – 94,1 % (в нашем исследовании – 98,8 %) при определении TNC подтипа.

Для авторов настоящей статьи важным направлением в исследованиях был поиск интеллектуальной модели в виде теста, использующего радиомические данные мультимодальной лучевой диагностики различных молекулярных подтипов РМЖ. В результате исследования получено 6 обученных моделей: 5 моделей бинарной классификации и 1 мультиклассовая.

При вводе в них соответствующего набора бинарных значений диагностических признаков, полученных в процессе обследования пациентки, каждая из моделей формирует свой прогноз в отношении подтипа РМЖ. В идеальном случае, когда сформированные ими прогнозы в отношении подтипа РМЖ совпадают, т. е. одна из бинарных моделей и мультиклассовая модель указывают на один подтип, а 4 других бинарных модели – на отсутствие этого подтипа, проблем с выбором окончательного решения не существует. Однако в ситуации, когда указанное правило нарушается, требуется принимать решение, какому из предложенных моделями вариантов отдать предпочтение.

Для таких случаев был разработан алгоритм принятия решений, основанный на комплексном анализе полученной от моделей информации. В качестве главных факторов использованы данные о количестве и структуре альтернатив принятия решений, а также апостериорные оценки качества обучения моделей. При этом алгоритм не учитывает прогностическую ценность положительного результата ввиду недопустимо низких значений данного показателя для всех бинарных моделей, за исключением одноклассовой модели, прогнозирующей TNC подтип. При выборе оптимального варианта логика механизма ранжирования вариантов работает по принципу «от обратного», перемещая прогноз с более высокой прогностической ценностью отрицательного результата вниз относительно других кандидатов на метку целевого класса. В результате для каждого альтернативного варианта определяется и отображается индекс достоверности, на основании которого врач может принять мотивированное решение.

Выводы

1. Доказана возможность использования определенных комбинаций диагностических признаков со значимостью >20 % для прогнозирования различных молекулярных подтипов РМЖ. Так, для прогнозирования LB подтипа наибольшее значение имеют диагностические признаки «гетерогенность» и «характеристика контуров», для прогнозирования LBN и HER подтипов – «наличие кальцинатов» и «гетерогенность структуры». Результат предсказания подтипа TNC однозначно определяется признаком «характеристика контуров».
2. ROC-анализ показал высокие значения площади под кривой (AUC) для мультиклассовой модели (от 0,82 для LB до 1,00 для TNC) молекулярных подтипов.
3. Результаты исследования могут быть использованы для создания нового диагностического инструментария по типированию РМЖ с использованием классификационных моделей ИИ. Его внедрение позволит снизить вероятность ошибки определения

молекулярно-биологического подтипа РМЖ в ситуациях несовпадения мнения врача и результатов иммуногистохимического исследования.

4. Авторы полагают преждевременным внедрение результатов данного исследования в клиническую практику ввиду малочисленной популяции пациентов в одном лечебно-профилактическом учреждении.

С учетом вышеизложенного авторы нацелены на продолжение эксперимента с расширением в количественном и географическом аспектах объемов данных, используемых для обучения моделей ИИ, оптимизацию механизма принятия правильных решений в условиях противоречивых модельных прогнозов, а также дальнейшее изучение эффективности предложенного способа типизации РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ross J.S., Fletcher J.A., Linette G.P. et al. The HER2/neu gene and protein in breast cancer 2003: Biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8(4):307–25. DOI: 10.1634/theoncologist.8-4-307
2. Tsang J., Tse G. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol* 2020;27(1):27–35. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000232
3. Gusterson B., Eaves C. Basal-like breast cancers: From pathology to biology and back again. *Stem Cell Rep* 2018;10(6):1676–86. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.04.023
4. Lehmann B., Abramson V., Sanders M. et al. TBCRC 032 IB/II multicenter study: Molecular insights to AR antagonist and PI3K inhibitor efficacy in patients with AR+ metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(9):2111–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2170
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours: World Health Organization classification of tumours. 5th edn. Lyon: IARC Press, 2019. DOI: 10.1111/his.14091
6. Duffy S.W., Tabár L., Yen A.M. et al. Beneficial effect of consecutive screening mammography examinations on mortality from breast cancer: A prospective study. *Radiology* 2021;299(3):541–7. DOI: 1148/radiol.2021203935
7. Johnson K., Conat E., Soo M.S. Molecular subtypes of breast cancer: A review for breast radiologists. *Breast Image* 2021;3(1):12–24. DOI: 10.1093/jbi/wbaa110
8. Hou X., Li X., Han Y. et al. Triple-negative breast cancer survival prediction using artificial intelligence through integrated analysis of tertiary lymphoid structures and tumor budding. *Cancer* 2024;130(S8):1499–512. DOI: 10.1002/cncr.35261
9. Liu Y., Zhen T., Fu Y. et al. AI-powered segmentation of invasive carcinoma regions in breast cancer immunohistochemical whole-slide images. *Cancers (Basel)* 2023;16(1):167. DOI: 10.3390/cancers16010167
10. Алексеева М.Г., Zubov A.I., Novikov M.Yu. Искусственный интеллект в медицине. Международный научно-исследовательский журнал 2022;7(121). DOI: 10.23670/IRJ.2022.121.7.038
Alekseeva M.G., Zubov A.I., Novikov M.Yu. Artificial Intelligence in Medicine. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal* 2022;7(121). (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2022.121.7.038
11. Останкович А.А., Вайман С.Д., Тананакин А.П. и др. Диагностика рака молочной железы с использованием маркеров обработки изображений цифровой маммографии. Байкальский медицинский журнал 2003;1(4):35–8.
Ostankovich A.A., Vayman S.D., Tananakin A.P. et al. Diagnostics of breast cancer using markers of digital mammography image processing. *Baykalskiy meditsinskiy zhurnal = Baikal Medical Journal* 2003;1(4):35–8. (In Russ.).
12. Садыков С.С., Буланова Ю.А., Садыков Ю.А. и др. Автоматизированная обработка и анализ маммографических снимков: монография. Владимир: Изд-во ВлГУ, 2014. 208 с.
Sadykov S.S., Bulanova Yu.A., Sadykov Yu.A. et al. Automated processing and analysis of mammographic images: monograph. Vladimir: Izd-vo VlgU, 2014. 208 p. (In Russ.).
13. Пасынков Д.В., Ключкин И.В., Бусыгина О.В. Способ повышения чувствительности и специфичности систем компьютерного анализа маммографических изображений высокой плотности паренхимы молочной железы. Казанский медицинский журнал 2016;97(3):444–9. DOI: 10.17750/KMJ2016-443
Pasynkov D.V., Klyushkin I.V., Busygina O.V. Method for increasing the sensitivity and specificity of systems for computer analysis of high-density mammographic images of breast parenchyma. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2016;97(3):444–9. (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2016-443
14. Поспехова Н.И., Головина Д.А., Филиппова М.Г. и др. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы у носителей мутаций в гене *BRCA1*. Успехи молекулярной онкологии 2020;7(4):29–36. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-29-36
Pospekhova N.I., Golovina D.A., Filippova M.G. et al. Molecular biological subtypes of breast cancer in carriers of mutations in the *BRCA1* gene. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2020;7(4):29–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-29-36
15. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлутская И.В. и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. Научные результаты биомедицинских исследований 2022;8(2):180–97. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
Pavlova N.V., Orlova V.S., Batlutskaia I.V. et al. The role of highly penetrant mutations in the *BRCA1* and *CHEK2* genes in the nature of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Scientific Results of Biomedical Research* 2022;8(2):180–97. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
16. Zheng Sh., Yang Z., Du G. et al. Discrimination between HER2-overexpressing, -low-expressing, and -zero-expressing statuses in breast cancer using multiparametric MRI-based radiomics. *Eur Radiol* 2024;34(9):6132–44. DOI: 10.1007/s00330-024-10641-7
17. Song S.E., Cho K.R., Cho Y. et al. Machine learning with multiparametric breast MRI for prediction of Ki-67 and histologic grade in early-stage luminal breast cancer. *Eur Radiol* 2022;32(2):853–63. DOI: 10.1007/s00330-021-08127-x
18. Ma M., Liu R., Wen C. et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer and identifying interpretable imaging features using machine learning algorithms. *Eur Radiol* 2022;32(3):1652–62. DOI: 10.1007/s00330-021-08271-4

Вклад авторов

С.А. Шевченко: обзор публикаций по теме, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
Н.И. Рожкова: научное редактирование статьи;
А.В. Дорофеев: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

S.A. Shevchenko: review of publications on the topic, obtaining data for analysis, analyzing the received data, writing the article;
N.I. Rozhkova: scientific editing of the article;
A.V. Dorofeev: development of the study design.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Шевченко / S.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8732-9500>

Н.И. Рожкова / N.I. Rozhkova: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-47-59>

Место рибоциклиба в лечении раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: 4-летние результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы NATALEE и их переосмысление для клинической практики

И. В. Колядина*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4***Контакты:** Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

В настоящем обзоре отражена актуальность эскалации патогенетического лечения у больных с гормонозависимым раком молочной железы, обозначены ключевые цели назначения адъювантной комбинированной эндокринотерапии с ингибиторами CDK4/6 у пациентов с раком молочной железы II–III стадий, представлены 3- и 4-летние результаты рандомизированного контролируемого исследования NATALEE. Продemonстрированы исследования по сравнению онкологических исходов «традиционных» лекарственных режимов и комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом у пациентов с аналогичными характеристиками. Представлены данные оценки размера популяции больных с характеристиками, эквивалентными таковым в исследовании NATALEE, для назначения рибоциклиба в рутинной практике.

Ключевые слова: гормонозависимый рак молочной железы, адъювантная эндокринотерапия, ингибитор CDK4/6, рибоциклиб, метастатический каскад, период покоя опухолевых клеток, риск рецидива, эскалация лечения, выживаемость без инвазивного заболевания, выживаемость без отдаленных метастазов

Для цитирования: Колядина И. В. Место рибоциклиба в лечении раннего гормонозависимого HER2-отрицательно-го рака молочной железы: 4-летние результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы NATALEE и их переосмысление для клинической практики. Опухоли женской репродуктивной системы 2025; 21(2):47–59.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-47-59>

The role of ribociclib in the treatment of early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: 4-year results of the randomized controlled phase 3 trial NATALEE and their reconsideration for clinical practice

I. V. Kolyadina*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;**V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia***Contacts:** Irina Vladimirovna Kolyadina irinakolyadina@yandex.com

This review presents the relevance of escalating pathogenetic treatment in patients with hormone receptor-positive breast cancer, identifies key goals for prescribing adjuvant combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors

in patients with stage II–III breast cancer, and presents 3- and 4-year results of the randomized controlled trial NATALEE. Studies comparing oncological outcomes of “traditional” drug regimens and combined endocrine therapy with ribociclib in patients with similar characteristics are demonstrated. Data on estimating the size of a population of patients with characteristics equivalent to those in the NATALEE trial for prescribing ribociclib in routine practice are presented.

Keywords: hormone receptor-positive breast cancer, adjuvant endocrine therapy, CDK4/6 inhibitor, ribociclib, metastatic cascade, tumor cell dormancy, risk of recurrence, treatment escalation, invasive disease-free survival, distant disease-free survival

For citation: Kolyadina I.V. The role of ribociclib in the treatment of early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: 4-year results of the randomized controlled phase 3 trial NATALEE and their reconsideration for clinical practice. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):47–59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-47-59>

Введение

Люминальный гормонозависимый (hormone receptor positive, HR+) HER2-отрицательный (HER2–) рак молочной железы (PMЖ) является доминирующим биологическим подтипом в структуре ранних и распространенных стадий заболевания [1]. Биологическое многообразие данного варианта обуславливает использование в клинической практике всего арсенала современных противоопухолевых агентов: адъювантной эндокринотерапии (ЭТ) — всем больным; овариальной супрессии (ОС) — пременопаузальным пациенткам с умеренным и высоким риском рецидива; химиотерапии (ХТ) — больным с агрессивными характеристиками опухоли или местно-распространенным PMЖ; анти-HER2-терапии — пациентам с HER2+ статусом опухоли [1]. При этом эскалация лечения с добавлением ингибиторов CDK4/6 (абемациклиба или рибосиклиба) считается вынужденной лекарственной опцией для достаточно небольшой популяции пациентов группы высокого риска рецидива с HR+ HER2– PMЖ II–III стадий, когда химио- и гормонотерапия не могут в должной мере обеспечить эрадикацию микрометастатического заболевания [1–3].

Успехи комбинированной ЭТ с ингибиторами CDK4/6 в адъювантных режимах, продемонстрированные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы (monarchE, NATALEE), сломали устоявшиеся стереотипы лечения раннего PMЖ и подняли целый спектр вопросов, от клинической оценки риска рецидива до определения показаний к эскалации ЭТ и мониторинга токсичности [2–5]. При этом именно рибосиклиб в адъювантных режимах ЭТ раннего PMЖ оказался наиболее дискуссионным ввиду необходимости переосмысления факторов риска рецидива у больных без поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [3].

Ингибиторы CDK4/6 в лечении раннего PMЖ: каковы ключевые цели их назначения?

Традиционно, в отличие от HER2+ и трижды негативного рака, HR+ HER2– биологический подтип

PMЖ считался наиболее благоприятным, с низкой частотой развития рецидива и индолентным течением. Однако результаты продленного наблюдения за пациентами указывают на драматическое увеличение частоты появления отдаленных метастазов спустя 5–20 лет после первичного лечения [6, 7]. При этом к 10-летнему периоду наблюдения частота отдаленного метастазирования достигает 36 % у пациентов с поражением ≥4 ЛУ, 19 % — при поражении 1–3 ЛУ и 11 % — у пациентов с N0-статусом. Спустя 20 лет наблюдения каждая 2-я пациентка с N2–3-статусом, каждая 3-я пациентка с N1-статусом и каждая 5-я пациентка без поражения регионарных ЛУ будут иметь развитие отдаленных метастазов при HR+ HER2– PMЖ (рис. 1) [6]. В основе реализации отдаленного метастазирования в такие поздние сроки лежат сложные биологические процессы, понимание которых объясняет необходимость внедрения ингибиторов CDK4/6 в лечение ранних стадий данного варианта заболевания [7].

В основе развития отдаленного рецидива заболевания лежат последовательные этапы метастатического каскада, который схематично можно представить в виде череды следующих событий: рост первичной опухоли и ангиогенез → инвазия опухолевых клеток через базальную мембрану в сосудистое русло (интравасация) → циркуляция опухолевых клеток и экстравазация в орган-мишень → фаза покоя (dormancy) → выход клеток из фазы покоя и старт деления (этап микрометастазов) → рост и клиническая манифестация макрометастаза (рецидива) (рис. 2) [7].

При агрессивных опухолях (HER2+/трижды негативном/агрессивном HR+ HER2– варианте) этапы роста, инвазии, диссеминации клеток и роста микрометастазов происходят быстро, а этап покоя (dormancy) минимальный, что обуславливает ранние сроки возникновения рецидива. При индолентных формах HR+ HER2– PMЖ (при люминальном A подтипе) ключевые этапы метастатического каскада проходят медленно, а этап покоя может длиться годами, что обуславливает возникновение рецидивов в весьма отдаленные сроки после первичного лечения [7]. Таким образом, биология опухоли определяет и темпы

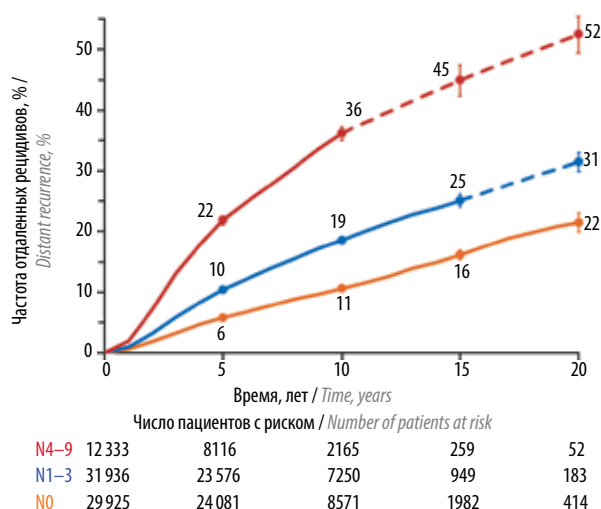


Рис. 1. Частота отдаленных рецидивов рака молочной железы в различные периоды наблюдения в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов [6]

Fig. 1. The rate of distant recurrence of breast cancer during different periods of observation depending on the status of regional lymph nodes [6]

прохождения метастатического каскада, и срок возникновения рецидива заболевания [7].

Адъювантная системная терапия направлена на эрадикацию микрометастазов, уже существующих на момент лечения первичной опухоли, при этом ХТ, используемая при агрессивных вариантах заболевания, направлена на их разрушение, а ЭТ — на подавление роста и состаривание опухолевых клеток. Блокада ключевого сигнального пути в эстроген-рецептор-зависимых опухолевых клетках осуществляется либо путем конкурентного захвата рецепторов эстрогенов тамоксифеном, либо путем ингибирования ароматазы — фермента, осуществляющего превращение андрогенов в эстрогены. Как результат, в опухолевых клетках останавливается клеточный цикл, они стареют и гибнут путем апоптоза [1, 6–9]. При этом пул «дремлющих» опухолевых клеток (dormancy cells) остается интактным, что и приводит в дальнейшем к развитию поздних рецидивов заболевания [7–9].

Механизм противоопухолевой активности ингибиторов CDK4/6 сводится к блокаде передачи сигнала

к делению опухолевой клетки на уровне комплекса циклинзависимой киназы 4-го типа и циклина D, что приводит к предотвращению транскрипции генов, необходимых для вступления клетки в фазу синтеза ДНК, остановке клеточного цикла и старению клетки [2, 3, 10–12]. При постоянном и длительном применении ингибиторов CDK4/6 увеличиваются промежутки времени между делениями опухолевых клеток, что приводит к изменениям в их морфологии (они укрупняются и уплощаются) и метаболизме (снижаются активность ферментов и интенсивность макромолекулярных синтезов) и, как результат, к глубоким функциональным и органическим повреждениям опухолевого пула и его гибели [2, 3, 10–12]. Более того, в настоящее время описан и иммуномодулирующий эффект ингибиторов CDK4/6: стареющая опухолевая клетка приобретает особый секреторный фенотип (SASP), продуцируя особые факторы роста, протеазы, цито- и хемокины, привлекающие иммунокомпетентные клетки, которые, в свою очередь, и уничтожают стареющую клетку путем либо цитолиза, либо запуска апоптоза [13–18]. Таким образом, в основе противоопухолевого эффекта ингибиторов CDK4/6 может лежать не только ингибирование клеточного цикла и необратимое старение пролиферирующего пула микрометастазов, но и, вероятно, необратимое старение пула дремлющих опухолевых клеток. Понимание биологии опухолевой прогрессии позволяет объяснить необходимость патогенетической эскалации лечения у больных HR+ HER2– РМЖ II–III стадии, направленной на профилактику развития как раннего, так и позднего рецидива заболевания.

Рандомизированное контролируемое исследование III фазы NATALEE: первые успехи и новые вопросы

Эффективность и безопасность эскалации адъювантной ЭТ с ингибитором CDK4/6 рибоциклибом была изучена в крупном международном РКИ III фазы NATALEE с включением 5101 пациента (женщин и мужчин) в возрасте ≥ 18 лет с HR+ HER2– РМЖ II–III стадий. Согласно дизайну NATALEE, на момент включения в исследование и рандомизации пациенты



Рис. 2. Ключевые этапы метастатического каскада при раке молочной железы (схематично)

Fig. 2. Key stages of the metastatic cascade in breast cancer (schematically)

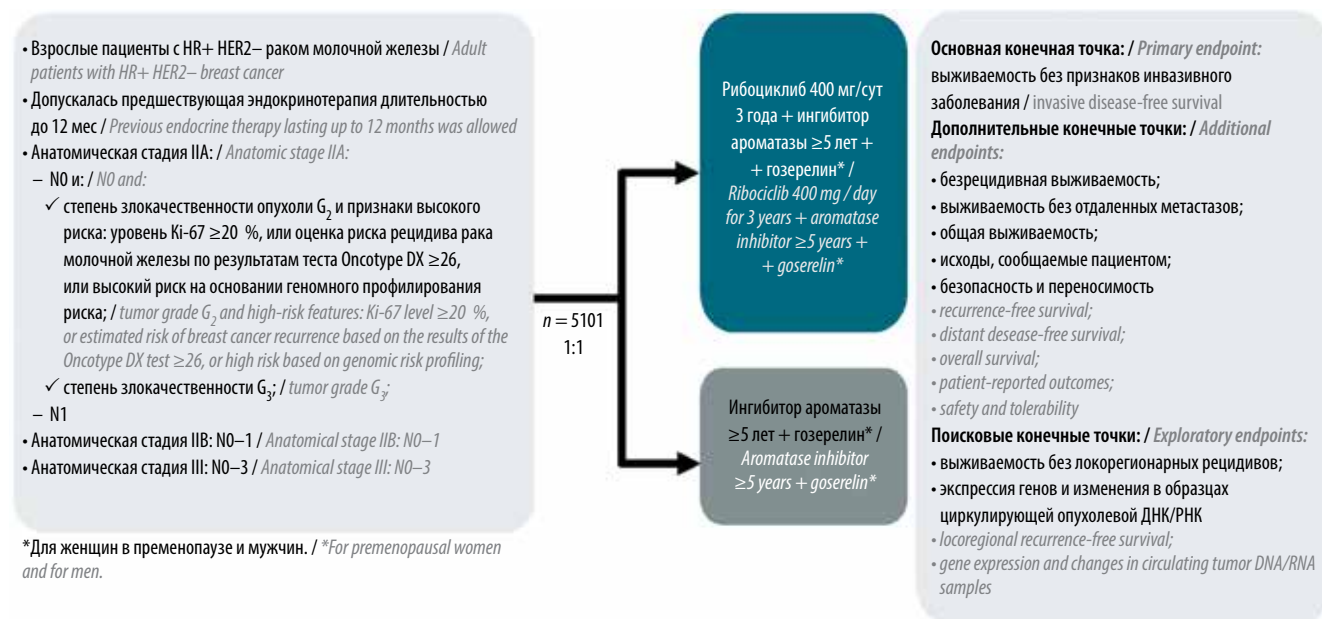


Рис. 3. Дизайн рандомизированного контролируемого исследования NATALEE [3]

Fig. 3. Design of the randomized controlled trial NATALEE [3]

должны были завершить стандартное хирургическое ± лучевое лечение, неоадъювантную или адъювантную ХТ (при наличии показаний к ней) и могли уже начать адъювантную ЭТ с ОС или без нее (длительностью не более 12 мес) [3, 19].

Когорта пациентов в РКИ NATALEE была достаточно широкой и включала пациентов как с пораженными ЛУ, так и с N0-статусом при условии наличия дополнительных факторов риска развития рецидива, а именно:

- стадия T3–4N0;
- стадия T2N0 в сочетании со степенью злокачественности G₃;
- стадия T2N0 в сочетании со степенью злокачественности G₂ и высоким уровнем Ki-67 (≥20 %) либо высоким генетическим риском по шкале Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint или EndoPredict;
- поражение регионарных ЛУ (N+–статус) вне зависимости от размера первичной опухоли.

Пациенты, соответствующие указанным критериям, были рандомизированы в группы:

- основная группа, получавшая комбинированную ЭТ по схеме: рибоциклиб 400 мг/сут 3 нед, 1 нед перерыв + ингибитор ароматазы (ИА) (анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг);
- контрольная группа, получавшая ИА без ингибитора CDK4/6.

Терапия рибоциклибом проводилась в течение 3 лет, ЭТ ИА – ≥60 мес; пременопаузальные женщины и мужчины получали ОС гозерелином в течение всего периода ЭТ (рис. 3) [3].

Ключевые характеристики пациентов (возраст и стадия заболевания, полученное лечение и биологические характеристики опухолей) были хорошо сбалансированы в группах: медиана возраста – 52 (24–90) года; мужчины и женщины в пременопаузе – 44 %, женщины в менопаузе – 56 %; стадия РМЖ IА, IВ и III – 20, 20 и 60 % случаев соответственно. Статус ЛУ N0 имели 15 % пациентов, N1 – 42 %, N2–3 – 43 %. Предшествующая ХТ (неоадъювантная или адъювантная) проведена 88 % больных [3, 19].

Как видно из дизайна исследования, ключевой научной целью исследования NATALEE было изучение эффективности и безопасности пролонгированной до 3 лет терапии рибоциклибом у пациентов групп умеренного и высокого риска рецидива, а также улучшение профиля безопасности лечения за счет использования редуцированной дозы ингибитора CDK4/6 [3, 19].

Первые данные по эффективности и безопасности лечения при медиане срока наблюдения 33,3 мес были представлены в 2023 г.: подтверждено значимое преимущество рибоциклиба в снижении риска развития инвазивного рецидива на 25 % и увеличении 3-летней выживаемости без инвазивного заболевания (ВБИЗ) – 90,7 % против 87,6 %, Δ3,1 % [19]. Преимущество от эскалации адъювантной ЭТ отмечено у пациентов вне зависимости от возраста, статуса менопаузы, степени злокачественности опухоли, уровня Ki-67 и наличия предшествующей ХТ. Более того, значимое преимущество от добавления рибоциклиба по сравнению с моноЭТ имели пациенты как с II стадией (3-летняя ВБИЗ – 94,2 % против 92,6 %, снижение риска

рецидива и смерти на 30 %), так и с III стадией (88,1 % против 83,8 % соответственно, снижение риска рецидива и смерти на 25 %, $p = 0,0006$) [19]. Схожие результаты были продемонстрированы при оценке подгрупп пациентов как с поражением ЛУ (3-летняя ВБИЗ – 90,3 % против 87,1 % в пользу рибоциклиба, снижение риска рецидива и смерти на 25 %), так и при N0-статусе (93,2 % против 90,6 % соответственно, снижение риска на 28 %) [19].

Анализ выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) также подтвердил значимое преимущество рибоциклиба в снижении риска развития рецидива на 26 % и увеличении 3-летней ВБОМ – 92,9 % против 90,2 %, $p = 0,001$ [19].

Особое внимание было уделено анализу безопасности лечения: в группе рибоциклиба чаще отмечены нейтропения (всех степеней – в 62,5 % случаев, $\geq$ III степени – в 44,3 %) и повышение уровня печеночных ферментов (всех степеней – в 26,4 % случаев, $\geq$ III степени – в 8,6 %), в то время как в группе монотерапии ИА чаще отмечена артралгия (всех степеней – в 43,3 % случаев, $\geq$ III степени – в 1,3 %). При этом досрочно прекратили лечение рибоциклибом всего 19 % пациентов, лечение ИА прекратили из-за токсичности 5 и 4 % пациентов основной и контрольной групп соответственно [19].

Таким образом, первые результаты РКИ NATALEE оказались весьма обнадеживающими и интригующими: комбинированная ЭТ с рибоциклибом показала значимое преимущество в снижении риска развития

инвазивного рецидива и отдаленных метастазов у пациентов как с поражением ЛУ, так и с N0-статусом высокого риска рецидива. Однако среди онкологов сохранялся некий скепсис как в отношении клинической значимости достигнутого преимущества от эскалации лечения ингибитором CDK4/6 ($\Delta 3,1$ % – для 3-летней ВБИЗ, $\Delta 2,7$ % – для 3-летней ВБОМ), так и в отношении целесообразности применения данной стратегии лечения для пациентов с N0-статусом. Ввиду этого 4-летние результаты РКИ NATALEE были очень долгожданными в рядах как сторонников, так и сомневающихся в целесообразности применения рибоциклиба в адъювантных режимах лечения раннего HR+ HER2– РМЖ.

Четырехлетние результаты применения рибоциклиба при раннем HR+ HER2– раке молочной железы: кто же нуждается в эскалации эндокринотерапии?

На конференциях ESMO 2024 и SABCS 2024 были представлены обновленные 4-летние результаты РКИ III фазы NATALEE, в которых авторы проанализировали показатели не только ВБИЗ, но и ВБОМ как в общей группе, так и в различных клинических подгруппах пациентов [20, 21].

При медиане срока наблюдения 44 мес преимущество рибоциклиба в снижении риска развития инвазивного рецидива стало еще более значимым: показатели 4-летней ВБИЗ в общей группе пациентов достигли 88,5 % (с рибоциклибом) по сравнению

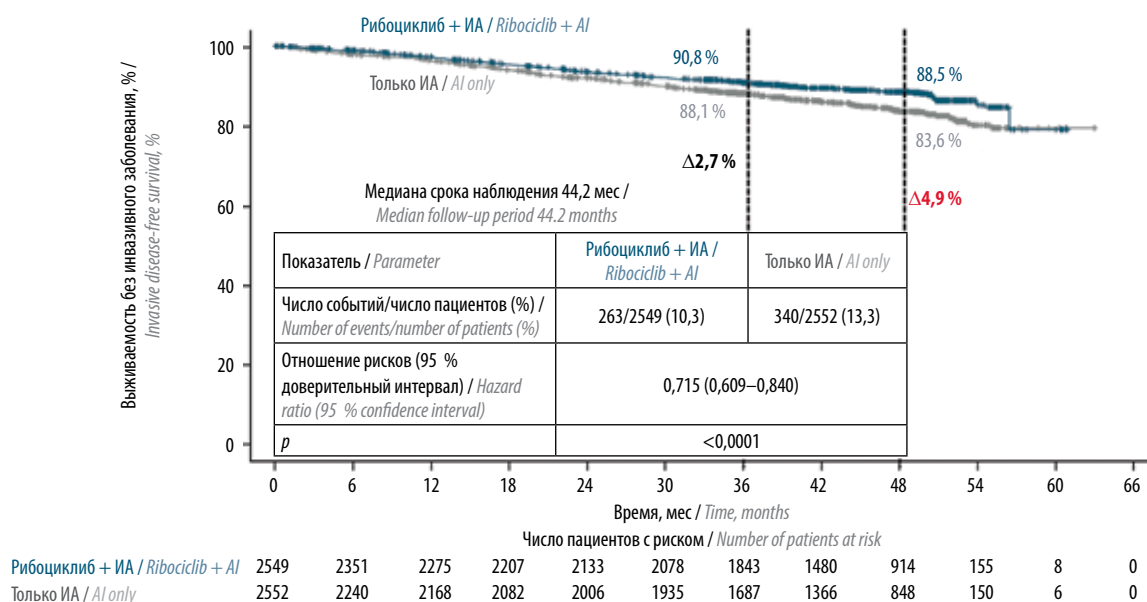


Рис. 4. Показатели 4-летней выживаемости без инвазивного заболевания в общей группе пациентов. ИА – ингибитор ароматазы [20]

Fig. 4. 4-year invasive disease-free survival rates in the overall group of patients. AI – aromatase inhibitor [20]

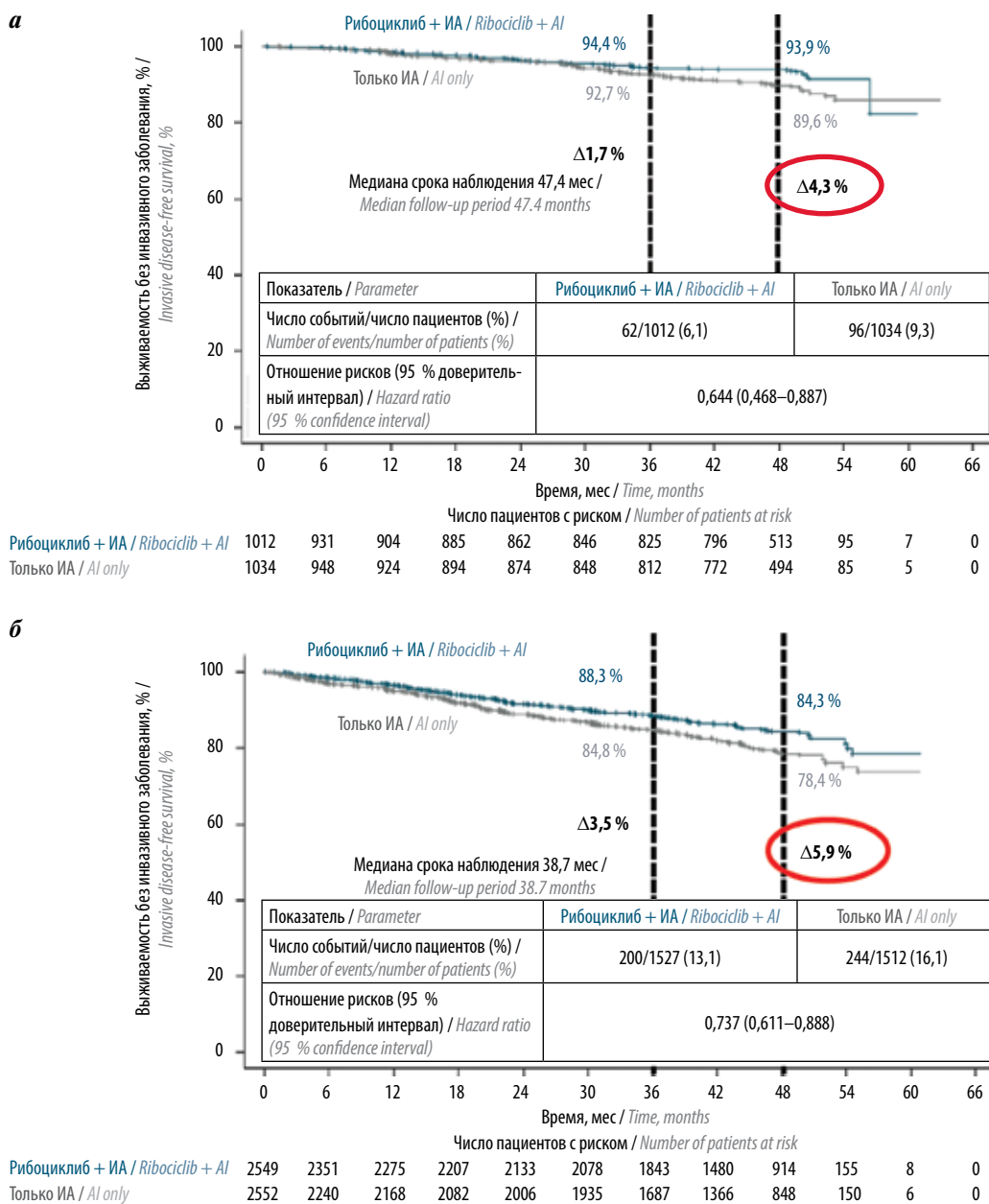


Рис. 5. Показатели 4-летней выживаемости без инвазивного заболевания при стадии II (а) и III (б) рака молочной железы. ИА – ингибитор ароматазы [20]

Fig. 5. 4-year invasive disease-free survival rates in stage II (a) and III (б) of breast cancer. AI – aromatase inhibitor [20]

с 83,6 % (без ингибитора CDK4/6), абсолютное увеличение ВБИЗ составило $\Delta 4,9 \%$, снижение риска рецидива – 29 % (рис. 4) [20].

Важно отметить, что преимущество от интенсификации адъювантного лечения пациенты имели вне зависимости от стадии заболевания (II и III) и статуса регионарных ЛУ. Так, абсолютный прирост 4-летних показателей ВБИЗ при применении рибоциклиба составил $\Delta 4,3 \%$ при II стадии и достиг $\Delta 5,9 \%$ при III стадии, снижение риска инвазивного рецидива – 36 и 27 % в пользу назначения ингибитора CDK4/6 (рис. 5) [20].

Аналогичные результаты продемонстрированы и при оценке в подгруппах с различным статусом ЛУ: абсолютное преимущество рибоциклиба достигло $\Delta 5,1 \%$ при N0-статусе и $\Delta 5,0 \%$ у пациентов с пораженными ЛУ, снижение риска развития инвазивного рецидива – 33 и 27 % соответственно (рис. 6) [20].

Таким образом, 4-летний период наблюдения не только подтвердил, но и упрочил позиции рибоциклиба у пациентов с ранним HR+ HER2– PMЖ умеренного и высокого риска рецидива. Следует отметить, что абсолютное преимущество в показателях

Таблица 1. Показатели выживаемости без отдаленных метастазов при 3- и 4-летнем периоде наблюдения в различных подгруппах пациентов [21]
Table 1. Distant metastases-free survival rates at 3- and 4-year follow-up in different patient subgroups [21]

Подгруппа Subgroup	Число событий/число пациен- тов (%) Number of events/number of patients (%)		3-летняя ВБОМ, % 3-year DMFS, %		4-летняя ВБОМ, % 4-year DMFS, %		ΔВБОМ (4 года) ΔDMFS (4 years)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
	Рибоциклиб + ИА Ribociclib + AI	Только ИА AI only	Рибоциклиб + ИА Ribociclib + AI	Только ИА AI only	Рибоциклиб + ИА Ribociclib + AI	Только ИА AI only		
Пременопауза Premenopause	88/1125 (7,8)	125/1132 (11,0)	92,8	90,0	91,7	86,6	Δ5,1	0,658 (0,501–0,865)
Постменопауза Postmenopause	152/1424 (10,7)	186/1420 (13,1)	90,7	88,6	87,7	83,6	Δ4,1	0,771 (0,623–0,956)
Ki-67 ≤20 %	95/1199 (7,9)	134/1236 (10,8)	92,7	90,7	91,0	86,7	Δ4,3	0,699 (0,538–0,910)
Ki-67 >20 %	103/920 (11,2)	133/937 (14,2)	90,0	87,4	87,3	82,2	Δ5,1	0,727 (0,562–0,940)
<40 лет <40 years	24/250 (9,6)	38/293 (13,0)	92,2	86,7	90,4	82,3	Δ8,1	0,593 (0,356–0,990)
≥40 лет ≥40 years	216/2299 (9,4)	273/2259 (12,1)	91,6	89,5	89,3	85,2	Δ4,1	0,745 (0,623–0,890)
<65 лет <65 years	199/2142 (9,3)	248/2186 (11,3)	91,8	89,8	89,8	86,1	Δ3,7	0,764 (0,634–0,921)
≥65 лет ≥65 years	41/407 (10,1)	63/366 (17,2)	90,7	86,0	87,4	78,3	Δ9,1	0,568 (0,383–0,841)

Примечание. ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов.

Note. DMFS – distant metastases-free survival.

Таблица 2. Сайты отдаленного метастазирования у пациентов в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы NATALEE, n (%) [21]
Table 2. Distant metastasis sites in patients in the randomized controlled phase 3 NATALEE trial, n (%) [21]

Локализация отдаленных метастазов Localization of distant metastases	Рибоциклиз + ИА Ribociclib + AI n = 2549	Только ИА AI only n = 2552	Все пациенты All patients n = 5101
Кости Bones	109 (4,3)	142 (5,6)	251 (4,9)
Печень Liver	52 (2,0)	82 (3,2)	134 (2,6)
Легкие/плевра Lungs/pleura	37 (1,5)	58 (2,3)	95 (1,9)
Отдаленные лимфатические узлы Distant lymph nodes	28 (1,1)	40 (1,6)	68 (1,3)
Центральная нервная система Central nervous system	16 (0,9)	19 (0,7)	35 (0,7)
Другие Others	12 (0,5)	15 (0,6)	27 (0,5)

Примечание. ИА — ингибитор ароматазы.
Note. AI — aromatase inhibitor.

выживаемости при добавлении рибоциклиба значимо выросло всего за 1 дополнительный год наблюдения за пациентами и вплотную приблизилось к $\Delta 5$ %, что рассеивает все сомнения в целесообразности применения данного ингибитора CDK4/6 у пациентов как с поражением регионарных ЛУ, так и с N0-статусом высокого риска рецидива.

Для большинства онкологов показатели ВБОМ имеют более значимую прогностическую роль по сравнению с ВБИЗ ввиду непосредственной связи с угрозой для жизни пациентов при реализации диссеминированного опухолевого процесса. По этой причине показатели ВБОМ для режимов эскалации адъювантной системной терапии находятся в особенном фокусе онкологов, что не стало исключением и для РКИ III фазы NATALEE.

На конференции SABCS 2024 был представлен развернутый отчет по анализу ВБОМ как в общей группе, так и в отдельных подгруппах пациентов [21]. Добавление рибоциклиба к ЭТ демонстрирует значимое преимущество в снижении риска отдаленного метастазирования на 29 % и увеличении показателей 4-летней ВБОМ вне зависимости от статуса ЛУ, стадии заболевания, возраста пациентов и менструального статуса, а также уровня Ki-67 в опухоли (табл. 1) [21]. При этом в большинстве подгрупп абсолютное 4-летнее преимущество ингибитора CDK4/6 вплотную приблизилось к $\Delta 5$ %, а в ряде клинических ситуаций оказалось еще более впечатляющим. Так, у пациентов моложе 40 лет абсолютное преимущество от добавления рибоциклиба превысило $\Delta 8$ %, показатели ВБОМ составили 90,4 % с рибоциклибом против 82,3 %

при только ЭТ, а снижение риска отдаленного метастазирования достигло 41 % в пользу эскалации адъювантной ЭТ. Интересно, что аналогичные преимущества при добавлении рибоциклиба имели и пациенты старше 65 лет: 4-летние показатели ВБОМ составили 87,4 % (при рибоциклибе) против 78,3 % (без него), $\Delta 9,1$ %, а снижение риска отдаленного метастазирования достигло 44 % (см. табл. 1) [21]. Следует отметить, что рибоциклиз демонстрирует значимые преимущества в показателях 4-летней ВБОМ как у пациентов с N0-статусом (92,9 % против 88,7 %, $\Delta 4,2$ %), так и у больных с поражением регионарных ЛУ (88,9 % против 84,3 %, $\Delta 4,6$ %) [21].

Авторы анализа отметили существенное преимущество рибоциклиба по сравнению с только ЭТ в меньшей частоте развития метастазов в костях, печени, легких и плевре, отдаленных ЛУ и поражения центральной нервной системы (табл. 2) [21].

Важно отметить, что 4-летние результаты наблюдения не выявили каких-либо новых сигналов по безопасности терапии; редукция дозы рибоциклиба потребовалась 27,2 % больных, медиана времени до редукции дозы — 3,3 мес [22]. При этом продолжительность приема рибоциклиба составила 35,7 мес и не зависела от факта редукции дозы, а показатель интенсивности дозы рибоциклиба (RDI) не влиял на исходы ВБИЗ: пациенты с низким (от 0 до $<82,27$ %), средним (от 82,27 до $<97,44$ %) и высоким RDI ($\geq 97,44$ %) имели идентичные показатели ВБИЗ, отношение рисков составило 0,931 [22].

Таким образом, 4-летние результаты интенсификации адъювантного лечения у больных с II–III стадией HR+ HER2– PMЖ доказали значимое преимущество

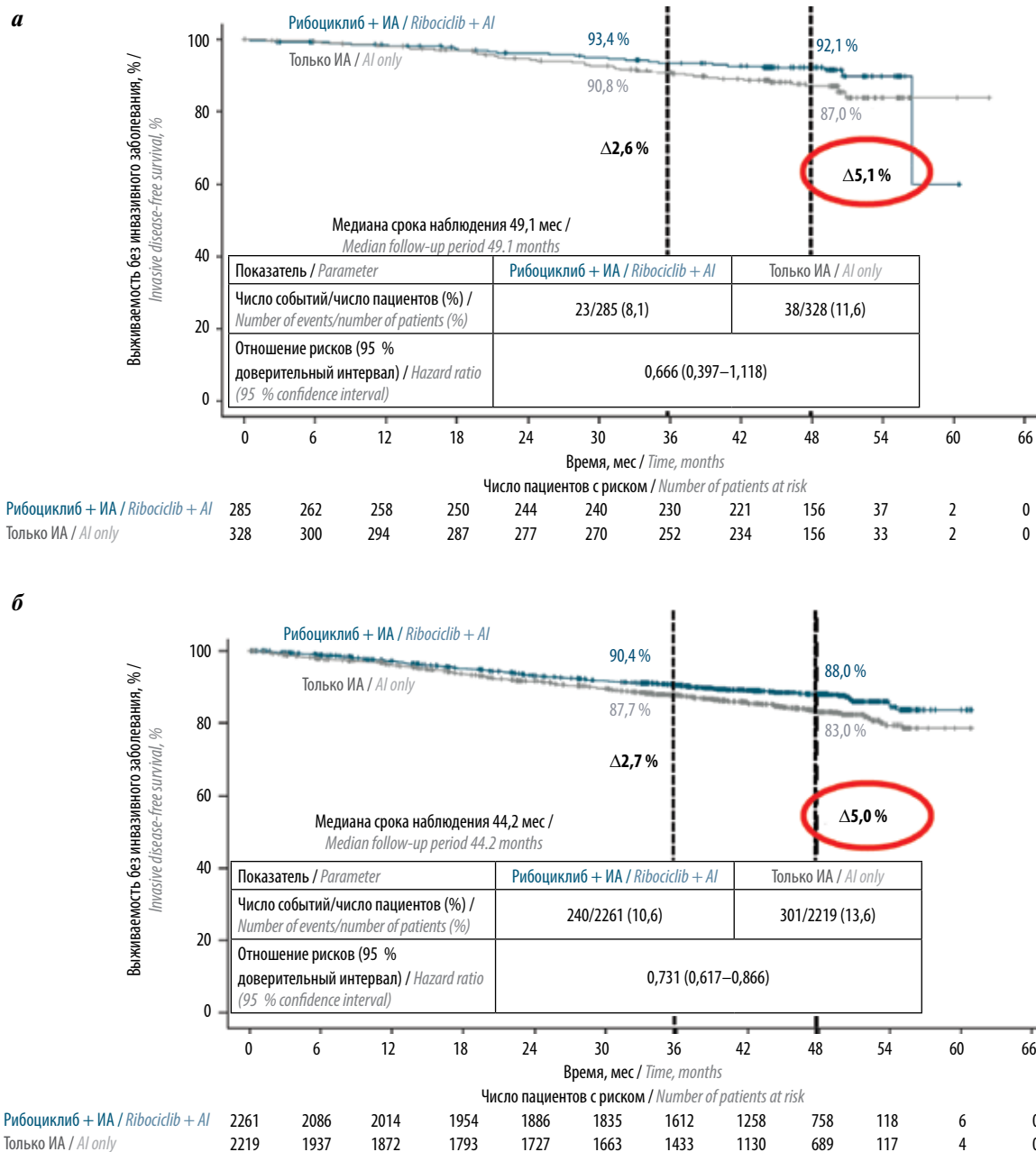


Рис. 6. Показатели 4-летней выживаемости без инвазивного заболевания при N0-статусе (а) и при поражении регионарных лимфатических узлов (б). ИА — ингибитор ароматазы [20]

Fig. 6. 4-year invasive disease-free survival rates in breast cancer patients with N0 status (a) and with regional lymph node involvement (б). AI — aromatase inhibitor [20]

рибоциклиба в отношении снижения как риска развития инвазивного рецидива, так и отдаленного метастазирования и рассеяли все сомнения в отношении целесообразности эскалации лечения не только у больных с метастатическим поражением ЛУ, но и при N0-статусе высокого риска рецидива. Сочетание высокой эффективности и безопасности терапии рибоциклибом открывает новую главу в лечении HR+ РМЖ умеренного и высокого риска рецидива.

Осмысление результатов рандомизированного контролируемого исследования III фазы NATALEE: “feedback” международных экспертов

Констатация преимущества рибоциклиба в лечении пациентов с HR+ HER2– РМЖ умеренного и высокого риска рецидива вызвала неподдельный интерес и отклик у онкологов разных стран; назрел вопрос сравнения исходов «традиционных» лекарственных

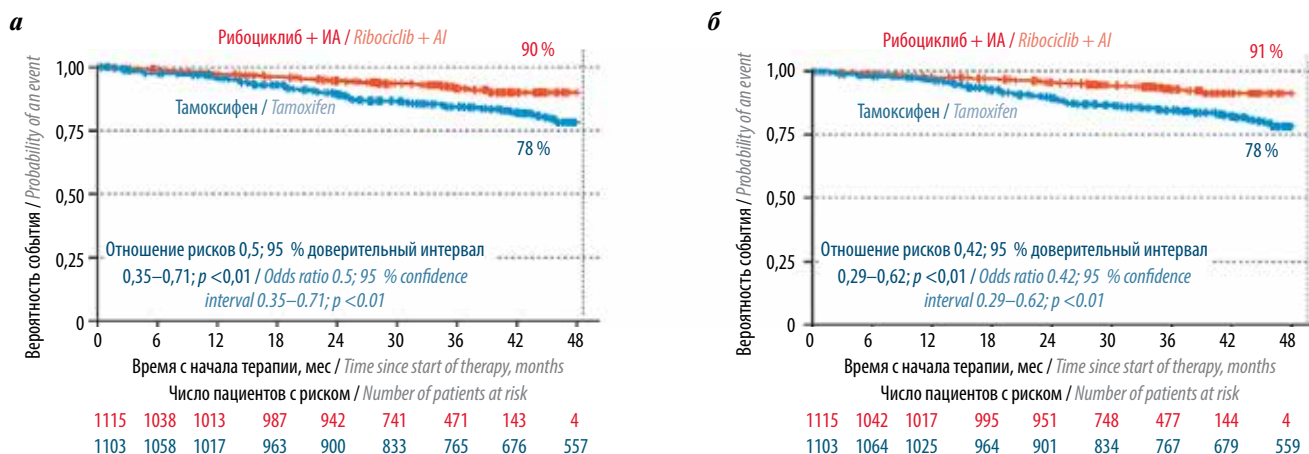


Рис. 7. Выживаемость без инвазивного рецидива (а) и любого рецидива (б) при непрямом сравнении комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом и тамоксифена с овариальной супрессией или без нее у пациентов с ранним гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы с идентичными характеристиками. ИА – ингибитор ароматазы [23]

Fig. 7. Invasive recurrence-free (a) and any recurrence-free (b) survival in an indirect comparison of combination endocrine therapy with ribociclib and tamoxifen with or without ovarian suppression in patients with early hormone-dependent HER2-negative breast cancer with identical characteristics. IA – aromatase inhibitor [23]

режимов в реальной практике с комбинированной ЭТ с рибоциклибом у пациентов с аналогичными характеристиками, а также оценки размера схожей популяции пациентов (соответствующей критериям NATALEE), которые могли бы иметь потенциал применения рибоциклиба в реальной практике. Результаты данных анализов были впервые представлены немецкими и китайскими онкологами на конференции St. Gallen 2025 [23, 24].

Немецкие авторы представили анализ непрямого сравнения онкологических исходов 1115 больных, включенных в РКИ NATALEE (рибоциклиз + ИА + ОС), и результатов лечения 822 больных, соответствующих аналогичным критериям, включенных в контролируемые исследования NCT05870813 и AGO-B-059 (Германия), получивших ЭТ тамоксифеном ± ОС; сравниваемые популяции были полностью сбалансированы по ключевым характеристикам [23]. При непрямом сравнении комбинированная ЭТ с рибоциклибом имела значимое преимущество перед ЭТ тамоксифеном ± ОС в значимом снижении риска развития инвазивного рецидива на 50 % и в снижении риска развития любого рецидива на 58 % уже в первые 4 года наблюдения (рис. 7) [23].

При непрямом сравнении результатов лечения пациенток с аналогичными характеристиками рибоциклиз с ЭТ имел значимое преимущество перед тамоксифеном ± ОС в снижении риска отдаленного метастазирования на 48 % и в снижении риска смерти на 66 % уже в первые 4 года (рис. 8) [23].

Таким образом, результаты исследования немецких коллег подтверждают абсолютное преимущество эскалации лечения у пациентов с HR+HER2– РМЖ с критериями, идентичными таковым в РКИ NATALEE.

Рибоциклиз с ЭТ является лучшей лечебной стратегией в данной клинической ситуации в отношении снижения риска рецидива и смерти.

Еще одно исследование, представленное на конференции St. Gallen 2025, заслуживает пристального внимания; в нем были оценены онкологические исходы пациентов в рутинной китайской практике с критериями, идентичными таковым в РКИ NATALEE [24]. Авторами проведен уникальный анализ китайской Национальной базы данных (2013–2022 гг.) с включением 28 623 пациентов с ранним HR+/HER2– РМЖ. Медиана возраста пациентов составила 49 (19–80) лет; распределение стадий РМЖ было следующим: I – 30,28 %, II – 49,43 %, III – 20,29 %; поражение регионарных ЛУ имели 46,5 % пациентов [24].

Первым этапом китайского исследования была оценка размера популяции пациентов с критериями, соответствующими таковым в РКИ NATALEE; этот показатель составил 58,5 %. В данной выборке больных поражение ≥4 ЛУ имели 32,3 %, N1-статус – 48,4 %, N0-статус с дополнительными факторами риска (T3–4, T2 и G₃, T2 и G₂ и Ki-67 ≥20 %) – 19,3 % пациентов (рис. 9) [24]. Аджьювантная ХТ проведена 79 % пациентов в данной отобранной популяции.

Вторым этапом анализа было проведено сравнение выживаемости больных, соответствующих критериям РКИ NATALEE и не соответствующих таковым; 5-летняя ВБИЗ составила 81,4 % (критерии соответствуют NATALEE) против 93,4 % (соответствие критериям отсутствует), отношение рисков 3,03, $p < 0,0001$ (рис. 10) [24].

Важно отметить, что авторы доказали на примере анализа рутинной практики, что пациенты с N0-статусом высокого риска имеют такой же риск рецидива,

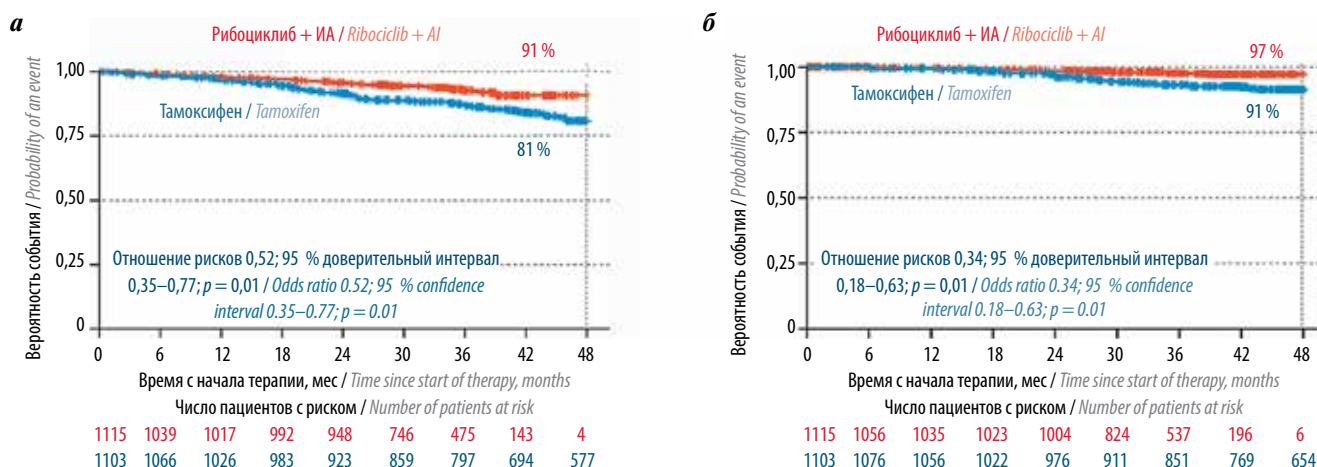


Рис. 8. Выживаемость без отдаленных метастазов (а) и общая выживаемость (б) при непрямом сравнении комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом и тамоксифена с овариальной супрессией или без нее у пациентов с ранним гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы с идентичными характеристиками. ИА — ингибитор ароматазы [23]

Fig. 8. Distant disease-free survival (a) and overall survival (b) in an indirect comparison of combination endocrine therapy with ribociclib and tamoxifen with or without ovarian suppression in patients with early hormone-dependent HER2-negative breast cancer with identical characteristics. AI — aromatase inhibitor [23]

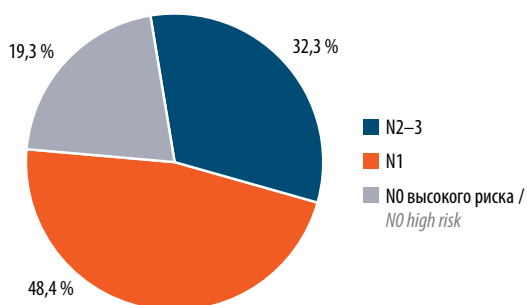


Рис. 9. Характеристика китайских пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы в рутинной практике, соответствующих критериям исследования NATALEE [24]

Fig. 9. Characteristics of Chinese patients with hormone-dependent HER2-negative breast cancer in routine practice who met the NATALEE trial criteria [24]

что и пациенты с поражением 1–3 ЛУ (N1-статусом) (рис. 11) [24].

Заключение

В настоящее время назрела клиническая необходимость по-новому взглянуть на оценку риска рецидива и потребность в эскалации лечения в популяции пациентов с HR+ HER2– РМЖ. Традиционно пациенты с N0-статусом воспринимались онкологами как популяция больных с благоприятным исходом заболевания, однако как данные РКИ NATALEE, так и данные рутинной практики говорят о неоднородности этого показателя в отношении отдаленного онко-

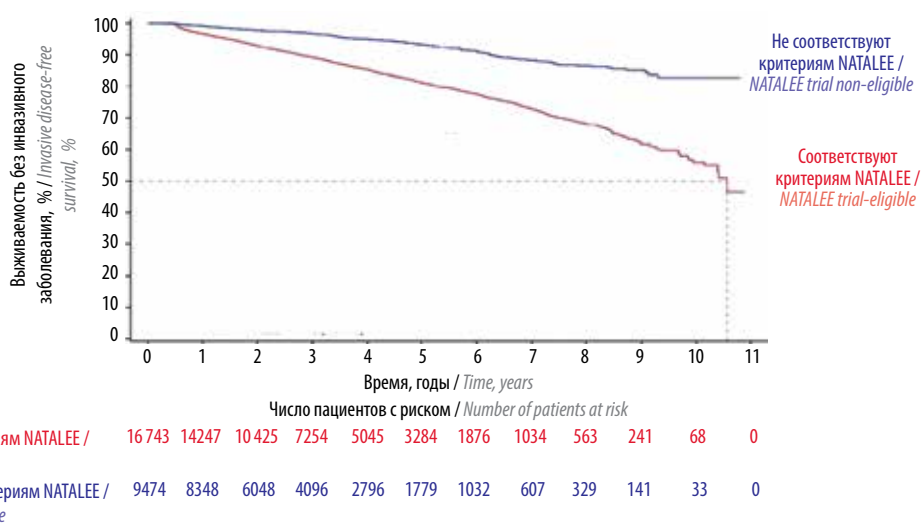


Рис. 10. Выживаемость без инвазивного заболевания у пациентов, соответствующих критериям исследования NATALEE и не соответствующих таковым [24]

Fig. 10. Invasive disease-free survival in patients eligible and non-eligible for NATALEE trial criteria [24]

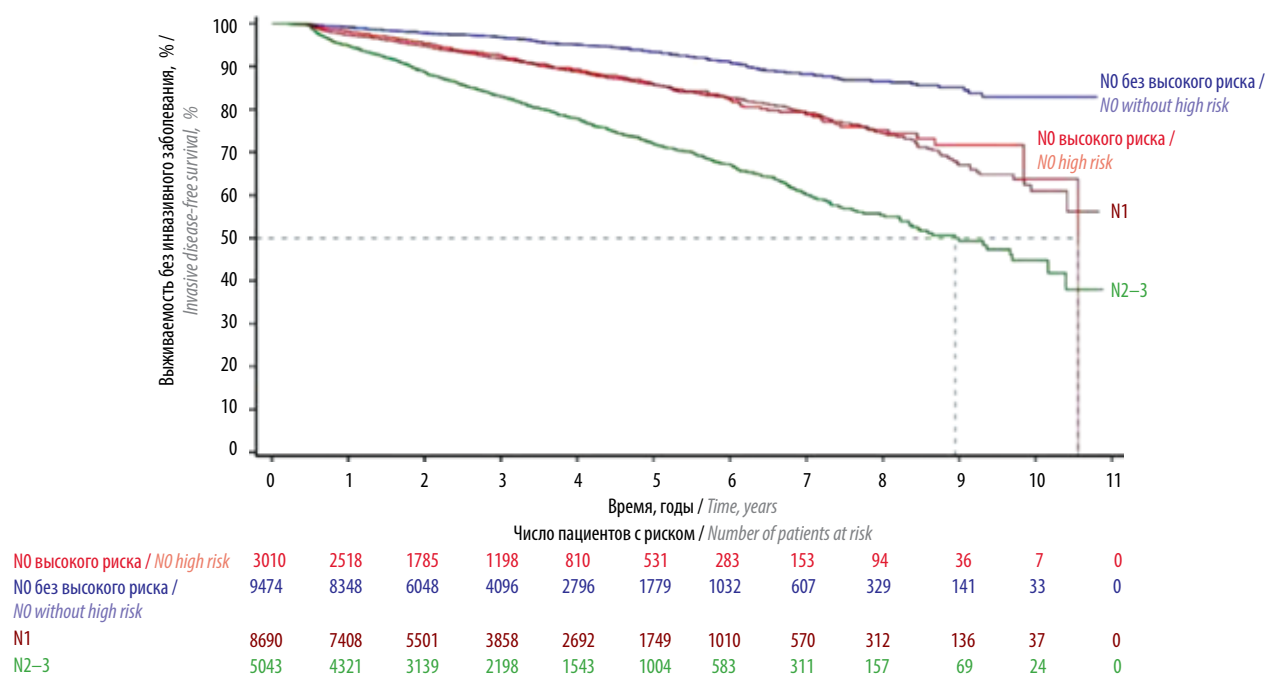


Рис. 11. Выживаемость без инвазивного заболевания у пациентов с различным статусом лимфатических узлов и соответствующих критериям исследования NATALEE [24]

Fig. 11. Invasive disease-free survival in patients with different lymph node status eligible for NATALEE trial criteria [24]

логического прогноза. При наличии биологических характеристик, свойственных агрессивному заболеванию — степени злокачественности G_3 , высокого индекса пролиферативной активности Ki-67, высокого генетического риска, — биологическое поведение опухоли у пациентов с N0-статусом делается таким же неблагоприятным, как и у пациентов с поражением регионарных ЛУ, что требует индивидуализации

и эскалации патогенетического лечения. Становится очевидно, что не только больные с N+—статусом, но и пациенты с N0-статусом высокого риска рецидива, соответствующие критериям РКИ NATALEE, имеют абсолютное и весомое преимущество от добавления рибоциклиба к адъювантной ЭТ, что должно учитываться в рутинной клинической практике при планировании оптимального лечебного алгоритма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):32–81. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01
Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2): 32–81. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01
2. Takahashi N., Shimizu C., Shimomura A., Toi M. Role of abemaciclib in primary breast cancer: A narrative review of MonarchE. Transl Breast Cancer Res 2022;3:3. DOI: 10.21037/tbcr-21-27
3. Slamon D., Fasching P.A., Hurvitz S. et al. Rationale and trial design of NATALEE: A phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2— early breast cancer. Ther Adv Med Oncol 2023;15:17588359231178125. DOI: 10.1177/ 17588359231178125
4. Johnston S., Toi M., O'Shaughnessy J. et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023;24(1):77–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5
5. Harbeck N., Rastogi P., O'Shaughnessy J. et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2—, high-risk early breast cancer: Results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. Ann Oncol 2023;34(Suppl 2):S1254–335. DOI: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2
6. Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. N Engl J Med 2017;377:1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
7. Beckwitt C. Breast cancer metastatic dormancy and emergence, a role for adjuvant statin therapy. University of Pittsburgh, 2018.

8. Tremont A. Endocrine therapy for early breast cancer: Updated review. *Ochsner J* 2017;17(4):405–11.
9. Zhang N., Pan L., Weng T. et al. Chemotherapy combined with endocrine therapy: Old wine in a new bottle? *Clin Breast Cancer* 2024;24(8):e737–47. DOI: 10.1016/j.clbc.2024.08.018
10. Herbig U., Ferreira M., Condel L. et al. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006;311(5765):1257. DOI: 10.1126/science.1122446
11. Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A. et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017;8:69493–507. DOI: 10.18632/oncotarget.17778
12. Мамедов М. К 25-летию открытия теломеразы. Репликативное старение клеток: итоги полувекового изучения. *Биомедицина* 2010;(3):34–8. (In Russ.).
Mamedov M. On the 25th anniversary of the discovery of telomerase. Replicative aging of cells: Results of half a century of study. *Biomeditsina = Biomedicine* 2010;(3):34–8. (In Russ.).
13. Kovatcheva M., Liu D., Dickson M. MDM2 turnover and expression of ATRX determine the choice between quiescence and senescence in response to CDK4 inhibition. *Oncotarget* 2015;6(10):8226–43. DOI: 10.18632/oncotarget.3364
14. Faget D.V., Ren Q., Stewart Sh. Unmasking senescence: Context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19:439–53. DOI: 10.1038/s41568-019-0156-2
15. Petroni G., Formenti S., Chen-Kiang S. et al. Immunomodulation by anticancer cell cycle inhibitors. *Nat Rev Immunol* 2020;20:669–79. DOI: 10.1038/s41577-020-0300-y
16. Zhang J., Bu X., Wang H. et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature* 2018;553:91–5. DOI: 10.1038/NATURE25015
17. Laphanuwat P., Jirawatnotai S. Immunomodulatory roles of cell cycle regulators. *Front Cell Dev Biol* 2019;7:23. DOI: 10.3389/FCCELL.2019.00023
18. Chaikovskiy A.C., Sage J. Beyond the cell cycle: Enhancing the immune surveillance of tumors via CDK4/6 inhibition. *Molecular Cancer Res* 2018;16:1454–7. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0201
19. Hortobagyi G. Final iDFS analysis from the NATALEE trial – ribociclib + NSAI as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– eBC. *SABCS 2023. Abstract* 12-1-23.
20. Fasching P., Stroyakovskiy D., Yardley D. et al. Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Ann Oncol* 2024;35(Suppl 2): 1–72. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2251
21. Hurvitz S., Jarzab M., Mateu M.M. et al. Distant disease free survival DDFS across key subgroups from the phase 3 NATALEE trial of ribociclib RIB plus a nonsteroidal aromatase inhibitor NSAI in patients with HR+/HER2– early breast cancer. *SABCS 2024. Poster* 4-09-22.
22. Hamilton E., Decker T., Rugo H.S. et al. Impact of ribociclib dose reduction on efficacy in patients with hormone receptor positive human epidermal growth factor receptor 2 negative HR+/HER2– early breast cancer EBC in NATALEE. *SABCS 2024. Poster* 1-11-16.
23. Lüftner D., Banys-Paluchowski M., Hartkopf A.D. et al. Indirect comparison suggests ribociclib combined with nonsteroidal aromatase inhibitors is significantly more effective than tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer. *19th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2025. Poster* 014.
24. Li Q., Jiang M., Liu J. et al. Clinicopathologic features, adjuvant treatment patterns and clinical outcomes of HR+/HER2– early breast cancer in China. *19th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2025. Poster* 265.

ORCID автора / ORCID of authorИ.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>**Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-60-68>

Предикторы формирования противоопухолевого иммунитета у больных раком молочной железы и анализ результатов применения ингибиторов иммунных контрольных точек

А.В. Султанбаев*ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;**ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Минздрава Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74;**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3***Контакты:** Александр Валерьевич Султанбаев rkodrb@yandex.ru

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований среди женщин и является ведущей причиной онкологической летальности. Это сложное и гетерогенное заболевание формируется с гиперэкспрессией различных рецепторов на поверхности опухолевых клеток. Несмотря на значительные достижения в терапии раннего и метастатического РМЖ, у определенной группы пациентов на фоне традиционных методов лечения наблюдается прогрессирование заболевания, что указывает на иммуносупрессию или дефект иммунной системы.

Цель работы – обзор данных научной литературы об основных механизмах формирования противоопухолевого иммунитета при РМЖ и перспективах применения иммунотерапии.

Ранее РМЖ не считался особо иммуногенной опухолью, однако новые данные показывают, что различные подтипы опухоли отвечают на иммунотерапию, что открывает новые перспективы применения ингибиторов иммунных контрольных точек. Из вышеизложенного следует, что особенности иммунного микроокружения опухоли и наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов становятся важными маркерами ответа на иммунотерапию. Для определенных морфологических подтипов РМЖ по данным клинических исследований отмечено, что использование ингибиторов контрольных точек в сочетании с химиотерапией улучшает ответ на терапию. Подобные исследования подтверждают, что применение иммунотерапии может увеличить выживаемость пациентов даже при наличии остаточной опухоли после неоадьювантного лечения. В представленном анализе источников литературы отмечено, что канцерогенез РМЖ сопровождается иммуносупрессией. При этом количественный анализ различных предикторов позволяет определить эффективность применения иммунных препаратов. Таким образом, учитывая многообразие подтипов РМЖ и множество факторов, влияющих на эффективность лечения, становится очевидным, что тщательный отбор пациентов и персонализированный подход к иммунотерапии необходимы для достижения оптимальных результатов. В дальнейшем следует продолжить исследования в области биомаркеров, чтобы лучше прогнозировать ответ опухоли на иммунотерапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, мутационная нагрузка опухоли, PD-1, PD-L1, иммунотерапия

Для цитирования: Султанбаев А.В. Предикторы формирования противоопухолевого иммунитета у больных раком молочной железы и анализ результатов применения ингибиторов иммунных контрольных точек. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):60–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-60-68>

Predictors of the formation of antitumor immunity in breast cancer patients and the analysis of the results of the use of immune checkpoint inhibitors

A. V. Sultanbaev*Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;*

Republican Center for Medical Genetics, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 74 Gafuri St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan;
Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan

Contacts: Aleksandr Valeryevich Sultanbaev rkodrb@yandex.ru

Breast cancer (BC) is one of the most common forms of malignant neoplasms among women and is the leading cause of cancer-related mortality. This complex and heterogeneous disease is formed depending on the presence of overexpression of various receptors on the surface of tumor cells. Despite significant advances in the therapy of early and metastatic BC, many patients continue to demonstrate disease progression against the background of traditional treatment methods, which indicates immunosuppression or a defect in the immune system.

The aim of this work is to review the scientific literature on the main mechanisms of antitumor immunity in patients with BC and the prospects for the use of immunotherapy.

Previously, BC was not considered a particularly immunogenic tumor, but new data show that different tumor subtypes can exhibit immunogenicity, which opens up new prospects for the use of immune checkpoint inhibitors. Features of the tumor immune microenvironment and the presence of tumor infiltrating lymphocytes are becoming important markers that help predict responses to immunotherapy. The effectiveness of such approaches is demonstrated by clinical studies, where the use of immune checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy has shown an improvement in the response to therapy. Such studies confirm that even in cases where there is a residual tumor after neoadjuvant treatment, the use of immunotherapy can increase survival. From the presented analysis of literature sources, it follows that BC carcinogenesis is accompanied by suppression of the antitumor activity of the immune system. Quantitative analysis of various predictors allows us to determine the effectiveness of immune drugs. Thus, given the diversity of BC subtypes and many factors affecting the effectiveness of treatment, it becomes obvious that careful patient selection and a personalized approach to immunotherapy are necessary to achieve optimal results. In the future, research in the field of biomarkers should be continued to better predict the response to immunotherapy and minimize adverse effects.

Keywords: breast cancer, tumor mutational burden, PD-1, PD-L1, immunotherapy

For citation: Sultanbaev A.V. Predictors of the formation of antitumor immunity in breast cancer patients and the analysis of the results of the use of immune checkpoint inhibitors. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):60–8. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-60-68>

Введение

В структуре злокачественных новообразований рак молочной железы (РМЖ) среди женского населения занимает лидирующую позицию по заболеваемости, а также является ведущей причиной смерти [1]. РМЖ – сложное гетерогенное заболевание, определяемое наличием или отсутствием гиперэкспрессии различных рецепторов на поверхности опухолевых клеток. В зависимости от рецепторного статуса опухоли, наличия или отсутствия рецепторов HER2/неу, а также уровня пролиферативной активности выделяют 5 молекулярно-биологических подтипов РМЖ [2], различающихся в плане прогнозов и тактики лечения пациенток.

Несмотря на то что подходы к лечению раннего и метастатического РМЖ в последние годы значительно улучшились, у большинства пациенток на фоне традиционных методов лечения наблюдается прогрессирование заболевания [3]. В частности, нерешенными остаются проблемы гетерогенности опухоли, сложности в достижении полного патоморфологического ответа (pathological complete response, pCR) и вопросы снижения риска рецидива при раннем РМЖ. В данной ситуации персонализированный подход к лечению пациенток позволяет улучшить результаты терапии.

В условиях персонализированного подхода к терапии существует большая потребность в расширении существующего арсенала терапевтических возможностей при минимизации токсичности и сохранении качества жизни пациенток.

Роль иммунной системы в надзоре за злокачественными клетками при РМЖ известна уже много лет. При этом в последние годы иммунотерапия РМЖ стала многообещающим направлением в лечении. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) значительно улучшили результаты лечения множества подвидов злокачественных новообразований [4, 5].

Целью данной работы является обзор данных научной литературы о формировании противоопухолевого иммунитета при РМЖ и перспективах применения иммунотерапии.

Из источников литературы и данных клинической практики следует, что РМЖ никогда не считался иммуногенной опухолью. Тем не менее ряд исследований продемонстрировали, что некоторые трижды негативные (ТН) опухоли молочной железы являются иммуногенными, проявляют устойчивость к химиотерапии и имеют плохой прогноз [5]. Было показано, что эти раковые клетки экспрессируют антигены, которые

в последующем иммунокомпетентными клетками идентифицируются как мишени [3] и являются маркером для применения ИКТИО.

В практической медицине при назначении иммунотерапии актуальным остается выявление группы пациентов, у которых она будет демонстрировать объективный ответ [5–7]. Из вышеизложенного следует, что в современных исследованиях в области иммунотерапии РМЖ определение маркеров чувствительности к противоопухолевым препаратам является одной из важных целей.

Первым шагом к правильной оценке иммунного ответа у больных РМЖ стала идентификация инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) [8]. Иммунное микроокружение опухоли имеет прогностическое значение для РМЖ [9]. Отмечено, что достижение pCR в качестве непрерывного параметра коррелирует с уровнем TILs. В разных исследованиях отмечено, что при проведении противоопухолевой лекарственной терапии РМЖ пациенты с преобладанием TILs имеют лучший клинический исход [10]. В частности, уровень TILs при трижды негативном и HER2-положительном РМЖ находит применение в клинической практике. Однако при гормоноположительном РМЖ его прогностическая ценность остается незначительной [10], что объясняется особенностью канцерогенеза и иммунного ответа у данной группы пациентов.

Клинические исследования у больных РМЖ с остаточной опухолью после неoadъювантной химиотерапии демонстрируют, что TILs является надежным биомаркером для определения дальнейшей тактики лечения [11], что указывает на противоопухолевую активность иммунной системы.

У больных с различными гистологическими вариантами злокачественных новообразований проводится множество исследований по применению различных иммунных препаратов как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами. ИКТИО были исследованы также при РМЖ в качестве отдельных агентов и в сочетании с химио- и таргетными препаратами, такими как моноклональные антитела, ингибиторы циклинзависимой киназы 4/6 и др. Клинические исследования в этой области продемонстрировали различные исходы для ИКТИО, причем некоторые из этих препаратов показали хорошие результаты, что привело к их регистрации [12–14], в то время как при применении других отмечено отсутствие эффективности или проблемы с безопасностью. Эти неоднозначные результаты свидетельствуют о необходимости более глубокого понимания микроокружения опухоли и ее взаимодействия с ИКТИО как отдельно, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

При назначении ИКТИО для определения эффективности их применения помимо TILs большие

надежды возлагались на такой маркер, как мутационная нагрузка опухоли (tumor mutational burden, ТМВ) [15], но РМЖ не относится к гипермутированным (ТМВ определяется как ≥ 10 мут/Мб) новообразованиям. ТМВ при РМЖ по сравнению с другими злокачественными новообразованиями обычно не повышена. В одном из исследований у больных РМЖ определено, что примерно 5 % всех случаев имеют ТМВ ≥ 10 мут/Мб [16]. При этом метастазы характеризовались большей частотой встречаемости высокой ТМВ, чем первичные опухоли (8,4 % против 2,9 %) [16]. Несмотря на то что среди всех подтипов РМЖ ТНРМЖ имеет самую высокую частоту ТМВ, частота гипермутировавших опухолей остается невысокой, и, соответственно, ответ на терапию ИКТИО оставляет желать лучшего. При высоком уровне ТМВ независимо от клинических факторов и статуса PD-L1 наблюдается многообразие антигенов, с чем связаны более длительные выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) при лечении ИКТИО. При этом в группе пациентов, получавших только традиционную химиотерапию по поводу метастатического ТНРМЖ, связи ВБП и ОВ с ТМВ не прослеживается [17].

При неoadъювантной химиотерапии ТМВ продемонстрировала себя как маркер прогнозирования достижения pCR независимо от уровня PD-L1 [18], но эта связь не наблюдалась у больных с гормоноположительным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ, что требует дальнейшего поиска предикторов эффективности ИКТИО.

Следовательно, имеется потребность в выявлении дополнительных биомаркеров, которые помогут в тщательном отборе пациентов. Из вышеизложенного следует, что эффективность ответа на ИКТИО зависит от иммуногистохимического подтипа РМЖ, соответственно, перспективы их применения необходимо рассматривать, исходя из рецепторного статуса опухолевой ткани.

Трижды негативный рак молочной железы

Для ТНРМЖ характерно агрессивное течение, а также худший прогноз и ограниченные возможности лечения [19]. Он характеризуется отсутствием рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона и амплификации рецептора HER2. У данной группы пациентов до появления иммунотерапии химиотерапия оставалась единственным вариантом системного лечения [19].

Известно, что ТНРМЖ в сравнении с другими подтипами РМЖ является наиболее чувствительным к ИКТИО. Так или иначе, это связано с относительно высокой ТМВ по сравнению с другими подтипами РМЖ [19].

При ТНРМЖ чаще обнаруживаются мутации в генах, отвечающих за иммунный ответ и приводящих к генетической нестабильности [20]. Подавление

иммунного ответа влияет на прогноз у таких пациентов. У данной группы больных высокий уровень экспрессии PD-L1 ассоциировался с плохим прогнозом, что отмечено T. Qin и соавт. у 870 больных РМЖ. У этих пациенток наблюдались большие размеры опухоли с частым поражением лимфатических узлов, что отражалось на снижении выживаемости: ОВ у PD-L1-положительных пациенток была хуже по сравнению с PD-L1-отрицательными (88,0 % против 91,5 %, $p < 0,001$) [21]. Последнее объясняется тем, что лимфоциты за счет антигенной нагрузки инфильтрируют опухолевую ткань, но при этом наблюдается блокада противоопухолевого иммунитета, а из-за ремодуляции иммунокомпетентные клетки не выполняют свою функцию.

Известно, что пациенты с ТНРМЖ являются частыми носителями мутаций *BRCA1/2* [22], и, учитывая высокую частоту экспрессии PD-1 и PD-L1 в *BRCA1/2*-мутированных опухолях [23, 24], наличие информации о такой наследственной патологии имеет важное клиническое значение. У носителей мутаций *BRCA1/2* отмечаются ожидаемо высокая ТМВ, повышенная инфильтрация опухоли $CD8^+$ -лимфоцитами (TILs) и высокая экспрессия опухолевых антигенов, что должно способствовать формированию специфического противоопухолевого иммунитета, а применение различных ИКТИО у таких пациентов — демонстрировать эффективность. При этом множество исследований позволили зарегистрировать ИКТИО для лечения как раннего, так и генерализованных форм РМЖ независимо от наличия или отсутствия драйверных мутаций.

После проведения рандомизированного клинического исследования KEYNOTE-522 пембролизумаб был одобрен для применения у пациентов с ранним РМЖ [12]. Для пациентов с PD-L1-положительным метастатическим ТНРМЖ назначение пембролизумаба в сочетании с химиотерапией одобрено по результатам клинического исследования KEYNOTE-355 [13].

Для пациентов с ТНРМЖ II и III стадии новые стандарты лечения определило рандомизированное клиническое исследование KEYNOTE-522, посвященное неоадьювантной терапии паклитакселом и карбоплатином с пембролизумабом, а затем доксорубицином и циклофосфамидом в комбинации с пембролизумабом [12]. Исследование показало, что при применении пембролизумаба частота pCR значительно выше: 65 % против 51 % при применении плацебо [12, 25].

При терапии пациентов с РМЖ пембролизумабом в сочетании с химиотерапией в неоадьювантном режиме с последующим лечением пембролизумабом в адьювантном режиме 5-летняя ВБП составила 81,3 %, что значительно выше по сравнению с контрольной группой пациентов, где ВБП составила 72,3 %. В рассматриваемой группе пациентов добавление ИКТИО

привело к увеличению бессобытийной выживаемости на 37 % (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,81) [14, 26]. Кроме того, повышение ВБП наблюдалось во всех подгруппах пациентов, различающихся по статусу PD-L1, а медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп.

Аналогичным образом исследование IMpassion031 [27] показало значительное улучшение показателей полной ремиссии при добавлении атезолизумаба к паклитакселу, а затем при назначении доксорубицина и циклофосфамида в комбинации с атезолизумабом по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших атезолизумаб, показатель полной ремиссии составил 58 % по сравнению с 41 % у пациентов контрольной группы, что демонстрирует разницу в 17 % (95 % ДИ 6–27; $p = 0,0044$). Однако исследование не достигло статистической значимости в отношении конечных точек ОВ в группе пациентов, получающих атезолизумаб, в сравнении с группой плацебо: ВБП (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,23–1,43) и ОВ (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,26–1,91). Одна из причин отмены или приостановки терапии — нежелательные явления, которые специфичны для ИКТИО. Побочные эффекты, представляющие особый интерес, наблюдались у 81 % пациентов, получавших атезолизумаб, по сравнению с 61 % в группе пациентов, получавших плацебо. Шестнадцать и 10 % пациентов в основной и контрольной группах соответственно потребовались стероиды.

Ранее было отмечено, что при полной ремиссии по сравнению с пациентами с остаточным заболеванием наблюдается значительное снижение частоты рецидива и смерти [12, 25, 27–29]. Эти наблюдения были подтверждены метаанализом 5 рандомизированных исследований с участием 1496 пациентов с ТНРМЖ, где отмечено повышение частоты полной ремиссии при добавлении ИКТИО [30].

Наличие остаточной опухоли после неоадьювантной химиотерапии является неблагоприятным прогностическим признаком при ТНРМЖ на ранней стадии [31, 32]. У пациентов, не достигших полной ремиссии, 5-летняя ВБП составляет 57 %, а ОВ — 47 % по сравнению с 90 и 84 % соответственно у пациентов с ТНРМЖ на ранней стадии, достигших полной ремиссии [29].

Постнеоадьювантная терапия может улучшить эти показатели за счет стратификации адьювантной терапии в зависимости от наличия остаточной резидуальной опухоли, чтобы выявить пациентов с высоким риском, которым необходима дополнительная адьювантная терапия. Отмечено, что наибольший эффект от применения пембролизумаба наблюдался в группе RCB-2, и была выявлена значительная разница в 3-летней ВБП между RCB-1 (≈ 84 %) и RCB-3 (≈ 30 %) [33]. Тем не менее поскольку все пациенты в исследовании KEYNOTE-522 получали адьювантную иммунотерапию, невозможно оценить, могут ли отдельные пациенты

отказаться от этой части лечения. Проводимые исследования в этой области позволят продолжить персонализировать лечение пациентов с ранним РМЖ [33, 34].

При метастатическом РМЖ исследование KEYNOTE-355 показало, что пембролизумаб наряду с химиотерапией в условиях первой линии приводил к статистически значимому повышению выживаемости у пациентов с PD-L1-положительным (комбинированный положительный показатель (combined positive score, CPS) >10) ТНРМЖ. При терапии в комбинации с пембролизумабом медиана ОВ составила 23 мес по сравнению с 16 мес в контрольной группе (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,55–0,95; $p = 0,0185$), а медиана ВБП – 9,7 мес по сравнению с 5,6 мес в контрольной группе (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,50–0,88). Это исследование подтвердило эффективность пембролизумаба в сочетании с химиотерапией в качестве стандарта лечения первой линии при метастатическом ТНРМЖ с положительной экспрессией PD-L1 [13, 35]. Аналогичным образом исследование IMpassion130 [36], в котором использовался атезолизумаб в сочетании с наб-паклитакселом, продемонстрировало значительное повышение медианы ВБП, но не повлияло на медиану ОВ из-за иерархической структуры исследования. Однако предварительный анализ в этой подгруппе показал клинически значимую пользу после медианы срока наблюдения в 19 мес. Медиана ОВ составила 25,4 мес против 17,9 мес (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,53–0,86) [36].

Аналогичное исследование IMpassion131, в котором изучалась комбинация атезолизумаба и паклитаксела, не смогло продемонстрировать повышения ВБП у пациентов с PD-L1-положительным раком, не получавших лечения. Причины, возможно, связаны с предшествующим применением таксанов у половины пациентов в группе с атезолизумабом на ранних стадиях и неоднородностью выборки пациентов [37].

Эффективность иммунотерапии при метастатическом ТНРМЖ подчеркивает важность профилирования биомаркеров при отборе пациентов. Экспрессия PD-L1 служит прогностическим биомаркером ответа на иммунотерапию, но низкая частота ответов на иммунотерапию требует поиска дополнительных маркеров прогноза. Безусловно, необходимы дополнительные маркеры для лучшего отбора пациентов.

Люминальный рак молочной железы

Другой важной проблемой является отсутствие данных об эффективности иммунотерапии у пациентов с люминальными подтипами РМЖ.

У большинства пациентов встречается люминальный (HR+) HER2-отрицательный РМЖ, который определяется экспрессией рецепторов эстрогена >1 %. Этот подтип РМЖ обнаруживается у ~60–65 % пациенток и, как правило, ассоциируется с благоприятным

прогнозом [38, 39]. Для люминального РМЖ характерна низкая иммуногенность, что обусловлено низким количеством TILs, низкой экспрессией главного комплекса гистосовместимости класса I типа и большого количества ассоциированных с опухолью макрофагов, которые ограничивают его противоопухолевую иммунную активность [40, 41]. Кроме того, прогноз и реакция на гормональную терапию значительно различаются. Более низкая экспрессия гормональных рецепторов, более высокий индекс пролиферации Ki-67 и высокая степень злокачественности указывают на люминальный В-подтип РМЖ высокого риска с неблагоприятным прогнозом [42]. Данный подтип РМЖ характеризуется более высоким уровнем рецидивов и требует более эффективных методов лечения. Исследования ряда авторов демонстрируют, что люминальный В-подтип РМЖ характеризуется более высокими уровнями TMB, TILs и PD-L1 [41, 43, 44], что должно повышать эффективность применения ИКТИО.

В лечении люминального HER2-отрицательного подтипа РМЖ гормональная терапия является основным методом. В период иммунотерапии ИКТИО продемонстрировали многообещающие результаты в качестве дополнения к неоадьювантной химиотерапии, направленного на улучшение результатов лечения [45]. В нескольких исследованиях изучалась роль иммунотерапии в сочетании с химио- и гормональной терапией [46]. Результаты исследований показывают, что добавление иммунотерапии к гормональной терапии может усилить реакцию на лечение и улучшить результаты [15, 46], но при этом в ряде других исследований лечение прекращалось из-за развития серьезных нежелательных явлений [47]. Сочетание иммунотерапии с гормональной терапией обусловлено их взаимодополняющими механизмами действия: гормональная терапия подавляет передачу сигналов эстрогена, иммунотерапия активирует иммунный ответ против раковых клеток. Этот синергетический подход направлен на повышение эффективности лечения и преодоление механизмов резистентности, что в конечном итоге улучшает ответ на проводимую терапию [48].

При люминальном HER2-отрицательном РМЖ клиническое исследование III фазы KEYNOTE-756 продемонстрировало пользу от химиотерапии в комбинации с ИКТИО [49, 50]. В данное исследование, в котором сравнивали пембролизумаб в сочетании с последующим адьювантным лечением пембролизумабом в сочетании с эндокринной терапией, включались пациентки на ранней стадии РМЖ с высоким риском рецидива. По результатам исследования отмечено, что в группе пациенток, получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией, частота полного патологоанатомического ответа составила 24,3 % по сравнению с 15,6 % при применении плацебо в сочетании

с химиотерапией, что соответствует разнице в 8,5 % [49]. В данном исследовании наибольший эффект от добавления пембролизумаба получили пациентки с низкой экспрессией рецепторов эстрогена (1–9 %), у которых полная ремиссия была достигнута в 59 % случаев по сравнению с 30,2 % получавших плацебо. В данном исследовании частота нежелательных явлений III степени тяжести и выше, связанных с лечением, при применении пембролизумаба составила 52,5 % по сравнению с 46,4 % в группе плацебо [49].

Результаты рандомизированного исследования CheckMate 7FL, в котором пациентки с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ высокого риска в основной группе в неоадьювантном режиме получали терапию ниволумабом в сочетании с химиотерапией, а в контрольной группе – химиотерапию с плацебо, также продемонстрировали улучшение эффекта от терапии ИКТИО. В последующем в адьювантном режиме назначался ниволумаб или плацебо в комбинации с эндокринной терапией [51]. Сообщалось, что показатели pCR при неоадьювантной терапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией значительно повысились, составив в основной группе 24,5 %, а в контрольной – 13,8 %. Отмечено, что польза от ниволумаба была выше у пациенток с положительным статусом PD-L1 (CPS >1): 44,3 % по сравнению с 20,2 % при использовании плацебо (ОР 3,11; 95 % ДИ 1,58–6,11). В данном исследовании также отмечено, что частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах (35 % против 32 %) [51].

Пембролизумаб также показал эффективность в группе пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ в исследовании II фазы I-SPY2 [52]. При этом основной проблемой для пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ высокого риска и метастатическим РМЖ при назначении ингибиторов циклинзависимой киназы 4/6 в сочетании с ИКТИО стало развитие нежелательных явлений. Несмотря на ожидаемое синергетическое улучшение эффекта ИКТИО и ингибиторов циклинзависимой киназы 4/6 [53, 54], такое сочетание приводило к развитию серьезных нежелательных явлений, в частности к высокой частоте интерстициальных заболеваний легких и повреждений печени [47, 55].

Для больных РМЖ при назначении иммунотерапии тщательный отбор пациентов имеет первостепенное значение, что позволит получить группу пациентов с ожидаемым наилучшим ответом, при этом сводя к минимуму побочные эффекты.

Обсуждение

Представленный обзор наглядно демонстрирует, как современные исследования стремятся адаптировать подходы к лечению РМЖ в соответствии с моле-

кулярными характеристиками опухолей. Несмотря на традиционное мнение о том, что РМЖ не является иммуногенной опухолью, последние данные указывают на необходимость пересмотра этой позиции, особенно в отношении ТНРМЖ и других подтипов, таких как HER2-положительный и люминальный рак. Важной вехой в этом процессе стала идентификация TILs, которые продемонстрировали свою прогностическую ценность в контексте иммунотерапии. Уровень TILs, как показали проведенные исследования, коррелирует с клиническими исходами, и пациенты с высокими показателями TILs часто демонстрируют лучший ответ на терапию. Это открытие подчеркивает необходимость внедрения персонализированных подходов к терапии, основанных на оценке иммунного микроокружения опухоли.

Тем не менее, несмотря на различные положительные результаты при применении ИКТИО, таких как пембролизумаб и атезолизумаб, остаются многие аспекты, требующие дальнейшего исследования. К примеру, многими авторами поднимается вопрос о низкой ТМВ при РМЖ. Также в настоящее время есть сложности в использовании ТМВ в качестве надежного предиктора ответа на иммунотерапию.

Важный акцент следует сделать на ТНРМЖ, который действительно оказывается самым подходящим кандидатом для иммунотерапии благодаря своей высокой ТМВ и ассоциации с экспрессией PD-L1. Однако следует помнить о том, что, несмотря на наличие потенциальных мишеней, такие пациенты все еще подвержены риску плохого прогноза, что указывает на необходимость комплексного подхода, включая химио- и таргетную терапию.

В свою очередь, люминальный подтип РМЖ, как правило, характеризуется более низкой иммуногенной активностью. Тем не менее последние исследования показывают, что комбинация иммунотерапии с гормональной терапией может повысить эффективность лечения, что открывает новые горизонты для терапии данного подтипа заболевания.

Обсуждая неоадьювантные и адьювантные схемы с применением ИКТИО, многие авторы подчеркивают необходимость тщательного отбора пациентов на основании их молекулярного профиля и клинического статуса. Как показали результаты исследований, существует реальная возможность улучшить результаты лечения за счет персонализированного подхода, что подчеркивается увеличением показателей полной ремиссии и выживаемости.

Следует отметить, что кроме ТМВ и антигенной нагрузки ключевую роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета играют рекомбинантные участки ДНК, которые отвечают за синтез рецепторов к опухолевым антигенам. Маркером разнообразия рецепторов иммунокомпетентных клеток

к различным антигенам являются эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора (T-cell receptor excision circle, TREC) и κ-делеционного элемента В-клеток (kappa-deleting recombination excision circle, KREC), которые представляют собой внехромосомные структуры ДНК [56]. Количество TREC и KREC, образующихся в процессе V(D)J-рекомбинации, отражает разнообразие антигенного репертуара Т- и В-клеточных рецепторов. Отмечено, что снижение количества TREC и KREC ниже возрастных значений может быть проявлением приобретенных или стертых форм первичных и вторичных иммунодефицитов [57], наличие которых ограничивает формирование специфического противоопухолевого иммунитета у больных РМЖ. У онкологических пациентов в зависимости от ТМВ и, как следствие, антигенной нагрузки опухоли будет определяться вероятность взаимодействия антигенов с комплементарными Т-клеточными рецепторами с последующим формированием противоопухолевого иммунитета. В зависимости от назначенных схем противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов может меняться активность иммунной системы [56].

Следует отметить, что при назначении ИКТИО отсутствие объективного ответа может быть связано с иммунодефицитным состоянием или иммуносупрессией. Количественная оценка содержания TREC и KREC позволяет выявлять наличие иммунодефицита [58], также они являются маркерами эффективности применения ИКТИО.

Заключение

Представленный анализ данных литературы обосновывает важность дальнейших исследований в области молекулярной и иммунной характеристики РМЖ для определения наиболее эффективных подходов к лечению. Это будет способствовать разработке индивидуализированных лечебных стратегий, повышая общую эффективность иммунотерапии и минимизируя риск неблагоприятных эффектов. Альтернативные биомаркеры и глубокое понимание взаимодействия опухоли с иммунной системой остаются первостепенными задачами для достижения успеха в лечении РМЖ, что делает будущее этой области исследования многогранным и многообещающим.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12–49. DOI: 10.3322/caac.21820. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2024;74(2):203. DOI: 10.3322/caac.21830
2. Curigliano G., Burstein H.J., Gnant M. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017. Erratum in: *Ann Oncol* 2025;36(3):351. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.001
3. Ji G., Liu J., Zhao Z. et al. Polyamine anabolism promotes chemotherapy-induced breast cancer stem cell enrichment. *Adv Sci (Weinh)* 2024;11(40):e2404853. DOI: 10.1002/advs.202404853
4. Davis A., Gao R., Navin N. et al. Tumor evolution: Linear, branching, neutral or punctuated? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017;1867:151–61. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.01.003
5. Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol* 2021;16:223–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741
6. Nayak L., Iwamoto F.M., LaCasce A. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129(23):3071–3. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764209
7. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
8. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359(6382):1350–5. DOI: 10.1126/science.aar4060
9. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):298–306. DOI: 10.1038/nrc3245
10. Shi J., Pan L., Ma F. et al. Thematic trends and knowledge-map of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: A scientometric analysis. *Front Oncol* 2024;14:1438091. DOI: 10.3389/fonc.2024.1438091
11. Thomas N., Garaud S., Langou M. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte scoring in neoadjuvant-treated breast cancer. *Cancers (Basel)* 2024;16(16):2895. DOI: 10.3390/cancers16162895
12. Schmid P., Cortes J., Dent R. et al. KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann Oncol* 2021;32:1198–200. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.014
13. Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396:1817–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
14. Schmid P., Cortes J., Dent R. et al. Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study. *Ann Oncol* 2023;34:S1256, S1257. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.008
15. Dvir K., Giordano S., Leone J.P. Immunotherapy in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2024;25(14):7517. DOI: 10.3390/ijms25147517
16. Barroso-Sousa R., Jain E., Cohen O. et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31(3):387–94. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.010
17. Barroso-Sousa R., Keenan T.E., Pernas S. et al. Tumor mutational burden and PTEN alterations as molecular correlates of response to PD-1/L1 blockade in metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2565–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3507

18. Karn T., Denkert C., Weber K.E. et al. Tumor mutational burden and immune infiltration as independent predictors of response to neoadjuvant immune checkpoint inhibition in early TNBC in GeparNuevo. *Ann Oncol* 2020;31(9):1216–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.015
19. O'Meara T.A., Tolane S.M. Tumor mutational burden as a predictor of immunotherapy response in breast cancer. *Oncotarget* 2021;12(5):394–400. DOI: 10.18632/oncotarget.27877
20. Lynce F., Xiu J., Obeid E. et al. Tumor mutational load in gynecological and breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 7S): abstr. 44.
21. Qin T., Zeng Y.D., Qin G. et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer. *Oncotarget* 2015;6(32):33972–81. DOI: 10.18632/oncotarget.5583
22. Peshkin B.N., Alabek M.L., Isaacs C. *BRCA1/2* mutations and triple negative breast cancers. *Breast Dis* 2010;32(1–2):25–33. DOI: 10.3233/BD-2010-0306
23. Gupta T., Vinayak S., Telli M. Emerging strategies: PARP inhibitors in combination with immune checkpoint blockade in *BRCA1* and *BRCA2* mutation-associated and triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2023;197(1):51–6. DOI: 10.1007/s10549-022-06780-4
24. Zheng Q., Zhou T., Ding W. Efficacy and safety of PARPi combined with an ICIs for advanced or metastatic triple-negative breast cancer: A single-arm meta-analysis. *Clin Exp Metastasis* 2024;41(6):843–50. DOI: 10.1007/s10585-024-10307-0
25. Nanda R., Liu M.C., Yau C. et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: An analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):676–84. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6650
26. Schmid P., Cortes J., Pusztai L. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549
27. Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H. et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy *versus* placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10257):1090–100. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X
28. Tarantino P., Corti C., Schmid P. et al. Immunotherapy for early triple negative breast cancer: Research agenda for the next decade. *NPJ Breast Cancer* 2022;8(1):23. DOI: 10.1038/s41523-022-00386-1
29. Spring L.M., 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):2838–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
30. Tarantino P., Gandini S., Trapani D. et al. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;159:103223. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103223
31. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4414–22. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823
32. Pusztai L., Denkert C., O'Shaughnessy J. et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy *versus* placebo + chemotherapy for early TNBC exploratory analysis from KEYNOTE-522. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 16):503. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.503
33. Pusztai L., Denkert C., O'Shaughnessy J. et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol* 2024;35(5):429–36. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.02.002
34. Schlam I., Dower J., Lynce F. Addressing residual disease in HER2-positive and triple-negative breast cancer: What is next? *Curr Oncol Rep* 2024;26(4):336–45. DOI: 10.1007/s11912-024-01501-0
35. Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(3):217–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2202809
36. Emens L.A., Adams S., Barrios C.H. et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021;32(8):983–93. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.355. Erratum in: *Ann Oncol* 2021;32(10):1308. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.013. Erratum in: *Ann Oncol* 2021;32(12):1650. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.10.002
37. Miles D., Gligorov J., André F. et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(8):994–1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.801
38. Loibl S., Poortmans P., Morrow M. et al. Breast cancer. *Lancet* 2021;397(10286):1750–69. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3. Erratum in: *Lancet* 2021;397(10286):1710. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00838-2
39. Новикова Е.А., Костромина О.В., Медведев А.А. Возрастные особенности распределения частоты встречаемости люминального В подтипа рака молочной железы. *Университетская медицина Урала* 2023;(9):12–4. DOI: 10.36361/24129445_2023_9_2_12
Novikova E.A., Kostromina O.V., Medvedev A.A. Age-related features of the distribution of the incidence of luminal B subtype breast cancer. *Universitetskaya meditsina Urala = University Medicine of the Urals* 2023;(9):12–4. (In Russ.). DOI: 10.36361/24129445_2023_9_2_12
40. Goldberg J., Pastorello R.G., Vallius T. et al. The immunology of hormone receptor positive breast cancer. *Front Immunol* 2021;12:674192. DOI: 10.3389/fimmu.2021.674192
41. Cha S.M., Park J.W., Lee Y.J. et al. SPP1+ macrophages in HR+ breast cancer are associated with tumor-infiltrating lymphocytes. *NPJ Breast Cancer* 2024;10(1):83. DOI: 10.1038/s41523-024-00695-7
42. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В. и др. Иммунофенотипические особенности молекулярных подтипов рака молочной железы. *Медицинский алфавит* 2022;(26):20–6. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-26-20-26
Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Poddubnaya I.V. et al. Immunophenotypic features of molecular subtypes of breast cancer. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2022;(26):20–6. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-26-20-26
43. Savas P., Salgado R., Denkert C. et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(4):228–41. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.215
44. Hrubesz G., Leigh J., Ng T.L. Understanding the relationship between breast cancer, immune checkpoint inhibitors, and gut microbiota: A narrative review. *Transl Breast Cancer Res* 2024;5:31. DOI: 10.21037/tbcr-24-14
45. Barroso-Sousa R., Li T., Damania A.V. et al. Gut microbiome signatures correlate with overall survival among patients receiving eribulin with or without pembrolizumab for hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2023;83:PD11-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-PD11-05
46. Teng N., Dalby M.J., Kiu R. et al. Gut and oral microbiota profiling in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) receiving pembrolizumab (P) plus eribulin (E): CALADRIO. *Ann Oncol* 2022;33:S129–30. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.029
47. Masuda J., Sakai H., Tsurutani J. et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of nivolumab in combination with abemaciclib plus endocrine therapy in patients with HR-positive

- HER2-negative metastatic breast cancer: A phase II study (WJOG11418B NEWFLAME trial). *J Immunother Cancer* 2023;11(9):e007126. DOI: 10.1136/jitc-2023-007126
48. Stanton S.E., Adams S., Disis M.L. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: A systematic review. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1354–60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1061
 49. Cardoso F., McArthur H., Schmid P. et al. LBA21 KEYNOTE-756: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2– breast cancer. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl 2):S1260, S1261. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.011
 50. Schlam I., Corti C., Sammons S. et al. Checkpoint inhibition for early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2024;24(6):511–20. DOI: 10.1080/14712598.2024.2370395
 51. Loi S., Curigliano G., Salgado R.F. et al. A randomized, double-blind trial of nivolumab (NIVO) vs. placebo (PBO) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by adjuvant endocrine therapy (ET) ± NIVO in patients (pts) with high-risk, ER+ HER2– primary breast cancer (BC) *Ann Oncol* 2023;34:S1259, S1260. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.010
 52. Nanda R., Liu M.C., Yau C. et al. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.506.
 53. Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C. et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017;548(7668):471–5. DOI: 10.1038/nature23465
 54. Schaer D.A., Beckmann R.P., Dempsey J.A. et al. The CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces a T cell inflamed tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-L1 checkpoint blockade. *Cell Rep* 2018;22(11):2978–94. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.053
 55. Rugo H.S., Kabos P., Beck J.T. et al. A phase Ib study of abemaciclib in combination with pembrolizumab for patients with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2–) locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) (NCT02779751): Interim result. *J Clin Oncol* 2020;38:1051. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1051
 56. Hooleyhan W., Harris J.C., Byrum J.N. et al. An updated definition of V(D)J recombination signal sequences revealed by high-throughput recombination assays. *Nucleic Acids Res* 2022;50(20):11696–7111. DOI: 10.1093/nar/gkac1038
 57. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач* 2021;32(6):21–8. DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05
Davydova N.V., Prodeus A.P., Obraztsov I.V. et al. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach = Doctor* 2021;32(6):21–8. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05
 58. Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А. и др. Экспизионные кольца V(D)J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. *Клиническая онкогематология* 2017;10(2):131–40. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140
Obraztsov I.V., Gordukova M.A., Severina N.A. et al. Excision rings of V(D)J recombination of B- and T-cells as a prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(2):131–40. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140

ORCID автора / ORCID of author

A.B. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-69-74>

Роль интраоперационной и ранней послеоперационной оценки перфузии кожного лоскута при кожесохраняющих/подкожных мастэктомиях

Р.К. Керемов¹, А.Д. Зикиряходжаев^{1, 2}, Ф.Н. Усов¹, М.В. Мошурова¹, Д.Ш. Джабраилова¹, К.А. Найдина¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Рустам Камилович Керемов dr.keremov@bk.ru

Хирургический этап является основным в комплексном и комбинированном лечении больных раком молочной железы. После выполнения кожесохраняющих и подкожных мастэктомий существует риск возникновения послеоперационного осложнения в виде некроза кожного лоскута, связанного с недостаточной его перфузией. С целью снижения частоты послеоперационных осложнений необходимо улучшить качество интраоперационной оценки перфузии кожного лоскута после реконструктивно-пластических операций на молочной железе. В этой статье проведен обзор литературы, посвященной актуальным вопросам оценки эффективности и безопасности данной методики. Для оценки перфузии кожного лоскута была предложена ангиография с использованием красителя индоцианина зеленого. Метод включает интраоперационную инъекцию красителя с последующим освещением кожного лоскута с целью оценки перфузии и удаления нежизнеспособных тканей.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, некроз кожного лоскута, перфузия кожного лоскута, краситель индоцианин зеленый, подкожная и кожесохраняющая мастэктомия

Для цитирования: Керемов Р.К., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н. и др. Роль интраоперационной и ранней послеоперационной оценки перфузии кожного лоскута при кожесохраняющих/подкожных мастэктомиях. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):69–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-69-74>

The role of intraoperative and early postoperative assessment of skin flap perfusion in skin-sparing/subcutaneous mastectomies

R.K. Keremov¹, A.D. Zikiryakhodzhaev^{1, 2}, F.N. Usov¹, M.V. Moshurova¹, D.Sh. Dzhabrailova¹, K.A. Naydina¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Rustam Kamilovich Keremov dr.keremov@bk.ru

The surgical stage is the main one in the complex and combined treatment of patients with breast cancer. After performing skin-sparing and subcutaneous mastectomies, there is a risk of postoperative complications in the form of skin flap necrosis associated with its insufficient perfusion. In order to reduce the incidence of postoperative complications, it is necessary to improve the quality of intraoperative assessment of skin flap perfusion after reconstructive plastic surgery on the mammary gland. This article reviews the literature on current issues of assessing the efficacy and safety of this technique. Indocyanine green angiography has been proposed to assess skin flap perfusion. The method involves intraoperative injection of dye followed by illumination of the skin flap to assess perfusion and remove non-viable tissue.

Keywords: breast cancer, breast reconstruction, skin flap necrosis, skin flap perfusion, indocyanine green dye, subcutaneous and skin-sparing mastectomy

For citation: Keremov R.K., Zikiryakhodzhayev A.D., Usov F.N. et al. The role of intraoperative and early postoperative assessment of skin flap perfusion in skin-sparing/subcutaneous mastectomies. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):69–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-69-74>

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации рак молочной железы занимает 1-е место, составляя 38,9 % по данным за 2023 г. [1].

Основным этапом при комплексном лечении больных раком молочной железы является хирургический. Реконструктивно-пластические операции — неотъемлемая часть хирургического этапа лечения. Выполнение подкожной и кожесохраняющей мастэктомии позволяет сохранить основные анатомические структуры молочной железы, вследствие чего удается получить хороший эстетический результат [2].

Данные последних публикаций доказывают высокую эффективность подкожной и кожесохраняющей мастэктомии при ее правильном выполнении [3].

После проведенной реконструктивно-пластической операции существует риск развития осложнения в виде некроза кожного лоскута и сосково-ареолярного комплекса (САК), связанного с недостаточной его перфузией.

Некроз кожного лоскута или САК вызывает потенциальное ухудшение эстетических результатов, откладывая последующие этапы комплексного лечения больных раком молочной железы. Данное осложнение может привести к присоединению инфекции, увеличению длительности дерматензии с использованием тканевого экспандера, потере имплантата и необходимости повторной операции. С целью профилактики осложнений, связанных с некрозом кожного лоскута, при подкожной и кожесохраняющей мастэктомии хирургом интраоперационно проводится оценка жизнеспособности кожного чехла, включающая оценку цвета кожного лоскута, наполнения капилляров, температуры и тургора лоскута, наличия кожного кровотечения.

В настоящее время данные методы оценки перфузии кожного чехла являются недостаточными для снижения частоты некроза кожного лоскута при кожесохраняющей и подкожной мастэктомии. В связи с этим в практику хирурга внедряется метод интраоперационной оценки перфузии кожного лоскута при помощи красителя индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG).

Индоцианин зеленый — флуоресцентный краситель, который используется в медицине в качестве индикаторного вещества. Он вводится внутривенно и полностью выводится из организма печенью с пе-

риодом полураспада около 3–4 мин [5]. Краситель обычно выпускается в виде порошка и может быть разбавлен различными растворителями; для обеспечения лучшей растворимости обычно добавляют 5 % (<5 % в зависимости от партии) йодида натрия [6]. ICG одобрен во многих европейских странах и США под названиями ICG-Pulsion и IC-Green в качестве диагностического средства для внутривенного применения.

Индоцианин зеленый был разработан во время Второй мировой войны в качестве красителя для фотографии и протестирован в 1957 г. И.Дж. Фоксом в Mayo Clinic для использования в медицине. После получения одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 1959 г. ICG первоначально использовался в основном для диагностики функции печени, а затем в кардиологии. В 1964 г. С. Шиллинг смог с помощью ICG определить почечный кровоток. С 1969 г. ICG также использовался при исследовании и диагностике субретинальных процессов в сосудистой оболочке глаза. В настоящее время по всему миру опубликовано множество научных работ, посвященных успешному применению ICG в хирургии молочной железы, связанному с оценкой перфузии кожного лоскута [7].

В 2016 г. С.А. Harless и S.R. Jacobson провели ретроспективное исследование, в котором оценили частоту послеоперационных осложнений до и после внедрения методики с использованием ICG [8]. Целью работы была оценка положительного влияния применения ангиографии с использованием лазера и индоцианина зеленого (laser-assisted indocyanine green angiography, LA-ICGA) на снижение частоты послеоперационных осложнений, связанных с некрозом кожного лоскута. В исследование включили 269 пациентов, которым в сумме было проведено 467 реконструктивно-пластических операций, из них 254 реконструкции до внедрения LA-ICGA и 213 реконструкции после внедрения методики LA-ICGA на период с 2008 по 2013 г. Была проведена сравнительная оценка частоты послеоперационных осложнений до и после внедрения технологии LA-ICGA. Согласно полученным данным, после внедрения методики LA-ICGA частота некроза кожного лоскута при мастэктомии снизилась на 86 % (6,7 % против 0,9 %, $p = 0,02$). Общая частота осложнений до внедрения методики

LA-ICGA составляла 13,8 % по сравнению с 6,6 % при использовании LA-ICGA ($p = 0,01$). Авторы сделали вывод о том, что применение интраоперационной оценки перфузии кожного лоскута при помощи методики LA-ICGA позволяет хирургу объективно оценить перфузию кожного лоскута при реконструктивно-пластических операциях, что приводит к тенденции снижения частоты осложнений, связанных с некрозом кожного лоскута.

В 2018 г. L. Zeyang и соавт. опубликовали работу, в которой проанализировали результаты проведенных реконструктивно-пластических операций с использованием методики интраоперационной оценки перфузии кожного лоскута при помощи ICG [9]. В исследовании отмечено, что ICG-ангиография позволяет мгновенно и точно выявить перфузию кожного лоскута во время реконструктивно-пластической операции, что позволяет правильно выстраивать интраоперационную стратегию с целью снижения частоты послеоперационных осложнений, связанных с некрозом лоскута. Авторы также отметили безопасность данного метода и отсутствие побочных реакций. Кроме того, не исключается и экономическое преимущество использования ICG, связанное со снижением частоты послеоперационных осложнений и, как следствие, снижением частоты повторных операций.

В 2015 г. M. Dua и соавт. провели исследование, в котором оценивали роль использования ICG при выполнении реконструктивно-пластических операций с сохранением САК. В исследовании проводилась интраоперационно-предоперационная оценка перфузии САК (рис. 1), что позволяло выбрать оптимальный хирургический доступ.

По результатам проведенного исследования были сделаны выводы о том, что интраоперационная оцен-

ка перфузии САК при реконструктивно-пластических операциях позволяет хирургам модифицировать операционный доступ для снижения риска развития послеоперационных осложнений, связанных с некрозом САК [10].

В 2018 г. S.J. Mirhaidari и соавт. оценили роль использования ICG в интраоперационном анализе перфузии кожного лоскута при одномоментной реконструкции молочной железы с помощью имплантата [11]. В исследовании приняли участие 126 пациенток. Был проведен послеоперационный анализ 193 одномоментных реконструкций при помощи имплантата с интраоперационной оценкой качества перфузии кожного лоскута. В 1-ю группу включили 137 реконструкций с визуальной оценкой и оценкой при помощи ICG, которая свидетельствовала о хорошей и адекватной перфузии кожного лоскута. Во 2-ю группу вошли 20 реконструкций, где была визуализирована недостаточная перфузия. И в 3-ю группу включили 26 реконструкций, где визуальная интерпретация была адекватной, а перфузия кожного лоскута, оцененная при помощи ICG, — слабой. В 1-й группе частота некрозов составила 5,8 %, проведены 2 повторные операции без потери имплантата. Во 2-й группе частота некроза составила 35 %, в 16 из этих случаев было проведено хирургическое вмешательство без потери имплантата. И наконец, в 3-й группе частота некрозов составила 42,3 %, при этом было проведено 16 повторных операций по поводу некроза и отмечена 1 потеря имплантата. Исходя из проведенного анализа, авторы сделали вывод о том, что наличие оценки перфузии кожного лоскута при помощи ICG позволяет точнее прогнозировать осложнение в виде некроза кожного лоскута по сравнению с наличием только оценки хирурга. Когда принятие решений хирургом дополняется применением методики ICG-ангиографии, это снижает частоту некроза лоскута, инфекции, потери имплантата и общую частоту повторных операций. Метод интраоперационной оценки перфузии кожного лоскута при помощи ICG-ангиографии является ценным дополнением для принятия решений в ходе реконструктивно-пластической операции.

В исследовании, опубликованном в 2017 г. M.L. Venturi и соавт. [12], оценивалась способность ICG прогнозировать некроз САК при подкожной мастэктомии с сохранением САК и одномоментной реконструкцией. Для определения плохой перфузии использовались относительные показатели перфузии; показатель перфузии $<5\%$ определялся как ишемический. В исследование было включено 20 пациенток, которым в сумме проведены 32 реконструктивно-пластические операции с сохранением САК. По результатам исследования у 3 (10 %) из 20 пациенток развился частичный или полный некроз САК. К примеру, у одной из пациенток были отмечены частичный

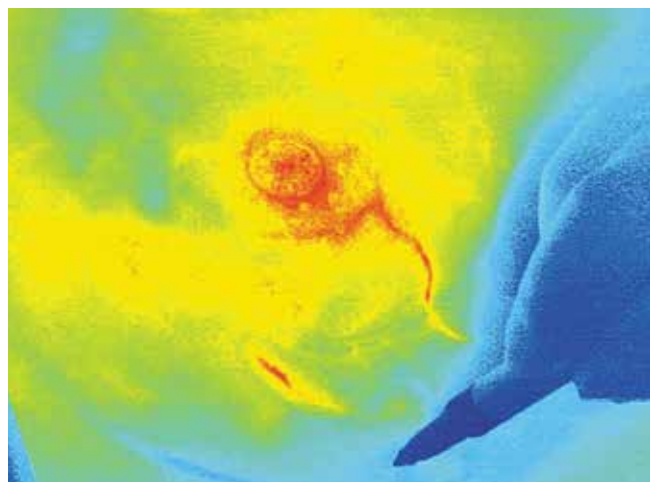


Рис. 1. Оценка перфузии сосково-ареолярного комплекса с помощью индоцианина зеленого

Fig. 1. Evaluation of nipple-areolar complex perfusion using indocyanine green

двусторонний некроз САК и гипопигментация после двусторонних мастэктомий (рис. 2–4). Никаких интраоперационных корректировок не проводилось. Таким образом, можно сделать вывод, что применение ICG позволило правильно спрогнозировать послеоперационный некроз САК.

В 2020 г. А. Momeni и С. Sheckter провели ретроспективное исследование, целью которого являлась оценка положительного влияния ICG-ангиографии на снижение риска некроза подкожной жировой клетчатки после реконструктивно-пластических операций [13]. В исследование включили 80 пациенток, которым было проведено 137 реконструктивно-пластических операций. Тип лоскута был единственным значимым различием между 2 группами, причем в группе ICG чаще использовались лоскуты с глубоким нижним эпигастральным перфоратором (43,1 % против 25,3 %,



Рис. 4. Состояние молочной железы через 3 мес после проведенного хирургического лечения

Fig. 4. Condition of the mammary gland 3 months after surgical treatment

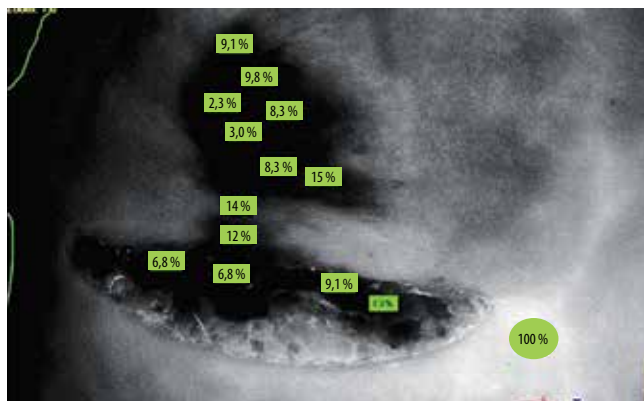


Рис. 2. Интраоперационная оценка перфузии лоскута и сосково-ареолярного комплекса при помощи индоцианина зеленого (правая молочная железа)

Fig. 2. Intraoperative assessment of flap and nipple-areolar complex perfusion using indocyanine green (right breast)

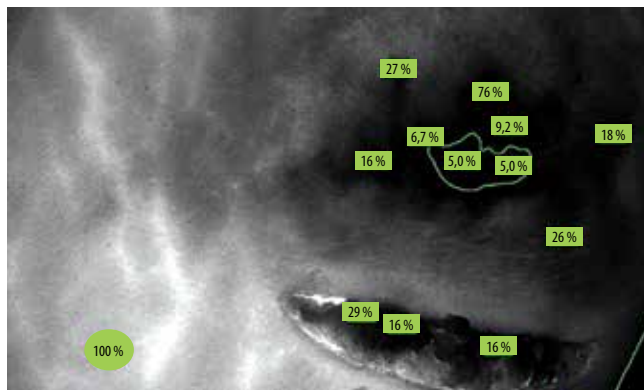


Рис. 3. Интраоперационная оценка перфузии лоскута и сосково-ареолярного комплекса при помощи индоцианина зеленого (левая молочная железа)

Fig. 3. Intraoperative assessment of flap and nipple-areolar complex perfusion using indocyanine green (left breast)

$p = 0,038$). Общая частота некроза жировой ткани в послеоперационном периоде составила 14,6 % (20 из 137 лоскутов). При сравнении по когортам в стандартной группе было обнаружено 18 (22,8 %) из 79 лоскутов с жировым некрозом, тогда как в группе ICG — только 2 (3,4 %) (отношение шансов 0,11; 95 % доверительный интервал 0,02–0,60; $p = 0,011$). Других существенных различий в профиле осложнений не было. Авторы сделали вывод о том, что интраоперационное использование ICG-ангиографии значительно снижает риск возникновения липонекрозов, что, в свою очередь, снижает частоту ревизионных операций.

В 2022 г. М. Mastronardi и соавт. опубликовали статью, в которой определили значение качественной и количественной ангиографии с использованием ICG для оценки перфузии кожного лоскута при реконструктивно-пластических операциях [14]. В исследовании авторы оценивали возможную корреляцию между качественным и количественным уровнем оценки перфузии кожного лоскута с использованием ICG-ангиографии и некрозом кожи. В работу проспективно были включены пациентки, которым планировалась подкожная или кожесохраняющая мастэктомия с сохранением САК на период с 2020 по 2021 г. Пациентки были разделены на 2 группы. В группу 1 вошли пациентки, у которых поверхностного и полного некроза не наблюдалось, а в группу 2 — пациентки, у которых развился некроз. Были собраны показатели T1 (время между введением ICG и начальной перфузией наименее перфузированной области), ICG-Q1 и ICG-Q (%) (абсолютные и относительные значения перфузии наименее васкуляризированной области). Было рассмотрено 38 случаев проведения подкожной и кожесохраняющей мастэктомии с сохранением САК. Полный некроз был зафиксирован в 4 (10,5 %) случаях, а частичный — в 3 (7,9 %). Между 2 группами

обнаружены статистически значимые различия в показателях T1 (в группе 1 меньше, чем в группе 2) и ICG-Q (%) (в группе 1 больше, чем в группе 2) ($p < 0,05$). Показатель T1 статистически значимо прогнозировал величины показателей ICG-Q1 и ICG-Q (%). Оба количественных показателя имели чувствительность 57 % и отрицательную прогностическую ценность 89 %; ICG-Q % продемонстрировал более высокую специфичность (81 % против 77 %) и положительную прогностическую ценность (40 % против 36 %). Авторы пришли к выводу о том, что количественная ангиография с использованием ICG может дополнительно уменьшить вероятность некроза кожного лоскута. Большой показатель T1 может указывать на возможный послеоперационный некроз. Определение скорости начальной перфузии наименее перфузируемой области может статистически значимо прогнозировать абсолютные и относительные значения перфузии наименее васкуляризированной области. Авторы заключили, что количественная ICG-ангиография может дополнительно улучшить качество интраоперационной оценки перфузии кожного лоскута и уменьшить вероятность возникновения полного или частичного некроза кожного лоскута. Более того, длительный период времени между введением ICG и начальной перфузией наименее перфузируемой области может указывать на возможный послеоперационный некроз. Таким образом, это позволяет хирургам интраоперационно менять тактику хирургического лечения с целью уменьшения вероятности развития некроза кожного чехла.

В 2019 г. P. Malagón-López и соавт. провели исследование, в котором оценивалась роль использования ICG при выполнении односторонней мастэктомии с реконструкцией DIEP-лоскутом. В исследование была включена 61 пациентка (24 случая с интраоперационным использованием ICG-ангиографии, 37 — без ее использования (контрольная группа)). Период наблюдения составил 1 год. Данные показали, что часто-

та некроза жировой ткани в контрольной группе составила 59,5 % против 29 % в группе ICG. Авторы сделали вывод о том, что внедрение в практику ICG-ангиографии позволило вдвое снизить частоту липонекрозов [15].

В 2020 г. R. Varela и соавт. опубликовали работу, в которую была включена в общей сложности 51 пациентка. Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-й группе им была проведена реконструкция молочной железы DIEP-лоскутом без применения интраоперационной ICG-ангиографии, а во 2-й группе была применена ICG-ангиография. Лоскуты пациенток 2-й группы показали более высокую скорость перфузии ($p = 0,001$). В 1-й группе частота некроза жировой ткани составила 59,3 %, зарегистрировано 4 (18,2 %) случая частичного некроза и 4 (14,8 %) повторные операции. Во 2-й группе частота некроза жировой ткани составила 8,3 %, и не было зарегистрировано ни одного случая частичного некроза и повторных операций. Авторы сделали вывод о том, что ICG-ангиография значительно снижает частоту некроза жировой ткани без уменьшения размеров лоскутов. Флуоресцентная ангиография с ICG может считаться безопасным и эффективным инструментом для улучшения результатов реконструкции молочной железы с помощью DIEP-лоскута [16].

Таким образом, интраоперационная ангиография с ICG является полезным инструментом для определения тканевой перфузии кожного лоскута во время подкожной и кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Использование данной методики снижает частоту послеоперационных осложнений, связанных с некрозом кожного чехла, что, в свою очередь, положительно сказывается на лечении и позволяет получить хорошие эстетические результаты. Будущее данной методики заключается в постоянном совершенствовании технологий прогнозирования некроза лоскута для получения более точных значений перфузии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. С. 18. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. P. 18. (In Russ.).
2. Зикирходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Тукмаков А.Ю., Широких И.М. Рецидивы после радикальных подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. Исследование и практика в медицине 2019;(6):33–40.
3. Zikiryakhodzaev A.D., Rasskazova E.A., Tukmakov A.Yu., Shirokikh I.M. Recurrences after radical subcutaneous/skin-sparing mastectomies with simultaneous reconstruction for breast cancer. Issledovanie i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine 2019;(6):33–40. (In Russ.).
3. McCartan D., Sacchini V.S. Skin-Sparing Mastectomy. In: Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery. Springer, 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-62927-8_20
4. Indocyanine green solution. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/indocyanine-green-solution>.

5. Wipper S. Validation of fluorescent angiography for intraoperative monitoring and quantitative assessment of myocardial perfusion. Munich, 2006. Pp. 18–23.
6. Augustin A.J., Kriegelstein G.K. Augenheilkunde. Springer-Verlag, 2001.
7. Alander J.T., Kaartinen I., Laakso A. et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012;2012:940585. DOI: 10.1155/2012/940585
8. Harless C.A., Jacobson S.R. Tailoring through technology: A retrospective review of a single surgeon's experience with implant-based breast reconstruction before and after implementation of laser-assisted indocyanine green angiography. *Breast J* 2016;22(3):274–81. DOI: 10.1111/tbj.12576
9. Zeyang L., Dajiang S., Zan L. et al. Application progress of indocyanine green angiography in breast reconstruction. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2018;32(11):1463–8. DOI: 10.7507/1002-1892.201803040
10. Dua M., Bertoni D.M., Nguyen D. et al. Using intraoperative laser angiography to safeguard nipple perfusion in nipple-sparing mastectomy. *Gland Surg* 2015;4(6):497–505. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.04.15
11. Mirhaidari S.J., Beddell G.M., Orlando M.V. et al. A prospective study of immediate breast reconstruction with laser-assisted indocyanine green angiography. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018;6:e1774. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001774
12. Venturi M.L., Mesbahi A.N., Copeland-Halperin L.R. et al. SPY elite's ability to predict nipple necrosis in nipple-sparing mastectomy and immediate tissue expander reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5:e1334. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001334
13. Momeni A., Sheckter C. Intraoperative laser-assisted indocyanine green imaging can reduce the rate of fat necrosis in microsurgical breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2020;145(3):507e–13e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006547
14. Mastronardi M., Fracon S., Scomersi S. et al. Role of qualitative and quantitative indocyanine green angiography to assess mastectomy skin flaps perfusion in nipple/skin-sparing and skin-reducing mastectomies with implant-based breast reconstruction. *Breast J* 2022;2022:5142100. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/5142100>.
15. Malagón-López P., Vilà J., Carrasco-López C. et al. Intraoperative indocyanine green angiography for fat necrosis reduction in the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap. *Aesthet Surg J* 2019;39:NP45–54.
16. Varela R., Casado-Sanchez C., Zarbakhsh S. et al. Outcomes of DIEP flap and fluorescent angiography: a randomized controlled clinical trial. *Plast Reconstr Surg* 2020;145:1–10. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006393

Вклад авторов

Р.К. Керемов: написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 А.Д. Зикиряходжаев: разработка дизайна исследования, научная консультация;
 Д.Ш. Джабраилова: научная консультация, редактирование статьи;
 Ф.Н. Усов, М.В. Мошурова, К.А. Найдина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

R.K. Keremov: writing the article, reviewing publications on the topic of the article;
 A.D. Zikiryakhodzaev: development of the study design, scientific consultation;
 D.Sh. Dzhabrailova: scientific consultation, editing the article;
 F.N. Usov, M.V. Moshurova, K.A. Naydina: reviewing publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.К. Керемов / R.K. Keremov: <https://orcid.org/0009-0006-6012-4760>
 А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
 Ф.Н. Усов / F.N. Usov: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>
 М.В. Мошурова / M.V. Moshurova: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>
 Д.Ш. Джабраилова / D.Sh. Dzhabrailova: <https://orcid.org/0000-0002-7283-2530>
 К.А. Найдина / K.A. Naydina: <https://orcid.org/0000-0001-8371-6909>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.03.2025. Принята к публикации: 31.03.2025. Опубликовано онлайн: 31.07.2025.

Article submitted: 10.03.2025. Accepted for publication: 31.03.2025. Published online: 31.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-75-83>

Современные представления о базовой терапии диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез

И.В. Высоцкая¹, Е.А. Ким^{1, 2}, М.А. Кушнир¹¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24**Контакты:** Елена Анатольевна Ким helene-kim@yandex.ru

Работа посвящена современным представлениям о базовой терапии дисгормональной дисплазии – самого частого диффузного заболевания молочных желез. В России одним из наиболее востребованных лекарственных препаратов для специфической коррекции симптомов масталгии–мастодинии при данном заболевании является Мастодинон. Активный компонент препарата – экстракт Витекса священного (*Vitex agnus-castus*) – содержит флавоноид кастигин, обуславливающий терапевтический потенциал этого растения. Авторами приведены последние данные мировой литературы, касающиеся клинических и биологических эффектов кастигина, а также его молекулярных эффектов на процессы эпигенетических перестроек при доброкачественной дисплазии молочных желез. Оценена потенциальная роль кастигина в профилактике онкологических заболеваний.

Ключевые слова: дисгормональная дисплазия, молочная железа, масталгия, мастодиния, эпигенетическая перестройка, молекулярный механизм, химиопрофилактика, кастигин, рак молочной железы

Для цитирования: Высоцкая И.В., Ким Е.А., Кушнир М.А. Современные представления о базовой терапии диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):75–83. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-75-83>

Modern concepts of basic therapy for diffuse dyshormonal dysplasia of the mammary glands

I.V. Vysotskaya¹, E.A. Kim^{1, 2}, M.A. Kushnir¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia**Contacts:** Elena Anatolyevna Kim helene-kim@yandex.ru

The presented work is devoted to modern concepts of basic therapy of dyshormonal dysplasia – the most common diffuse disease of the mammary glands. In Russia, one of the most popular medications for the specific correction of mastalgia–mastodynia associated with this disease is Mastodinon. The active component of the drug – the extract of *Vitex agnus-castus* (chaste tree, monk's pepper) contains the flavonoid casticin, which determines the therapeutic potential of this plant. The authors present the latest data from the world literature on the clinical and biological effects of casticin as well as its molecular effects on the processes of epigenetic rearrangements in benign breast dysplasia. Also the potential role of casticin in the prevention of cancer was assessed.

Keywords: benign breast dysplasia, mammary gland, mastalgia, mastodynia, epigenetic rearrangement, molecular mechanism, chemoprophylaxis, casticin, breast cancer

For citation: Vysotskaya I.V., Kim E.A., Kushnir M.A. Modern concepts of basic therapy for diffuse dyshormonal dysplasia of the mammary glands. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2): 75–83. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-75-83>

Диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез (ДДМЖ), или мастопатия, является наиболее частой причиной обращения женщин к профильным специалистам. По существующим данным, число пациенток с мастопатией, нуждающихся в динамическом наблюдении и лечении, более чем в 30 раз превышает число больных раком молочной железы (РМЖ), составляя значительную часть женского населения. При клиническом исследовании проявления мастопатии обнаруживаются у 20 % больных, тогда как при маммографическом и ультразвуковом – в 50 % случаев. Наиболее часто заболевание отмечается в возрастных группах до 40 лет (50–60 % случаев) и 41–50 лет (70–80 % случаев) [1–4].

Обычно о мастопатии говорят в контексте снижения качества жизни из-за симптомов масталгии—мастодинии, требующих медикаментозной коррекции. Вторая причина, по которой интерес к данному заболеванию не ослабевает, состоит в том, что ДДМЖ является фактором риска развития РМЖ.

Современные подходы к выбору терапевтических стратегий при мастопатии хорошо известны, хотя до сих пор не стандартизованы. Лечебный алгоритм учитывает клиническую симптоматику и степень ее выраженности, данные клинического осмотра в комплексе с результатами лучевой диагностики, а также

результаты лабораторных тестов. В итоге выбирается базовая терапия, включающая в основном негормональные средства, либо используются различные гормональные препараты.

Ведущая роль в базовой терапии ДДМЖ принадлежит так называемой фитотерапии. Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения, около 80 % людей во всем мире используют лекарственные растения в различных медицинских целях.

Препарат Мастодион компании «Бионорика СЕ» (Германия) давно с успехом применяется в базовой терапии ДДМЖ. В многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных авторов были зафиксированы основные эффекты препарата, оказывающие положительное влияние на симптомы масталгии—мастодинии: антиангинальный, антипролиферативный, антиоксидантный, нейропротекторный, ноотропный, антиэстрогеновый [5–13].

За последние 5 лет в мировой литературе было опубликовано несколько метаанализов, посвященных эффективности различных препаратов базовой терапии (в том числе на основе Витекса священного (*Vitex agnus-castus*)) в коррекции симптомов мастопатии. Приводим результаты некоторых из них.

В 2019 г. в метаанализе А. Niyazi и соавт. [14], включившем 19 исследований, была оценена клиническая

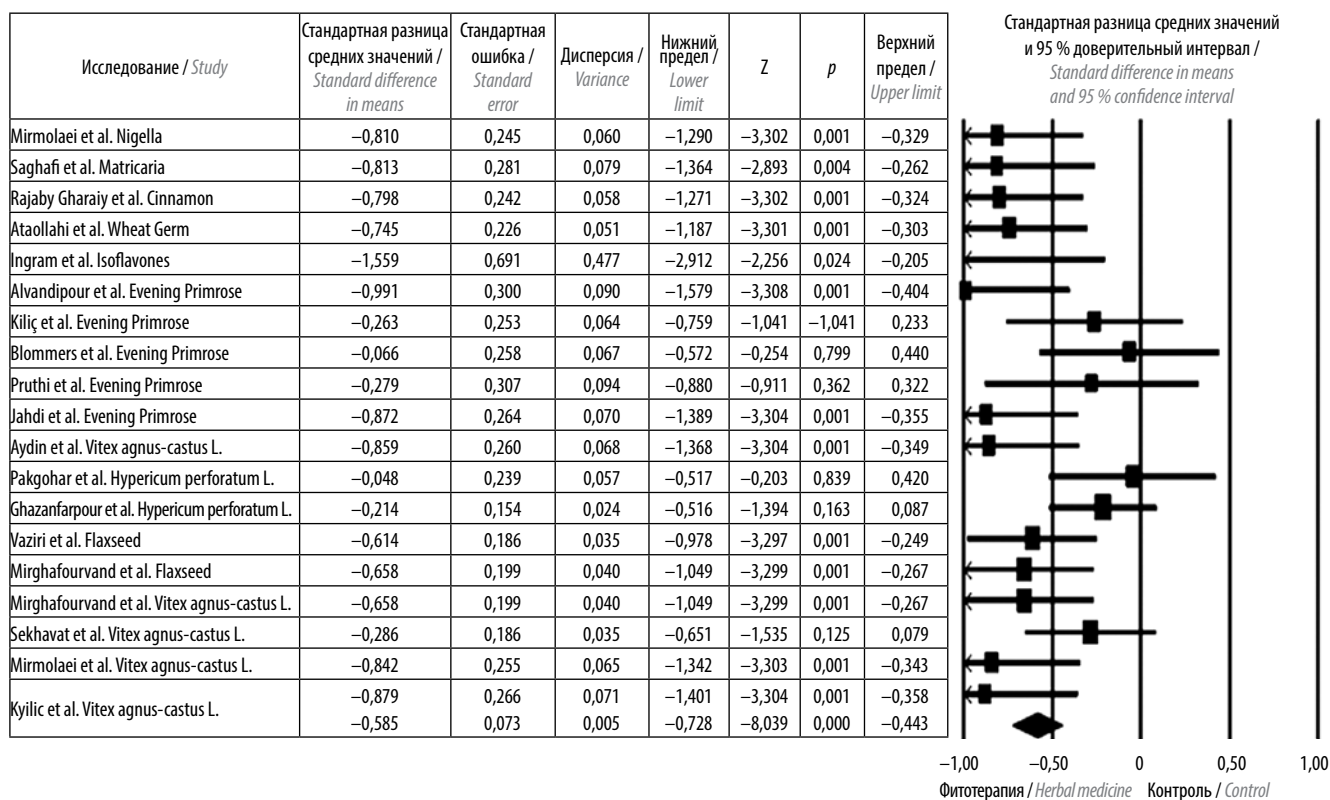


Рис. 1. Эффективность растительных препаратов в снижении симптомов масталгии в сравнении с контрольной группой

Fig. 1. Efficacy of herbal preparations in reducing the symptoms of mastalgia compared to the control group

Исследование / Study	Стандартная разница средних значений / Standard difference in means	Стандартная ошибка / Standard error	Дисперсия / Variance	Нижний предел / Lower limit	Z	p	Верхний предел / Upper limit
Mirghafourvand et al.	-0,658	0,199	0,040	-1,049	-3,299	0,001	-0,267
Sekhavat et al.	-0,286	0,186	0,035	-0,651	-1,535	0,125	0,079
Mirmolaei et al.	-0,842	0,255	0,065	-1,342	-3,303	0,001	-0,343
Kyilic et al.	-0,879	0,266	0,071	-1,401	-3,304	0,001	-0,358
Aydin et al.	-0,895	0,271	0,073	-1,426	-3,305	0,001	-0,364
	-0,642	0,101	0,010	-0,841	-6,327	0,000	-0,443

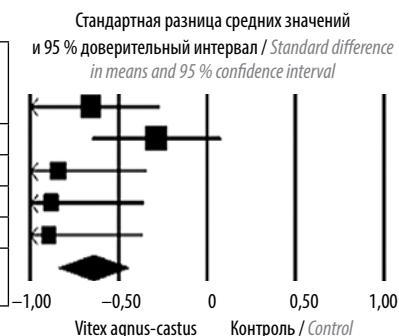


Рис. 2. Эффективность *Vitex agnus-castus*

Fig. 2. Efficiency of *Vitex agnus-castus*

значимость различных препаратов негормональной терапии в лечении в том числе мастодинии—масталгии (рис. 1).

Ретроспективный анализ представленных работ демонстрирует снижение выраженности болевых ощущений в группе фитотерапии по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При подгрупповом анализе в зависимости от использованного лекарственного средства получены следующие результаты (рис. 2).

Выраженность боли была ниже в группе витекса по сравнению с контрольной группой (стандартизованная разность средних (standardized mean difference, SMD) $-0,642$; 95 % доверительный интервал (ДИ) $-0,84...-0,44$; $p < 0,001$).

Общий вывод анализа: витекс (SMD $-0,642$; 95 % ДИ $-0,84...-0,44$; $p < 0,001$; $I^2 = 32$ %), льняное семя (SMD $-0,63$; 95 % ДИ $-0,901...-0,367$; $p = 0,871$; $I^2 = 0$ %) и энотеры (SMD $-0,485$; 95 % ДИ $-0,84...-0,12$; $p = 0,008$; неоднородность; $p = 0,06$; $I^2 = 56$ %) могут оказывать эффективное и полезное воздействие на симптомы циклической масталгии.

Еще один крупный метаанализ был опубликован годом позже. В него были включены 30 статей, посвященных циклической масталгии, в целях коррекции которой использовались не только фитопрепараты, но и другие терапевтические подходы. Для оценки качества применялся оксфордский контрольный список (рис. 3) [15].

Результатом проведенного анализа явились следующие выводы:

1. Средства на основе витекса, льняного семени и ромашки значительно превосходят плацебо в отношении облегчения симптомов масталгии и имеют минимальные побочные эффекты.
2. Средства на основе витекса значительно сокращают продолжительность масталгии по сравнению с витамином Е.
3. Продолжительность масталгии в группах, получавших льняное семя ($p = 0,001$) и витекс ($p = 0,001$), значительно ниже, чем в контрольной группе,

в течение 1-го и 2-го месяцев после начала приема. Статистически значимой разницы между 2 группами не отмечено ($p = 0,163$).

4. Масло примулы вечерней рекомендовано при легкой масталгии.
5. Не отмечено статистической разницы между группой, получавшей растительные препараты, и группой, получавшей другие лекарственные средства, с точки зрения купирования циклической масталгии (SMD $-0,27$; 95 % ДИ $-0,76...-0,23$; $p = 0,29$).

К схожим выводам пришли авторы вышедшего в 2022 г. аналогичного метаанализа, где при выборе объектов были использованы электронные ресурсы, такие как Кокрейновская библиотека, ISI Web of Science, Scopus и PubMed.

Ответы на вопрос об эффективности любого лекарственного средства, в том числе и фитопрепаратов, логичнее искать в тех механизмах, которые они демонстрируют на молекулярном уровне. Это нашло отражение в экспериментальных работах I декады нашего века, где были выявлены некоторые закономерности, с одной стороны, характерные для ДДМЖ, с другой — практически всегда отмечающиеся при переходе ДДМЖ к более выраженным изменениям. Они сводились к следующему: уровни рецепторов к эстрогенам и прогестерону выше при предопухолевой патологии, чем в норме, особенно при пролиферативных вариантах; активность ароматазы, стероидсульфатазы и 17β -гидро-стероиддегидрогеназы I при предопухолевой патологии выше, чем в норме. Активность эстрогенсульфотрансферазы при доброкачественных заболеваниях ниже, чем в норме. Выявленные закономерности не зависели от результатов гистологического исследования при доброкачественном процессе.

Помимо этого отмечалось накопление в клетках мутантного белка p53, образование которого связано с мутациями в гене *TP53* (во 2-м и 11-м экзонах). Такие мутации ассоциированы с 5–7-кратным повышением риска развития РМЖ в группе женщин с предопухолевой патологией. И, наконец, наблюдался дефект

Исследование или подгруппа / Study or subgroup	Фитотерапия / Herbal medicine			Другое лечение / Other treatment			Вес, % / Weight, %	Среднее значение разницы. Интерваль- ная переменная, рандом, 95 % ДИ / Mean difference. Interval variable, random, 95 % CI
	Mean / Среднее	Стандартное отклонение / Standard deviation	Всего / Total	Mean / Среднее	Стандартное отклонение / Standard deviation	Всего / Total		
8.2.1. Витекс священный / 8.2.1. Vitex agnus-cactus								
DINC 2013	3,159	2,221	51	3,585	2,249	53	9,0	-0,43 [-1,29; 0,43]
Mirghafourvand2015	3,9	2,8	53	3,5	2,5	53	8,2	0,40 [-0,61; 1,41]
Salehi2013	3,7	1,012	64	4,84	1,099	65	11,6	-1,14 [-1,50; -0,78]
Подытог (95 % ДИ) / Subtotal (95 % CI)			168			171	28,8	-0,48 [-1,39; 0,42]
Неоднородность / Heterogeneity: $\tau^2 = 0,49$; $\chi^2 = 9,19$; df = 2 (p = 0,01); I ² = 78 % Тест на суммарный эффект / Test for overall effect: Z = 1,05 (p = 0,29)								
8.2.2. Масло примулы вечерней / 8.2.2. Evening Primrose oil								
Alvandipour 2010	2,68	1,002	25	3,06	1,48	25	9,9	-0,38 [-1,08; 0,32]
Jaafarnejad2017	33,75	21.62	28	35,66	20,75	30	0,2	-1,91 [-12,83; 9,01]
Masoumi 2017	2,31	1,37	35	5,79	6	35	5,0	-3,48 [-5,20; 1,76]
Pruthi 2010	5,95	2,4	21	4,57	2,73	21	5,6	1,38 [-0,17; 2,93]
Salehi2013	4,51	0,884	64	4,84	1,099	65	11,7	-0,33 [-0,67; 0,01]
Подытог (95 % ДИ) / Subtotal (95 % CI)			173			176	32,4	-0,58 [-1,60; 0,44]
Неоднородность / Heterogeneity: $\tau^2 = 0,79$; $\chi^2 = 17,59$; df = 4 (p = 0,001); I ² = 77 % Тест на суммарный эффект / Test for overall effect: Z = 1,12 (p = 0,26)								
8.2.3. Ромашка / 8.2.3. Chamomile								
Sharif 2014	16,5	23,96	41	11,6	24,1	38	0,2	4,90 [-5,71; 15,51]
Подытог (95 % ДИ) / Subtotal (95 % CI)			41			38	0,2	4,90 [-5,71; 15,51]
Неоднородность: неприменимо. / Heterogeneity: not applicable. Тест на суммарный эффект / Test for overall effect: Z = 0,91 (p = 0,37)								
8.2.4. Nigella sativa seed / 8.2.4. Семена черного тмина								
Huseini2015	1,33	1,09	52	1,25	1,21	51	11,2	0,08 [-0,37; 0,53]
Подытог (95 % ДИ) / Subtotal (95 % CI)			52			51	11,2	0,08 [-0,37; 0,53]
Неоднородность: неприменимо. / Heterogeneity: not applicable. Тест на суммарный эффект / Test for overall effect: Z = 0,35 (p = 0,72)								
8.2.5. Льняное семя / 8.2.5. Flaxseed								
Jaafarnejad2017	32,14	16,24	28	35,66	20,75	30	0,3	-3,52 [-13,08; 6,04]
Mirghafourvand2015	3,5	2,5	53	3,9	2,8	5	8,2	-0,40 [-1,41; 0,61]
Vaziri2014	2,89	2,46	61	3,53	2,13	60	9,2	-0,64 [-1,46; 0,18]
Подытог (95 % ДИ) / Subtotal (95 % CI)			142			143	17,7	-0,56 [-1,19; 0,08]
Неоднородность / Heterogeneity: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,50$; df = 2 (p = 0,78); I ² = 0 % Тест на суммарный эффект / Test for overall effect: Z = 1,72 (p = 0,09)								
8.2.6. Зародыши пшеницы / 8.2.6. Wheat germ								
Vaziri2014	4,85	1,99	60	3,53	2,13	60	9,7	1,32 [0,58; 2,06]
Подытог (95 % ДИ) / Subtotal (95 % CI)			60			60	9,7	1,32 [0,58; 2,06]
Неоднородность: неприменимо. / Heterogeneity: not applicable. Тест на суммарный эффект / Test for overall effect: Z = 3,51 (p = 0,0005)								
Всего (95 % ДИ) / Total (95 % CI)								
—	—	—	636	—	—	639	100	-0,27 [-0,76; 0,23]
Неоднородность / Heterogeneity: $\tau^2 = 0,52$; $\chi^2 = 62,86$; df = 13 (p = 0,00001); I ² = 79 % Тест на суммарный эффект / Test for overall effect: Z = 1,06 (p = 0,29) Тест на различия подгрупп / Test for subgroup differences: $\chi^2 = 18,52$; df = 5 (p = 0,002); I ² = 73,0 %								

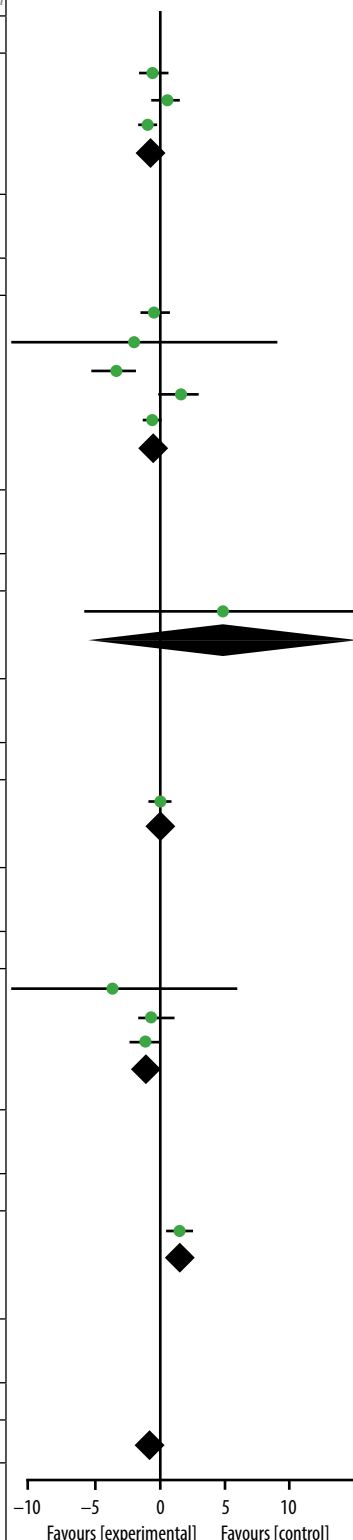


Рис. 3. Сравнительный анализ эффективности различных препаратов в лечении циклической масталгии. ДИ — доверительный интервал
Fig. 3. Comparative analysis of the effectiveness of various drugs in the treatment of cyclic mastalgia. CI — confidence interval

ферментов системы детоксикации CYP 1A1 и GSTP1, кодируемых одноименными генами, что влечет за собой сниженную инактивацию токсических метаболитов, итогом которой является оксидативный стресс [16, 17].

Еще более интересные данные были получены при изучении ранних эпигенетических перестроек, характеризующих предопухолевую патологию.

При ДДМЖ активированы гены стволовости (Wnt), а также факторы гипоксии и воспаления (NF-κB), что способствует активации эпителиально-мезенхимального перехода. При сравнительном анализе T. Fleischer и соавт. метилирования образцов тканей, полученных от здоровых женщин контрольной группы, тканей протоковой карциномы *in situ* и инвазивного РМЖ обнаружены радикальные изменения в профилях метилирования от прогрессирования одного клеточного заболевания к следующему. При этом большинство изменений метилирования, как увеличивающихся, так и уменьшающихся, произошли во время прогрессирования от здоровой ткани молочной железы к протоковой карциномы *in situ*. Изменение паттерна метилирования от протоковой карциномы *in situ* к инвазивному РМЖ оказалось довольно незначительным [18, 19].

В отличие от генетических дефектов, которые сложно устранить, на нарушенные эпигенетические пути можно эффективно воздействовать, поскольку это нарушение обратимо. Вопрос: как или с помощью чего?

Ответом на данный вопрос стало создание эпигенетических препаратов различного действия. Часть из них к настоящему времени одобрена для клинического использования. Но по мере накопления клинического опыта стало очевидно, что проблема далека от окончательного решения. Общая проблема заключалась в целевой неспецифичности с глобальным воздействием на эпигеном и реальной возможности вызвать общее гипометилирование с потенциально вредным воздействием. Вторая проблема — дозозависимые механизмы и возможная токсичность. К примеру, в низких дозах препараты могут ингибировать клоногенность линий опухолевых клеток посредством эпигенетического перепрограммирования, опосредованного деметилированием. Цитотоксичности удастся избежать. В более высоких дозах нежелательная прямая цитотоксичность вполне вероятна, что приводит к усилению побочных эффектов [20].

Поиск возможных альтернатив привел к тому, что многие исследователи обратились к возможностям фитотерапии. Как известно, многие фитохимические соединения положительно изменяют неблагоприятную эпигенетическую регуляцию, включая изменение метилирования ДНК и модификацию гистонов, модулируют экспрессию микроРНК, стимулируют экспрес-

сию фермента фазы II детоксикации, уравнивают реакцию воспаления, т. е. ремодулируют ключевые механизмы эпигенетических перестроек [21].

В разных исследованиях различные фитохимические соединения изучались с позиций возможных влияний на эпигенез. Не был обойден вниманием и витекс (один из основных компонентов препарата Мастодинон). И вот тогда в качестве ведущего «игрока» выступил кастицин — биологически активное вещество в составе витекса.

Средства на основе витекса издавна использовались во многих традиционных медицинах, таких как унани, аюрведа, сиддха, китайская и римская, в то время как недавние исследования подчеркнули его противоопухолевый потенциал [22–25]. Основные направления подобных исследований: 1) возможный механизм действия кастицина на клеточных линиях, в частности, участие в передаче апоптотических сигналов и митохондриальной физиологии; 2) изучение противоопухолевой и антипролиферативной активности кастицина не только отдельно, но и в сочетании с химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами, например цисплатином.

На основании фармакологических данных, касающихся активности кастицина *in vitro* и *in vivo*, было продемонстрировано, что он является биологически активным соединением, эффективным против некоторых типов злокачественных новообразований, таких как РМЖ, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желудка, глиомы, гепатоцеллюлярный рак, лейкоз, рак легких, меланома, рак носоглотки, рак слизистой оболочки полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы, которые характеризуются многоцелевыми клеточными механизмами на множественных молекулярных путях [26–29].

Следующим этапом оценки молекулярных влияний соединения было рассмотрение его с точки зрения эффекта на эпигенетические перестройки (рис. 4) [30–32].

Как оказалось, кастицин способен влиять на ключевые механизмы эпигенеза: модификацию гистонов, метилирование ДНК и регуляцию экспрессии генов через некодирующие РНК.

В клетках рака желудка MGC803 при воздействии кастицина резко снижались уровни мРНК и белка ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) [33, 34]. Описанный механизм был продемонстрирован также на стволовых клетках рака шейки матки человека (CCSLC): при подавлении кастицином DNMT1 отмечалось снижение уровней биомаркеров стволовости CD133, CD44, Nanog и Sox2, тогда как сверхэкспрессия DNMT1 показала противоположный эффект. Обработка кастицином снижала активность фермента DNMT1, уровни

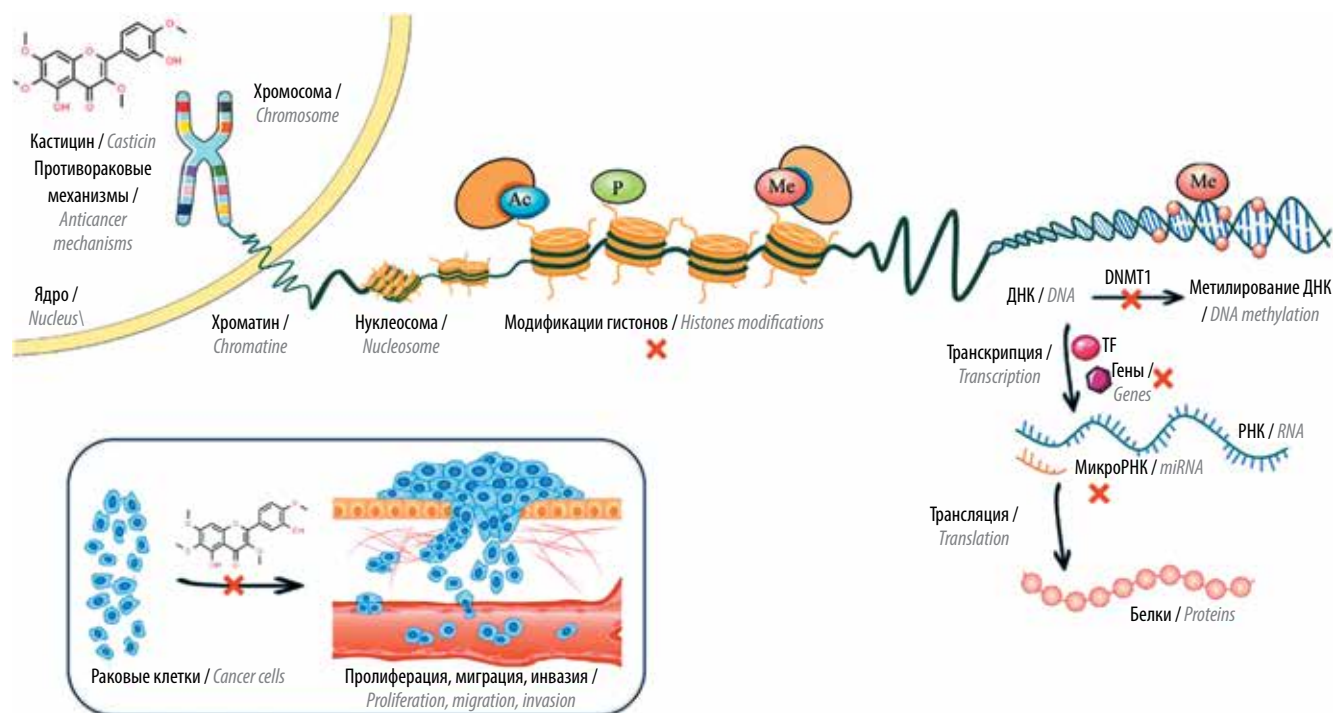


Рис. 4. Эпигенетические влияния кастицина [30–32]

Fig. 4. Epigenetic effects of casticin [30–32]

мРНК и стволовость в CCSLC. Таким образом, кастицин является перспективным кандидатом для воздействия не только на опухолевые клетки, но и на стволовые опухолевые клетки – субпопуляцию, характеризующуюся рецидивированием, метастазированием, гетерогенностью, множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к лучевой терапии [35, 36].

Другой механизм действия кастицина был продемонстрирован Е.М. Galan-Moya и соавт. в 2018 г. [37]. Авторы показали, что соединение действует как ингибитор топоизомеразы IIα в клетках немелкоклеточного рака легких человека. Ген *TOP2A*, кодирующий белки топоизомеразы IIα (Торо IIα), участвует в регуляции репликации ДНК, транскрипции генов и топологии ДНК в клетках. Кастицин индуцировал двухцепочечные разрывы в ДНК посредством снижения регуляции *TOP2A*, что было подтверждено в более позднем исследовании С. Fu и соавт. (2022) [38].

Еще одна клеточная линия позволила определить возможный механизм эпигенетических влияний кастицина. Клетки HeLa (рак шейки матки) подвергались обработке различными концентрациями кастицина (0, 10, 30, 100 нмоль) для оценки его влияния на стволовость и развитие опухоли. В результате исследования была обнаружена регуляция генов, связанных со стволовыми клетками, через miR-342-3p. Кастицин снизил *in vitro* стволовость, дозозависимо понизил экспрессию белков, ассоциированных со стволовостью, включая

CD133, CD49f, Nanog и Sox2. По мнению Х. Cao и соавт., кастицин ингибировал *in vivo* канцерогенез, значительно замедлив рост опухолей у мышей с ксено-трансплантатами клеток HeLa. Соединение способно подавлять самообновление стволовых клеток посредством подавления экспрессии FoxM1, опосредованно-го miR-342-3p, в клетках рака шейки матки [39].

В работе М. Xiang и соавт. [40], посвященной оценке потенциальных молекулярных воздействий кастицина при трижды негативном РМЖ, было показано, что кастицин имеет 37 генетических мишеней и связан с 67 сигнальными каскадами, включая сигнальный путь HIF-1, регуляцию клеточного цикла, аутофагию, экспрессию PD-L1 и путь контрольной точки PD-1 при раке, а также сигнальный путь тиреоидных гормонов.

В опубликованном несколько раньше обзоре [29] было продемонстрировано, что кастицин ингибирует инвазию, миграцию и пролиферацию и индуцирует апоптоз (кастицин-индуцированный, ROS-опосредованный и митохондриально-зависимый) и арест клеточного цикла (G0/G1, G2/M) через пути PI3K/Akt, NF-κB, STAT3 и FOXO3a/FoxM1 (рис. 5).

Это позволило авторам высказать предположение о его возможных химиопрофилактических свойствах при ряде онкологических заболеваний, в том числе при РМЖ.

Безусловно, представленные выше сведения внушают определенный оптимизм с точки зрения поиска

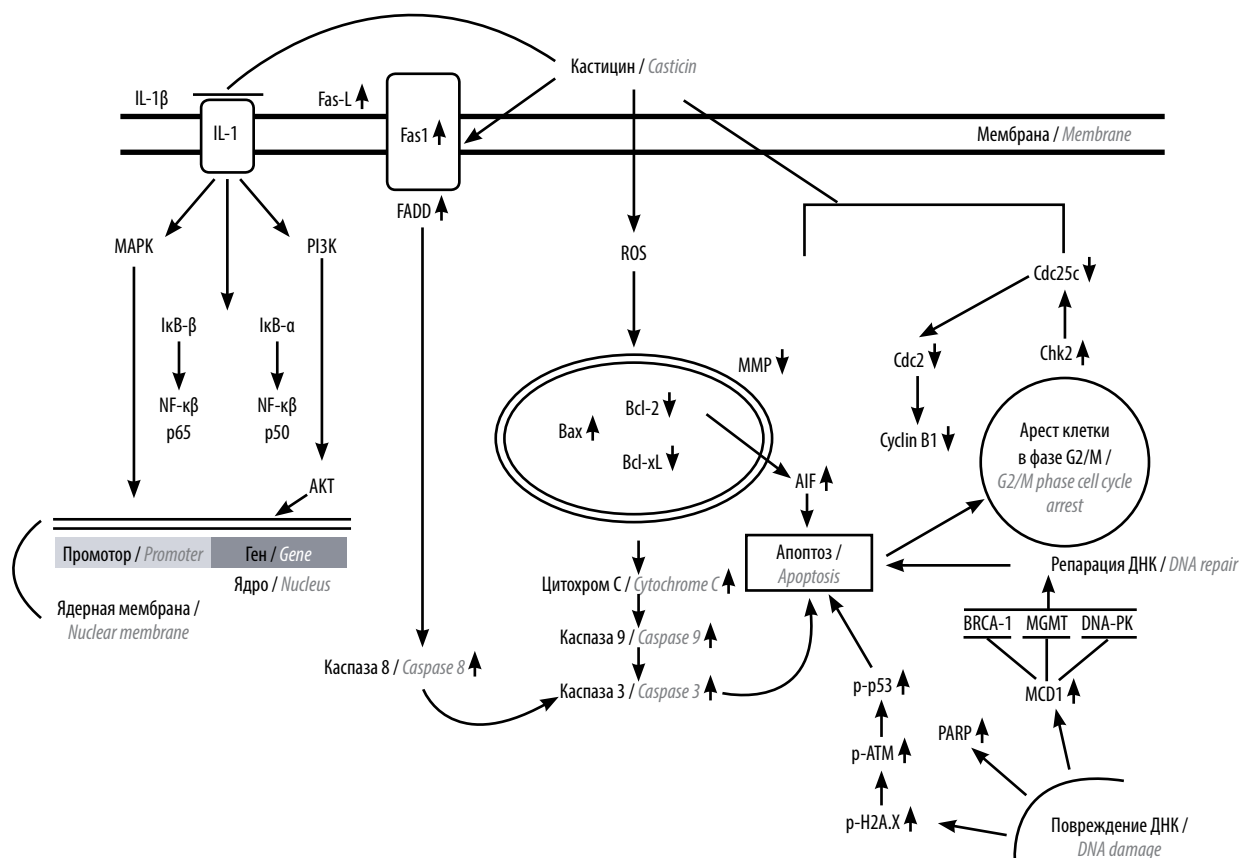


Рис. 5. Молекулярные влияния кастицина [29]

Fig. 5. Molecular effects of casticin [29]

новых терапевтических и, возможно, профилактических подходов. Однако необходимо отметить ряд обстоятельств, с которыми нельзя не считаться. Важное терапевтическое ограничение использования кастицина связано с недостаточными данными о его биодоступности в организме человека. Кроме того, не очень понятны взаимодействия кастицина с другими природными биоактивными соединениями, которые могут снизить или повысить его терапевтическую эффективность. И, безусловно, нельзя не учитывать отсутствие клинических и доклинических трансляционных исследований для точного определения эффективной терапевтической дозы кастицина.

Однако поскольку было показано, что препараты на основе витекса (Мастодинон) эффективны в коррекции симптомов мастопатии, что выразилось в достоверном ослаблении болевых ощущений в группе фитотерапии по сравнению с контрольной группой, а также обнаружено, что содержащийся в данных препаратах метоксилированный флавоноид кастицин является биологически активным соединением, эффективным против некоторых типов злокачественных новообразований, и способен влиять на ключевые механизмы эпигенеза, очевидна необходимость дальнейшего разностороннего изучения кастицина и подобных ему биологически активных веществ для более широкого их использования в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зубкин В.И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 209 с. Zubkin V.I. Pathogenesis, diagnostics, complex treatment and prevention of relapses of benign dysplasia of the mammary glands. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2004. 209 p. (In Russ.).
2. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии молочных желез — реалии и перспективы. Современная медицинская наука 2011;(1):5–19. Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M. Premenstrual syndrome and benign dysplasia of the mammary glands — realities and prospects. Sovremennaya meditsinskaya nauka = Modern Medical Science 2011;(1):5–19. (In Russ.).
3. Овсянникова Т.В. Доброкачественные гиперплазии молочных желез: антипролиферативная терапия. Русский медицинский журнал. Мать и дитя 2018;1(1):67–70. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70. Ovsyannikova T.V. Benign hyperplasia of the mammary glands: antiproliferative therapy. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child 2018;1(1):67–70. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-67-70
4. Бурдина Л.М. Доброкачественные гиперплазии молочных желез, особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиология — практика 2007;(3):44–8. Burdina L.M. Benign hyperplasia of mammary glands, development features, differential diagnostics. Radiologiya — praktika = Radiology — Practice 2007;(3):44–8. (In Russ.).
5. Zeigler R.G., Faupel-Badger J.M., Sue I.Y. et al. A new approach to measuring estrogen exposure and metabolism in epidemiologic studies. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;121(3–5):538–45. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.068
6. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. Biochem Pharmacol 2011;81(1):170–7.
7. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у больных дисгормональной дисплазией молочных желез препаратом «Мастодинон». Акушерство и гинекология 2012;8(1):1–4. Suturina L.V., Popova L.N. Dynamics of clinical symptoms and correction of antioxidant deficiency in patients with dysgормонаl dysplasia of the mammary glands using the drug “Mastodynon”. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2012;8(1):1–4. (In Russ.).
8. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Здоровье женщины 2013;6(113):104–9. Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M. Mammary glands and gynecological diseases: from common pathogenetic views to practical solutions. Zdorovye zhenshchiny = Women's Health 2013;6(113):104–9. (In Russ.).
9. Сотникова Л.С., Сотников А.А., Удут Е.В. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Гинекология. Эндокринология 2015;1(102):17–20. Sotnikova L.S., Sotnikov A.A., Udut E.V. Diagnostics of diffuse dysgормонаl dysplasia of the mammary glands. Ginekologiya. Endokrinologiya = Gynecology. Endocrinology 2015;1(102):17–20. (In Russ.).
10. Galati G., Teng S., Moridani M. et al. Cancer chemoprevention and apoptosis mechanisms induced by dietary polyphenolics. Drug Metabol Drug Interact 2000;17(1–4):311–49. DOI: 10.1515/dmdi.2000.17.1-4.311
11. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе *Vitex agnus-castus*. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(1):14–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on *Vitex agnus-castus*. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2017;13(1):14–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-14-19
12. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Масленникова М.Н. и др. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественной дисплазии молочных желез. Акушерство и гинекология 2013;(4). Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M., Maslennikova M.N. et al. Possibilities of therapy for the combination of uterine fibroids and benign breast dysplasia. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2013;(4). (In Russ.).
13. Mirmolaei S., Olfatbakhsh A., Fallahhosseini H. et al. The effect of *Vitagnus* on cyclic breast pain in women of reproductive age. Journal of Babol University of Medical Sciences 2016;18(9):7–13.
14. Niazi A., Baradaran Rahimi V., Hatami H. et al. Effective medicinal plants in the treatment of the cyclic mastalgia (breast pain): A review. J Pharmacopuncture 2019;22(3):131–9. DOI: 10.3831/KPI.2019.22.017
15. Osouli Tabrizi Sh., Meedy Sh., Ghassab-Abdollahia N. et al. The effect of the herbal medicine on severity of cyclic mastalgia: A systematic review and meta-analysis. J Complement Integr Med 2021;19(4):855–68. DOI: 10.1515/jcim-2020-0531
16. Sasaki K., Miki Y., Hirakawa H. et al. Immunolocalisation or estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: Comparison with normal breast and breast carcinoma. Cancer Sci 2010;101(10):2286–92. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01673.x
17. Коган И.Ю. Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии. Журнал акушерства и женских болезней 2010. Kogan I.Yu. Mastopathy: new approaches to diagnostics and pathogenetic therapy. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2010. (In Russ.).
18. Fleischer T., Frigessi A., Johnson K.C. et al. Genome-wide DNA methylation profiles in progression to *in situ* and invasive carcinoma of the breast with impact on gene transcription and prognosis. Genome Biol 2014;15(8):435.
19. Fleischer T., Klajic J., Aure M.R. et al. DNA methylation signature (SAM40) identifies subgroups of the luminal A breast cancer samples with distinct survival. Oncotarget 2017;8(1):1074–82.
20. Rothstein M.A., Cai Y., Marchant G. Ethical implications of epigenetics research. Nat Rev Genet 2009;10(4):224. DOI: 10.1038/nrg2562
21. Ma L., Zhang M., Zhao R. et al. Plant natural products: Promising resources for cancer chemoprevention. Molecules 2021;26(4):933. DOI: 10.3390/molecules260409
22. Rasul A., Zhao B.J., Liu J. et al. Molecular mechanisms of action of casticin: Updated information on its antitumor functions. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:9049–58. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.21.9049
23. Husna N., Van Ahmad V.A.N., Layli N. et al. Coastal medicinal plant *Vitex rotundifolia*: A mini-review of its bioactive compounds and pharmacological activity. Trad Med Res 2021;6:11. DOI: 10.53388/TMR20201128209
24. Kamal N., Mio Asni N.S., Rozlan I.N.A. Traditional medical uses, phytochemistry, biological properties and plant health applications

- Vitex* sp. Plants (Basel) 2022;11(15):1944.
DOI: 10.3390/plants11151944
25. Zhou Y., Tian L., Long L. et al. Casticin potentiates TRAIL-induced apoptosis of gastric cancer cells through endoplasmic reticulum stress. PLoS One 2013;8(3):e58855.
DOI: 10.1371/journal.pone.0058855
 26. Zhou Y., Peng Y., Mao Q.Q. et al. Casticin induces caspase-mediated apoptosis via activation of mitochondrial pathway and upregulation of DR5 in human lung cancer cells. Asian Pac J Trop Med 2013;6(5):372–8.
DOI: 10.1016/S1995-7645(13)60041-3
 27. Kikuchi H., Yuan B., Nishimura Y. et al. Cytotoxicity of *Vitex agnus-castus* fruit extract and its main component, casticin, correlates with differentiation status in leukemia. Int J Oncol 2013;43(6):1976–84. DOI: 10.3892/ijo.2013.2133
 28. Chan E.W.C., Wong S.K., Chan H.T. Casticin from *Vitex* species: A brief overview of its antitumor and anti-inflammatory properties. J Integr Med 2018;16(3):147–52. DOI: 10.1016/j.joim.2018.03.001
 29. Ramchandani S., Naz I., Lee J.H. et al. An overview of the potential antitumor effects of casticin. Molecules 2020;25(6):1287.
DOI: 10.3390/molecules25061287
 30. Li S., Wang L., Cao S. et al. Casticin inhibits hepatocellular carcinoma stem cells by disrupting reciprocal negative regulation between DNMT1 and miR-148a-3p. Toxicol Appl Pharmacol 2020;396:114998. DOI: 10.1016/j.taap.2020.114998
 31. Wang S., Umrath F., Cen W. et al. Pre-conditioning with IFN- and hypoxia enhances the angiogenic potential of iPSC-derived MSC secretome. Cells 2022;11:988.
DOI: 10.3390/cells11060988
 32. Da Silva Costa P.M., Leyenne Alves Sales S., Pascoalino Pinheiro D. et al. Epigenetic reprogramming in cancer: From diagnosis to treatment. Front Cellular Dev Biol 2023;11:116805.
DOI: 10.3389/fcell.2023.1116805
 33. Yang J., Song Y.C., Dang C.X. et al. Serum peptidoma profiling in patients with gastric cancer. Clean Exp Med 2012;12:79–87.
DOI: 10.1007/s10238-011-0149-2
 34. Forney C., Rossi M., Borromeo I. et al. Flavonoids: Myth or reality for cancer therapy? Molecules 2021;26(12):3583.
DOI: 10.3390/molecules26123583
 35. Chan E.W.C., Kuin Wong S., Tuck Chan H. Casticin from *Vitex* species: A short review on its anticancer and anti-inflammatory properties. J Integr Med 2018;16(3):147–52.
DOI: 10.1016/j.joim.2018.03.001
 36. Moloney J.N., Kotter T.G. ROS signaling in cancer biology. Semin Cell Dev Biol 2018;80:50–64.
 37. Galan-Moya E.M., Alcaraz-Sanabria A., Nieto-Jimenez C. et al. Pharmacological screening reveals synthetic lethality interactions with Chk1 inhibitors in basal-like breast and ovarian cancer. Cancer Res 2018;78(13 Suppl):1608.
DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-1608
 38. Fu C., Zhang K., Wang M., Qiu F. Casticin and chrysosplenol D from *Artemisia annua* L. induce apoptosis by inhibiting topoisomerase II α in human non-small-cell lung cancer cells. Phytomedicine 2022;100:154095. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154095
 39. Cao X., Hu X., Xu X. et al. Casticin suppresses the stem system associated with self-renewal through miR-342-3p-mediated suppression of FoxM1 in cervical cancer cells. Phytomedicine 2024;135:56036. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.156036
 40. Wu T., Xiang M., Li Y. et al. Exploration of the pharmacological mechanism of vitexicarpin against triple-negative breast cancer in network pharmacology. Front Biosci (Landmark Ed) 2023;28(12):341. DOI: 10.31083/j.fbl2812341

Вклад авторов

И.В. Высоцкая: сбор и анализ данных, написание статьи;
Е.А. Ким: анализ результатов, дизайн работы, редактирование статьи;
М.А. Кушнир: концепция, дизайн работы.

Authors' contributions

I.V. Vysotskaya: data collection and analysis, article writing;
E.A. Kim: analysis of results, design of the work, article editing;
M.A. Kushnir: concept, design of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>
Е.А. Ким / E.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4893-8770>
М.А. Кушнир / M.A. Kushnir: <https://orcid.org/0009-0008-1424-597X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.06.2025. Принята к публикации: 23.07.2025. Опубликовано онлайн: 31.07.2025.

Article submitted: 23.06.2025. Accepted for publication: 23.07.2025. Published online: 31.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-84-90>

Формирование мультидисциплинарной команды как залог успеха в сохранении фертильности у онкологических больных

А.Ю. Кишкина¹, Н.А. Шевченко^{2,3}, Е.С. Младова⁴, О.В. Поликарпова², И.М. Гращенко², В.В. Диденко¹, Ю.К. Бричкалевич⁴, А.А. Поварова⁴, Е.А. Барях², С.А. Парте¹, В.М. Грабовский²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117321 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ООО «Институт репродуктивной медицины REMEDI»; Россия, 123100 Москва, Шмитовский проезд, 3, стр. 1

Контакты: Анастасия Юрьевна Кишкина dr.kishkina@mail.ru

Введение. В мире интенсивно развивается направление медицины, изучающее возможность сохранения репродуктивной функции у онкологических больных. Многие страны занимаются изучением этого вопроса, создавая собственные базы данных и национальные руководства. В России, несмотря на интерес к данной проблеме и обсуждения на многих национальных конференциях, отсутствуют посвященные ей национальные программы, отечественные протоколы и клинические рекомендации, что создает препятствие для получения данного вида помощи онкологическим больным. В связи с этим становится актуальным создание междисциплинарной системы по вопросам сохранения репродуктивной функции у онкологических больных.

Цель исследования – формирование междисциплинарных связей между врачами: онкологами/гематологами, акушерами-гинекологами и репродуктологами с целью повышения эффективности оказываемой помощи по вопросам сохранения фертильности у онкологических больных.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие врачи-онкологи из Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, акушеры-гинекологи и гематологи из Городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, а также специалисты по репродуктивному здоровью из Института репродуктивной медицины REMEDI. На базе Городской клинической больницы им. С.С. Юдина проводился набор больных онкологического профиля, которым был выполнен стандартный объем обследования и в рамках онкологического консилиума предложено противоопухолевое лечение с учетом стадии заболевания и морфологического типа опухоли. На базе Городской клинической больницы № 52 осуществлялся прием акушера-гинеколога. На каждую пациентку заполнялась разработанная индивидуальная карта, которая включала данные анамнеза, осмотра и дополнительных методов обследования. На базе Института репродуктивной медицины REMEDI осуществлялся прием специалиста по репродуктивному здоровью. Информация, полученная в ходе консультаций, заносилась в разработанный регистр онкофертильности с последующей оценкой статуса пациентки.

Результаты. Была сформирована мультидисциплинарная команда по вопросам сохранения фертильности с четкой маршрутизацией онкологических больных при направлении к соответствующим специалистам. С 2023 г. проконсультированы 42 пациентки онкологического и гематологического профиля. Положено начало созданию единой базы данных по вопросам онкофертильности.

Выводы. Проведенное нами исследование подтверждает необходимость в создании мультидисциплинарной команды по решению вопросов о сохранении репродуктивной функции у онкологических больных, обеспечению адекватного информирования больных о рисках развития преждевременной яичниковой недостаточности в процессе лечения, о возможных вариантах сохранения фертильности, что повышает качество жизни и вероятность деторождения по завершении противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: фертильность, бесплодие, мультидисциплинарная команда

Для цитирования: Кишкина А.Ю., Шевченко Н.А., Младова Е.С. и др. Формирование мультидисциплинарной команды как залог успеха в сохранении фертильности у онкологических больных. Опухоли женской репродуктивной системы. 2025;21(2):84–90.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-84-90>

Formation of a multidisciplinary team as a guarantee of success in preserving fertility in cancer patients

A. Yu. Kishkina¹, N.A. Shevchenko^{2,3}, E.S. Mladova⁴, O.V. Polikarpova², I.M. Grashchenko², V.V. Didenko¹, Yu.K. Brichkalevich⁴, A.A. Povarova⁴, E.A. Baryakh², S.A. Parts¹, V.M. Grabovskiy²

¹S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; ⁴Kolomenskiy Proezd, Moscow 115446, Russia;

²Moscow Clinical Research Center Hospital 52 Moscow Healthcare Department; ³Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; ¹Ostrovityanova St., Moscow 117321, Russia;

⁴LLC "Institute of Reproductive Medicine REMEDI"; Build. 1, 3 Shmitovskiy Proezd, Moscow 123100, Russia

Contacts: Anastasiya Yuryevna Kishkina dr.kishkina@mail.ru

Background. The field of medicine that studies the possibility of preserving reproductive function in cancer patients is intensively developing in the world. Many countries are studying this issue by creating their own databases and national guidelines. In Russia, despite the interest in this problem and discussions at many national conferences, there are no national programs, protocols and clinical recommendations. It creates an obstacle to receiving this type of care for cancer patients. In this regard, the creation of an interdisciplinary system on the preservation of reproductive function in cancer patients becomes relevant.

Aim. Formation of interdisciplinary relations between oncologists/hematologists, obstetricians-gynecologists and fertility doctors in order to improve the effectiveness of the care provided on fertility preservation in cancer patients.

Materials and methods. The study involved oncologists from the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, obstetricians-gynecologists and hematologists from the City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department, as well as reproductive health specialists from the Institute of Reproductive Medicine REMEDI. Oncological patients were recruited on the basis of the S.S. Yudin City Clinical Hospital. A standard scope of examination was undertaken and they were offered antitumor treatment within the framework of the tumor board, taking into account the stage of the disease and the morphological type of the tumor. An obstetrician-gynecologist received patients on the basis of the City Clinical Hospital No. 52. An individual card specially designed for this study was filled in for each patient. The card included data on anamnesis, examination and additional examination methods. A reproductive health specialist received patients on the basis of the Institute of Reproductive Medicine REMEDI. The information obtained during the consultations was added into the specially designed cancer fertility register, with a subsequent assessment of each patient's status.

Results. A multidisciplinary team on fertility preservation was formed with a clear routing of cancer patients when referring to appropriate specialists. Since 2023, 42 oncological and hematological patients have been consulted. A unified database on oncofertility was set up.

Conclusion. Our study confirms the need to create a multidisciplinary team to address the issues of preserving reproductive function in cancer patients, providing adequate information to patients about the risks of developing premature ovarian failure during treatment, about possible options for preserving fertility, improving the quality of life and the likelihood of childbirth after the completion of antitumor treatment.

Keywords: fertility, infertility, multidisciplinary team

For citation: Kishkina A. Yu., Shevchenko N.A., Mladova E.S. et al. Formation of a multidisciplinary team as a guarantee of success in preserving fertility in cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):84–90. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-84-90>

Введение

Сохранение репродуктивной функции является одним из важных факторов оптимального качества жизни у больных, перенесших противоопухолевое лечение. Потребность в сохранении фертильности обусловлена, с одной стороны, снижением смертности благодаря повышению эффективности современной онкологической помощи, включая лучевую терапию и химиотерапию [1, 2], с другой — побочными эффектами, которыми обладают современные методы лечения, прежде всего — гонадотоксическим эффектом, приводящим в 70 % случаев к бесплодию [3]. Кроме того, растет число молодых пациентов, имеющих

в анамнезе диагноз рака [4]. Известно, что пациенты в возрасте от 15 до 44 лет имеют самые высокие показатели выживаемости: 5-летняя выживаемость варьирует от 60 до 82 % в зависимости от возраста, локализации опухоли и уровня дохода страны [5–7]. Все это обязывает врачей предпринимать шаги, направленные на повышение качества жизни больных и их полноценную медико-социальную реабилитацию, в том числе реализацию репродуктивной функции [4].

Мировое врачебное сообщество призывает врачей-онкологов как можно раньше — до начала противоопухолевого лечения — обсуждать со всеми больными репродуктивного возраста риск снижения репродуктивной

функции независимо от стадии и морфологического типа опухоли с целью обеспечения максимально широкого спектра вариантов сохранения фертильности. Все пациенты, потенциально заинтересованные в сохранении фертильности, должны быть направлены в соответствующие отделения либо к врачу-репродуктологу. В связи с тем, что невозможно точно спрогнозировать гонадотоксичный эффект современных противоопухолевых препаратов, каждого пациента следует рассматривать как потенциально подверженного риску развития преждевременной яичниковой недостаточности, связанной с лечением [8–10]. Таким образом, во всем мире активно развивается направление медицины, изучающее возможности сохранения репродуктивной функции у онкологических больных.

Кроме того, крупные развитые страны стали заниматься проблемой сохранения фертильности, создавая собственные базы данных и национальные рекомендации [11, 13].

В России, несмотря на то что вопросы онкофертильности обсуждаются на многих национальных конференциях, не существует единой национальной программы, отечественных протоколов и рекомендаций по сохранению репродуктивного материала у онкологических больных, что делает этот вид помощи практически недоступным для большинства нуждающихся, особенно проживающих в регионах страны. Существует настоятельная необходимость в создании междисциплинарной системы, занимающейся вопросами сохранения репродуктивного материала у онкологических больных молодого возраста [11].

Цель исследования — формирование междисциплинарных связей между врачами: онкологами/гематологами, акушерами-гинекологами и репродуктологами с целью повышения эффективности оказываемой помощи по вопросам сохранения фертильности у онкологических больных.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие врачи-онкологи из Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, акушеры-гинекологи и гематологи из Городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, а также специалисты по репродуктивному здоровью из Института репродуктивной медицины REMEDI.

На базе Городской клинической больницы им. С.С. Юдина осуществлялся набор больных онкологического профиля, которым был проведен стандартный объем обследования и в рамках онкологического консилиума предложено противоопухолевое лечение с учетом стадии заболевания и морфологического типа опухоли. Кроме того, с пациентами обсуждался риск снижения репродуктивной функции

и развития бесплодия в результате химио- или химиолучевой терапии. Пациентам репродуктивного возраста, заинтересованным в сохранении фертильности, была предложена консультация врача — акушера-гинеколога с целью дообследования и определения гормонального статуса и репродуктивного потенциала для решения вопроса о возможности сохранения фертильности. Критериями направления больных на консультацию акушера-гинеколога явились возраст больных 18–40 лет, хороший прогноз заболевания, статус ECOG 0–1, нереализованная репродуктивная функция, желание сохранить фертильность.

На базе Городской клинической больницы № 52 осуществлялся прием акушера-гинеколога. На каждую пациентку заполнялась разработанная индивидуальная карта, которая включала данные анамнеза, осмотра и дополнительных методов обследования. Комплексное лабораторное и инструментальное обследование включало общий анализ крови (гемоглобин (г/л), эритроциты ($10^{12}/л$), тромбоциты ($10^9/л$), лейкоциты ($10^9/л$), нейтрофилы (%), лимфоциты (%), лимфоциты ($10^9/л$)), биохимический анализ крови (С-реактивный белок (мг/л), общий белок (г/л), Na^+ (ммоль/л), K^+ (ммоль/л), аспартатаминотрансфераза (Ед/л), аланинаминотрансфераза (Ед/л), лактатдегидрогеназа (Ед/л)), коагулограмму (протромбиновое время (с), международное нормализованное отношение, D-димер (нг/мл), активированное частичное тромбопластиновое время (с), тромбиновое время (с), фибриноген (г/л)), определение группы крови, резус-фактора, фенотипирование, исследование крови на вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты С и В, общий анализ мочи. Исследовался гормональный профиль с определением маркеров овариального резерва: фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, соматотропина, антимюллерова гормона, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, 17-ОН-прогестерона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина свободного, тироксина свободного, антител к тиреоглобулину, антител к тиреоидной пероксидазе. Также проводились забор мазка на онкоцитологическое исследование и исследование степени чистоты влагалища, ультразвуковое исследование органов малого таза. Дополнительно выполнялись электрокардиография, исследование органов грудной клетки (рентген/флюорография), ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, а также консультация терапевта об отсутствии противопоказаний к оперативному вмешательству. Далее совместно с врачом-онкологом и врачом-репродуктологом проводился выбор метода сохранения фертильности: замораживание ооцитов/эмбрионов или криоконсервация овариальной ткани.

В случае выбора метода сохранения фертильности в виде криоконсервации овариальной ткани выполнялось

оперативное вмешательство лапароскопическим доступом по общепринятой методике с использованием стандартного эндоскопического оборудования фирмы Karl Storz (Германия). В начале операции проводилась макроскопическая визуальная оценка состояния органов брюшной полости и малого таза. Объем оперативного вмешательства зависит от характера дополнительно выявленной патологии. Яичниковую ткань забирали у женщин до проведения гонадотоксической терапии. Биоптат помещали в стерильную транспортную среду при температуре 37 °С и в течение 1 ч доставляли в эмбриологическую лабораторию клиники репродуктивной медицины для выделения незрелых ооцитов и криоконсервации ткани яичника. Следует отметить необходимость чрезвычайно бережного обращения с тканью яичника. Часть материала направляли на гистологическое и иммуногистохимическое исследование для исключения забора и криоконсервации опухолевых клеток, таким образом минимизируя риск рецидива заболевания после пересадки трансплантата.

На базе Института репродуктивной медицины REMEDI осуществлялся прием специалиста по репродуктивному здоровью. Предварительное обследование в рамках подготовки к овариальной стимуляции проводилось согласно приказу Минздрава России № 803н от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Контролируемая овариальная стимуляция (КОС) проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, старт стимуляции — в день обращения пациентки, независимо от дня цикла. В качестве гонадотропина для стимуляции роста фолликулов были выбраны препараты рекомбинантного фоллитропина альфа и рекомбинантного фоллитропина бета, ежедневная доза 150–225 МЕ в зависимости от индекса массы тела и овариального резерва пациентки, триггер финального созревания ооцитов — агонист гонадотропин-рилизинг-гормона. При наличии у пациентки диагноза рака молочной железы использовался летрозол 5 мг совместно с гонадотропинами. Трансвагинальная пункция фолликулов проводилась в условиях дневного стационара по общепринятой методике. Зрелые ооциты подвергались замораживанию методом витрификации, используемым рутинно в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В случае планируемой витрификации эмбрионов проводились оплодотворение ооцитов сперматозоидами супруга, культивирование эмбрионов до 5–6 сут развития и последующее замораживание.

При невозможности проведения КОС в связи с особенностью вида и течения онкологического заболевания, а также при желании пациентки проводилась криоконсервация овариальной ткани методом

медленного замораживания с использованием аппарата Cryologic. Для этого удаленный при лапароскопии яичник транспортировали в эмбриологическую лабораторию, далее проводили сепарацию коркового слоя, разделение его на фрагменты, обработку специальными средами и замораживание.

Для повышения эффективности данного вида сохранения фертильности предпринимались попытки выделения ооцит-кумулясных комплексов, ооциты *in vitro* (ovarian tissue oocyte *in vitro* maturation, ОТО-IVM) подвергались дозреванию, проводилась витрификация зрелых ооцитов или оплодотворение их сперматозоидами супруга с целью витрификации эмбрионов.

Информация, полученная в ходе консультаций, заносилась в разработанный нами регистр онкофертильности с последующей оценкой статуса пациентки.

Результаты

Была сформирована мультидисциплинарная команда по вопросам сохранения фертильности с четкой маршрутизацией онкологических больных при направлении к соответствующим специалистам. С 2023 г. нами проконсультированы 42 пациентки онкологического и гематологического профиля. Распределение по нозологическим формам представлено на рис. 1, 2.

На 1-м этапе пациентки получали консультацию врача-онколога с определением прогноза заболевания, оценкой рисков развития преждевременной недостаточности яичников вследствие химио- или химиолучевого лечения и потребности сохранения фертильности перед началом лечения (рис. 3).

Далее, при выявлении высокого риска развития преждевременной недостаточности яичников и заинтересованности в сохранении и реализации репродуктивной функции после завершения лечения, пациентки направлялись на 2-й этап плана ведения — консультацию акушера-гинеколога. На этом этапе пациентки проходили комплекс обследований с целью оценки

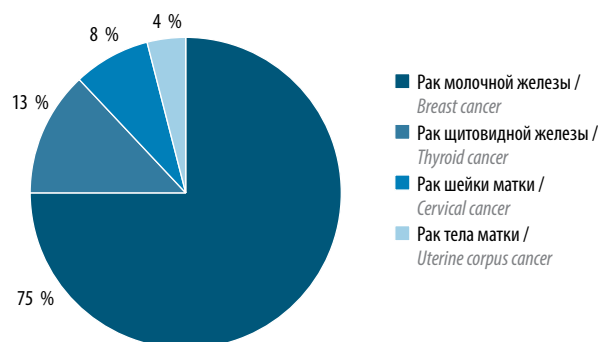


Рис. 1. Основные локализации опухолевого процесса по профилю «онкология»

Fig. 1. Main localizations of the tumor process in the "oncology" profile

гормонального статуса и репродуктивного потенциала. Со всеми пациентками обсуждалась необходимость проведения овариопротективной терапии. В нашем исследовании мы использовали комбинированный оральный контрацептив, содержащий дроспиренон 3 мг и эстерол 15 мг, а также аналог гонадотропин-рилизинг-гормона бусерелин 150 мкг. Выбор препарата зависел от рекомендаций врача-онколога и предпочтения женщины.

Затем пациентки направлялись на 3-й этап — консультацию специалиста по репродуктивному здоровью, где с ними обсуждались методы сохранения фертильности, наиболее подходящие в их случае. Следующим этапом являлся междисциплинарный консилиум,

на котором проводился анализ клинической ситуации с оценкой показаний или противопоказаний для возможности проведения КОС, пункции фолликулов и криоконсервации ооцитов как наиболее эффективного метода либо криоконсервации овариальной ткани (ОТО-IVM) при невозможности выполнения КОС. При получении информированного согласия с пациентками согласовывались повторные консультации с целью реализации программы ВРТ.

Вся информация, полученная в ходе консультаций: жалобы, анамнез, данные осмотра, результаты лабораторно-инструментальных данных, заключения и рекомендации специалистов, исходы манипуляций, заносилась в разработанный нами регистр онкофертильности (рис. 4). Приобретено свидетельство о государственной регистрации программы для электронной вычислительной машины от 15 марта 2024 г. В регистре на каждую пациентку заполнялась электронная анкета с возможностью оценки статуса пациентки в будущем. У специалистов была возможность видеть и анализировать консультации друг друга в регистре. Кроме того, в регистре сформирован консилиум, где специалисты выносили заключение о возможности или невозможности сохранения фертильности, и о том, какие методы ВРТ предпочтительней в конкретной клинической ситуации. Далее осуществлялось наблюдение за пациентками каждые 3 мес с контрольным осмотром и обследованиями согласно стандартам. Также полученная информация заносилась в регистр



Рис. 2. Основные типы опухоли по профилю «гематология»

Fig. 2. Main tumor types in the "hematology" profile

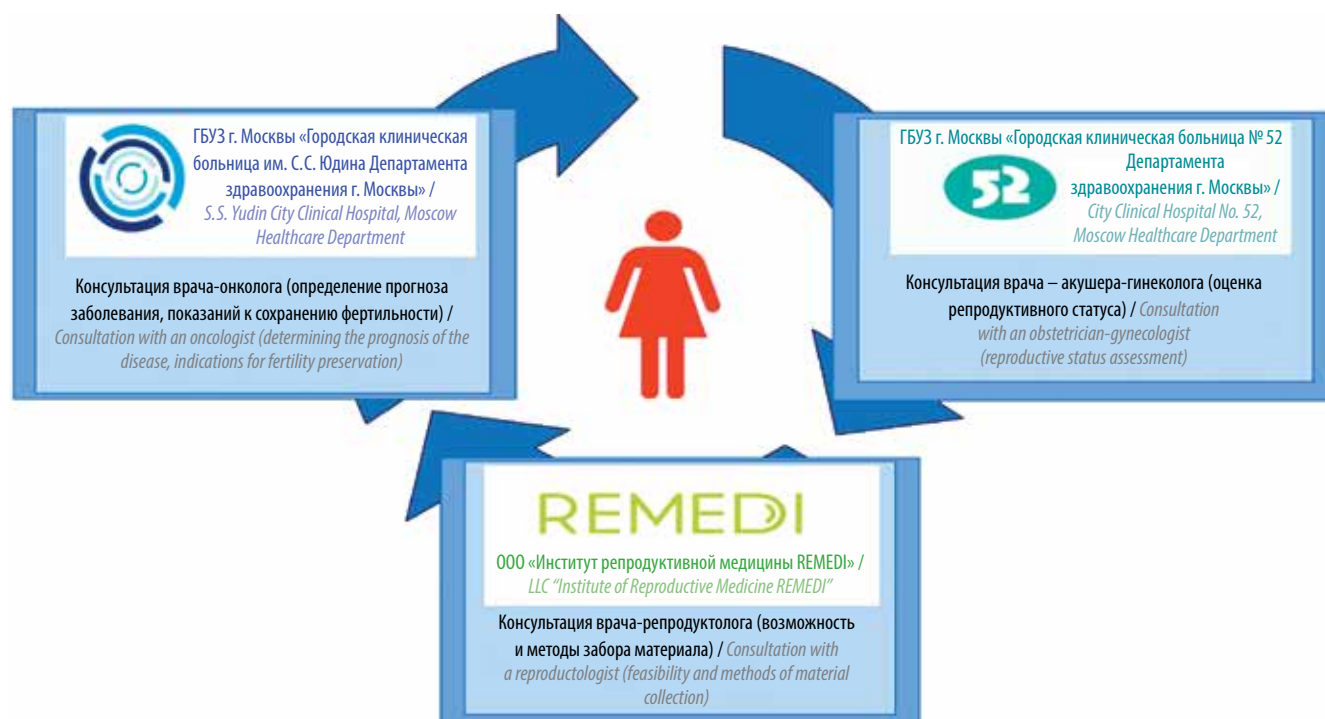


Рис. 3. Формирование междисциплинарных связей между врачами: онкологами/гематологами, акушерами-гинекологами и репродуктологами

Fig. 3. Formation of interdisciplinary connections between oncologists/hematologists, obstetricians-gynecologists, and reproductive specialists



Рис. 4. Регистр онкофертильности

Fig. 4. List of patient in the Oncofertility Register project

для оценки статуса пациентки по онкологическому заболеванию, исходам ВРТ, в том числе возможных осложнений, с целью формирования персонализированного алгоритма ведения данной категории больных.

Обсуждение

Согласно данным мирового врачебного сообщества, только с помощью консолидации усилий разных специалистов и широкомасштабного сбора фактического материала можно создать эффективную систему помощи онкологическим больным репродуктивного возраста [11]. В связи с этим нами была сформирована мультидисциплинарная команда с разработанным алгоритмом ведения данной категории больных. На каждом этапе специалисты владеют необходимым перечнем компетенций, охватывающим все аспекты сферы онкофертильности. В настоящее время врачи

должны обсуждать с молодыми онкологическими больными риск снижения фертильности в будущем, меры ограничения рождаемости во время лечения и наблюдения, варианты сохранения репродуктивной функции с минимальными рисками для здоровья, существующие способы поддержки для решения проблем фертильности в будущем [12]. Однако, несмотря на большую потребность в данном разделе медицины, отсутствуют достоверные статистические данные и клинические рекомендации [1]. Для обеспечения реализации современных вариантов сохранения фертильности в клинической практике важно координировать различные экспертные мнения и систематизировать информацию об исходах программ ВРТ, применяемых у онкологических больных [11]. В связи с этим стало актуальным создание единого реестра пациентов. Благодаря объединению усилий специалистов Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, Городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы и Института репродуктивной медицины REMEDI положено начало созданию единой базы данных по вопросам онкофертильности, что в будущем позволит разработать клинические рекомендации с персонализированным подходом к данной категории больных и даст клиницистам уверенность в безопасности применяемых программ ВРТ.

Выводы

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования решена одна из наиболее актуальных задач в сфере онкофертильности — разработана четкая маршрутизация больных к специалистам, занимающимся вопросами сохранения репродуктивной функции у онкологических больных, а также создан регистр онкофертильности, позволяющий систематизировать полученную информацию с целью разработки протоколов ведения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lambertin M., Mastro L.D., Pescio M.C. et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med 2016;14(1). DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
2. Bewtra C., Acharya N. Preservation of fertility in cancer patients: A narrative review. Cureus 2023;15(10):e47910. DOI: 10.7759/cureus.47910
3. McClam M., Xiao S. Preserving oocytes in oncofertility. Biol Reprod 2022;106(2):328–37. DOI: 10.1093/biolre/iaoc008.
4. Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы. Вопросы онкологии 2024;70(2):368–76. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376
5. Linkeviciute A., Boniolo G., Chiavari L. et al. Fertility preservation in cancer patients: The global framework. Cancer Treat Rev 2014;40(8):1019–27. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.06.001
6. Gatta G., Botta L., Rossi S. et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: Results of EUROCARE-5 – a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(1):35–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5
7. Лавринович О.Е., Каритский А.П., Котив Х.Б. Relevance and legal basis for preserving fertility of cancer patients: Institutional experience and literature review. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2024;70(2):368–76. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376

7. Armenian S.H., Landier W., Hudson M.M. et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Survivorship and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):1063–8. DOI: 10.1002/pbc.24422
8. Lamberton M., Peccatori F.A., Demeestere I. et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12):1664–78. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
9. Kutluk O., Brittany E., Partridge A.H. et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994–2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914
10. Laurie H., Berek J. S., Diaz I. et al. FIGO statement: Fertility preservation. *Int J Gynecol Obstet* 2023;163(3):790–4. DOI: 10.1002/ijgo.15187
11. Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Джанашивили Л.Г. и др. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2020;9(1):60–5. DOI: 10.17116/onkolog2020901160
- Nazarenko T.A., Ashrafyan L.A., Dzhanaashvili L.G. et al. Retention of reproductive material in cancer patients as a sociomedical and organizational problem. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* 2020;9(1):60–5. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2020901160
12. Чернусь Н.Ю., Бабаянц Е.В., Войццкий В.Е. и др. Правовые аспекты обеспечения фертильности в клинической онкогинекологии. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018;14(1):91–5. Chernus N.Yu., Babayants E.V., Voytsitskiy V.E. et al. The legal aspects of fertility in a practical gynecological oncology. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2018;14(1):91–5. (In Russ.).
13. Rashedi A.S., de Roo S.F., Ataman L.M. et al. Survey of fertility preservation options available to patients with cancer around the globe. *J Glob Oncol* 2018;2(6):331–4. DOI: 10.1200/JGO.2016.008144

Вклад авторов

А.Ю. Кишкина: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, разработка дизайна исследования, написание статьи;
Н.А. Шевченко, Е.С. Младова, О.В. Поликарпова, И.М. Гращенко, В.В. Диденко, Ю.К. Бричкалевич, А.А. Поварова, Е.А. Барях, С.А. Парте, В.М. Грабовский: сбор данных, разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Kishkina: review of publications on the topic of the article, data collection, development of study design, writing the article;
N.A. Shevchenko, E.S. Mladova, O.V. Polikarpova, I.M. Grashchenko, V.V. Didenko, Yu.K. Brichkalevich, A.A. Povarova, E.A. Baryakh, S.A. Parts, V.M. Grabovskiy: data collection, study design, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Кишкина / A.Yu. Kishkina: <https://orcid.org/0000-0003-2560-0996>
Н.А. Шевченко / N.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-1216-5721>
Е.С. Младова / E.S. Mladova: <https://orcid.org/0000-0002-6103-3100>
О.В. Поликарпова / O.V. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0001-9060-3005>
И.М. Гращенко / I.M. Grashchenko: <https://orcid.org/0009-0002-5595-148>
В.В. Диденко / V.V. Didenko: <https://orcid.org/0000-0001-9068-1273>
Ю.К. Бричкалевич / Yu.K. Brichkalevich: <https://orcid.org/0009-0009-9798-9743>
А.А. Поварова / A.A. Povarova: <https://orcid.org/0000-0002-2117-155X>
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
С.А. Парте / S.A. Parts: <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>
В.М. Грабовский / V.M. Grabovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-7512-2470>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении.

Funding. The study was performed with the support of the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 13.01.2025. **Принята к публикации:** 03.02.2025. **Опубликована онлайн:** 31.07.2025.

Article submitted: 13.01.2025. **Accepted for publication:** 03.02.2025. **Published online:** 31.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-91-99>

Эффективность иммуноцитохимического метода оценки коэкспрессии p16/Ki-67 в диагностике патологии шейки матки

Е.А. Артемьева¹, И.С. Южакова², М.И. Пахарукова^{2, 3}, Ю.В. Цуканова², Н.В. Топоркова², И.А. Трухина², Г.В. Лёшкина⁴, Е.Е. Лысак², Ю.Г. Лагерева²

¹Институт естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Куйбышева, 48;

²ГАОУ СО «Клинико-диагностический центр им. Я.Б. Бейкина»; Россия, 620144 Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78В;

³ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»; Россия, 620049 Екатеринбург, ул. Первомайская, 106;

⁴ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 3А

Контакты: Екатерина Алексеевна Артемьева artemjeva.cat@mail.ru

Введение. Интраэпителиальное поражение шейки матки вирусом папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, связанных с ВПЧ. В последние годы иммуноцитохимическое выявление коэкспрессии p16/Ki-67 рассматривается как дополнительный метод подтверждения предракового и ракового поражения шейки матки, обладающий высокими показателями чувствительности и специфичности.

Цель исследования – определить частоту выявления коэкспрессии p16/Ki-67 в зависимости от степени интраэпителиального поражения, генотипа ВПЧ, вирусной нагрузки, а также наличия коинфекции. Рассчитать показатели эффективности иммуноцитохимического метода и метода полимеразной цепной реакции выявления ДНК ВПЧ для диагностики выраженных интраэпителиальных поражений и карциномы шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2+).

Материалы и методы. В исследование включен материал 129 пациенток. В зависимости от степени поражения шейки матки сформированы группы: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (CIN 1), плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (CIN 2–3), карцинома. В группы сравнения включены пациентки без интраэпителиальных изменений и с отрицательными/положительными результатами на ДНК ВПЧ. Коэкспрессия p16/Ki-67 была оценена с помощью иммуноцитохимического анализа, ДНК ВПЧ определялась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Оценка результатов осуществлялась при сопоставлении с результатами гистологического исследования.

Результаты. Частота обнаружения положительной иммуноцитохимии p16/Ki-67 в зависимости от степени дисплазии и карциномы шейки матки: CIN 1 – 26,5 % ($n = 9$), CIN 2 – 59,3 % ($n = 16$), CIN 3 – 88,2 % ($n = 15$), плоскоклеточная карцинома – 88,9 % ($n = 8$). Коэкспрессия чаще обнаруживалась при наличии ВПЧ 16, 18 и 31-го генотипов. Медиана вирусной нагрузки была выше при наличии двойного окрашивания p16/Ki-67 и составила 6,21 lg, при отсутствии коэкспрессии – 5,02 lg. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте обнаружения совместной экспрессии p16/Ki-67 в зависимости от количества генотипов ВПЧ в материале. Показатели эффективности метода для диагностики CIN 2+ составили: чувствительность – 73,58 %, специфичность – 82,35 %.

Выводы. Положительная коэкспрессия p16/Ki-67 чаще выявляется при выраженных интраэпителиальных поражениях шейки матки и наличии ВПЧ 16, 18 и 31-го генотипов. Иммуноцитохимический метод оценки коэкспрессии p16/Ki-67 является более специфичным в диагностике предраковых и раковых заболеваний шейки матки по сравнению с обнаружением ДНК ВПЧ.

Ключевые слова: полимеразная цепная реакция, иммуноцитохимический анализ, коэкспрессия p16/Ki-67, вирус папилломы человека, плоскоклеточная карцинома шейки матки

Для цитирования: Артемьева Е.А., Южакова И.С., Пахарукова М.И. и др. Эффективность иммуноцитохимического метода оценки коэкспрессии p16/Ki-67 в диагностике патологии шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):91–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-91-99>

Efficiency of the immunocytochemical method for assessing p16/Ki-67 coexpression in the diagnosis of cervical pathology

E.A. Artemyeva¹, I.S. Yuzhakova², M.I. Pakharukova^{2,3}, Yu. V. Tsukanova², N.V. Toporkova², I.A. Trukhina², G.V. Lyoshkina⁴, E.E. Lysak², Yu.G. Lagereva²

¹Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin; 48 Kuybysheva St., Ekaterinburg 620026, Russia;

²Clinical and Diagnostic Center named after Ya. B. Beikin; 78B 8 Marta St., Ekaterinburg 620144, Russia;

³Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106 Pervomayskaya St., Ekaterinburg 620049, Russia;

⁴Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3A Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Ekaterina Alekseevna Artemyeva artemjeva.cat@mail.ru

Background. Cervical intraepithelial lesion with human papillomavirus (HPV) is one of the most common HPV-associated diseases. In recent years, immunocytochemical detection of p16/Ki-67 coexpression has been considered as an additional method for confirming precancerous and cancerous cervical lesions, with high sensitivity and specificity.

Aim. To determine the detection rate of p16/Ki-67 coexpression depending on the degree of intraepithelial lesion, human papillomavirus genotype, viral load, and the presence of coinfection. To calculate the performance indicators of the immunocytochemical method and the polymerase chain reaction method for detecting HPV DNA for the diagnosis of severe intraepithelial lesions and cervical carcinoma (cervical intraepithelial neoplasia, CIN 2+).

Materials and methods. The study included material from 129 patients. Depending on the degree of cervical lesion, the following groups were formed: low-grade squamous intraepithelial lesion (CIN 1), high-grade squamous intraepithelial lesion (2–3), carcinoma. The comparison groups included patients without intraepithelial changes and with negative/positive results for HPV DNA. Coexpression of p16/Ki-67 was assessed using immunocytochemistry, HPV DNA was determined by real-time polymerase chain reaction. The results were evaluated in comparison with histology.

Results. The frequency of detection of positive p16/Ki-67 immunocytochemistry depending on the degree of dysplasia and carcinoma of the cervix: CIN 1 – 26.5 % ($n = 9$), CIN 2 – 59.3 % ($n = 16$), CIN 3 – 88.2 % ($n = 15$), squamous cell carcinoma – 88.9 % ($n = 8$). Co-expression was more often detected in the presence of HPV infection of genotypes 16, 18 and 31. The median viral load was higher in the presence of double staining p16/Ki-67 and amounted to 6.21 lg, in the absence of coexpression – 5.02 lg. No statistically significant differences were found in the frequency of detection of co-expression of p16/Ki-67 depending on the number of HPV genotypes in the material. The efficiency indicators of the method for diagnosing CIN 2+ were: sensitivity 73.58 %, specificity 82.35 %.

Conclusion. A positive coexpression of p16/Ki-67 is more often detected in severe intraepithelial lesions of the cervix and the presence of HPV genotypes 16, 18 and 31. Immunocytochemical method of assessing p16/Ki-67 coexpression is more specific in the diagnosis of precancerous and cancerous diseases of the cervix compared to the detection of HPV DNA.

Keywords: polymerase chain reaction, immunocytochemical analysis, p16/Ki-67 coexpression, human papillomavirus, squamous cell carcinoma of the cervix

For citation: Artemyeva E.A., Yuzhakova I.S., Pakharukova M.I. et al. Efficiency of the immunocytochemical method for assessing p16/Ki-67 coexpression in the diagnosis of cervical pathology. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):91–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-91-99>

Введение

В 2020 г. команда Всемирной организации здравоохранения представила глобальную стратегию по ускорению ликвидации рака шейки матки, который является 4-м по распространенности видом карциномы у женщин [1]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) считается главным фактором канцерогенеза шейки матки. Однако в большинстве случаев инфекция является транзиторной, а вызываемые ею интраэпителиальные неоплазии шейки матки легкой степени (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) (CIN 1) и часть поражений тяжелой степени (CIN 2) не прогрессируют [2, 3].

В последнее десятилетие обсуждается комбинирование ВПЧ-тестирования с методом двойного иммуноокрашивания p16/Ki-67 как биомаркера нарушения клеточного цикла, вызванного онкопротеинами ВПЧ для выявления неоплазий тяжелой степени в программах скрининга и мониторинга рецидивов заболевания [4–6].

В нормальных клетках шейки матки коэкспрессия p16/Ki-67 является взаимоисключающей, поскольку p16 – это белок-супрессор, тормозящий размножение клеток, а Ki-67 – ядерный белок и маркер клеточной пролиферации. При персистирующей инфекции,

вызванной ВПЧ высокого онкогенного риска, онкобелок E7 нарушает экспрессию p16, что приводит к потере контроля над клеточным циклом, пролиферации и, соответственно, накоплению как p16, так и Ki-67 в клетках. Таким образом, одновременное обнаружение биомаркеров p16 и Ki-67 хотя бы в 1 эпителиальной клетке шейки матки служит показателем онкогенной трансформации, опосредованной ВПЧ, и предиктором риска развития рака шейки матки [7]. Согласно проведенным исследованиям, чувствительность теста обнаружения двойного окрашивания p16/Ki-67 для диагностики интраэпителиальных поражений высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) (CIN 2+) сопоставима с тестированием на ДНК ВПЧ (85–98 % против 75–100 %), однако специфичность несколько выше (51–82 % против 16–57 %) [8–11]. Стоит отметить, что чувствительность тестирования на ДНК ВПЧ повышается с увеличением количества выявляемых генотипов в панели.

Доминирующие генотипы ВПЧ, участвующие в развитии дисплазий и рака шейки матки, могут иметь разный онкогенный потенциал, а частота их распространенности может различаться в зависимости от популяции [11–13]. Вопрос взаимосвязи обнаружения коэкспрессии p16/Ki-67 в зависимости от генотипа ВПЧ остается малоизученным. В исследовании М.-Y. Jiang и соавт. было показано наличие двойного окрашивания p16/Ki-67 у 90,1–90,2 % пациенток с верифицированными поражениями CIN 2+, инфицированных 16/18 и 31/33/52/58 генотипами ВПЧ соответственно. У пациенток с CIN 2+ и выявленными генотипами 45/59/56/66 и 51/39/68/35 коэкспрессия p16/Ki-67 обнаружена в 85,5 и 82,8 % случаев соответственно [14].

Получены данные, что инфицирование 2 и более генотипами ВПЧ приводит к повышенной вирусной нагрузке, что чаще обуславливает прогрессирование заболевания. Риск развития HSIL и инвазивного рака значительно возрастал с увеличением количества типов ВПЧ [15, 16]. Однако неизученным остается вопрос зависимости коэкспрессии p16/Ki-67 от инфицирования несколькими генотипами вируса.

Цель исследования — определить частоту выявления коэкспрессии p16/Ki-67 в зависимости от степени интраэпителиального поражения, генотипа ВПЧ, вирусной нагрузки, а также наличия коинфекции. Рассчитать показатели эффективности метода полимеразной цепной реакции и иммуноцитохимического метода выявления ДНК ВПЧ для диагностики выраженных интраэпителиальных поражений и карциномы шейки матки (CIN 2+).

Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы результаты лабораторных исследований 129 пациенток,

обследованных в Клинико-диагностическом центре им. Я.Б. Бейкина в 2022–2023 гг. Медиана возраста пациенток составила 37 (28–47) лет. Критерии включения в исследование: интраэпителиальное поражение шейки матки, выявленное впервые и верифицированное гистологически; наличие результатов тестирования на ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска и цитологического исследования; наличие виал с клеточным биоматериалом. Критерии исключения: беременность; инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, и ее лечение в анамнезе; значительные расхождения результатов цитологического и гистологического методов.

В зависимости от степени поражения шейки матки были сформированы группы: 1) интраэпителиальное поражение низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) (CIN 1) – 34 пациентки; 2) HSIL и карцинома шейки матки (CIN 2+) – 53 пациентки: CIN 2 ($n = 27$), CIN 3 ($n = 17$), карцинома ($n = 9$). В группы сравнения включены пациентки без интраэпителиальных изменений эпителия (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) с отрицательными ($n = 21$) и положительными ($n = 21$) результатами исследований на ДНК ВПЧ. Цитологическое исследование проводилось по методике BD SurePath с окрашиванием препаратов по Папаниколау. Выполнялось параллельное тестирование методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (набор реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL») для выявления 14 генотипов ВПЧ. Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов использовался набор «АмплиСенс ВПЧ 6/11-FL». Вирусная нагрузка выражалась в lg (ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток). Для оценки коэкспрессии p16/Ki-67 иммуноцитохимическим методом использовался набор реагентов CINtec® Plus в соответствии с инструкцией производителя. Коэкспрессия p16/Ki-67 определялась с помощью антител против p16/Ki-67 и хромогенов Dab и Fast Red. Положительный контроль на p16 в нормальных клетках определялся как коричневое окрашивание цитоплазмы, на Ki-67 – как красное ядерное окрашивание. Коэкспрессия p16/Ki-67 в клетках характеризовалась одновременно окрашиванием цитоплазмы в коричневый цвет и окрашиванием ядра в цвет от темно-красного до красно-коричневого (рис. 1).

Результаты лабораторных исследований расценивались как истинно положительные, истинно отрицательные, ложноотрицательные и ложноположительные при сопоставлении с данными гистологического метода исследования. Расчет показателей эффективности иммуноцитохимического метода и полимеразной цепной реакции для диагностики HSIL и карциномы шейки матки (CIN 2+) был проведен с помощью Diagnostic Test Evaluation Calculator v.22.023 (MedCalc Software

Ltd., США) (доступен в Интернете по ссылке: https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.1.2 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни, сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности – с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ частоты выявления коэкспрессии p16/Ki-67 в зависимости от степени интраэпителиального поражения показал статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$). Коэкспрессия p16/Ki-67 в 73,6 % случаев выявлялась у пациенток с HSIL и карциномой шейки матки (CIN 2+) и у 26,5 % пациенток с LSIL ($p < 0,001$). Получены статистически значимые различия в частоте обнаружения двойного окрашивания p16/Ki-67 в зависимости от степени цервикальной неоплазии. В группах контроля коэкспрессия не была обнаружена (рис. 2).

Обнаружены статистически значимые отличия в частоте положительного двойного окрашивания p16/Ki-67

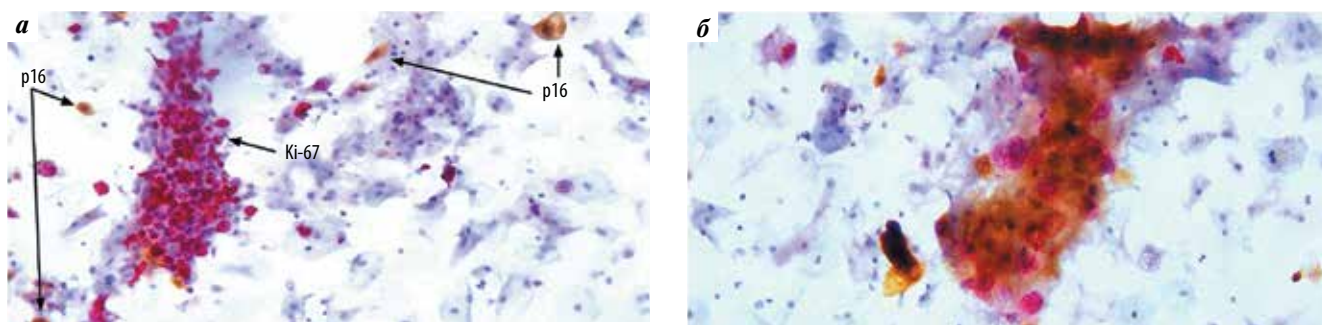


Рис. 1. Определение коэкспрессии p16/Ki-67: а – внутренний контроль, стрелками указаны клетки, отрицательные в отношении коэкспрессии p16/Ki-67; б – коэкспрессия онкомаркеров p16 и Ki-67. Иммуноцитохимическое окрашивание на онкобелки p16/Ki-67 набором реагентов CINtec® Plus, $\times 20$

Fig. 1. Determination of the coexpression of p16/Ki-67: а – internal control, cells negative for coexpression of p16/Ki-67 (arrows); б – coexpression of oncomarkers p16 and Ki-67. p16/Ki-67 dual immunocytochemical staining with a set of reagents CINtec® Plus, $\times 20$

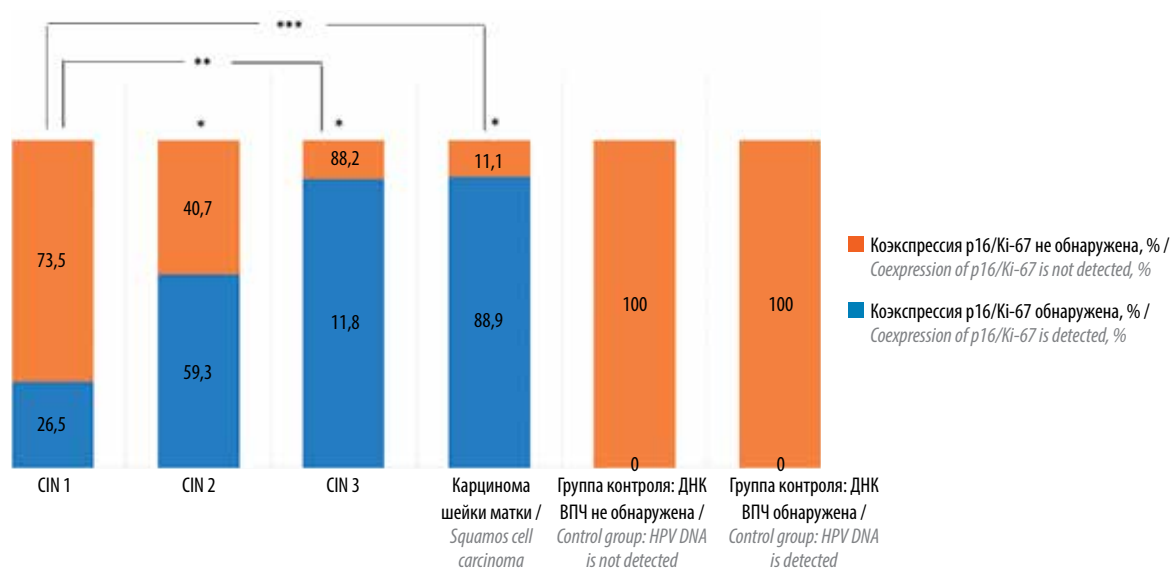


Рис. 2. Частота обнаружения коэкспрессии p16/Ki-67 в анализируемых группах. *Различия с группами контроля: * $p < 0,001$; ** $p < 0,001$; *** $p = 0,005$. ВПЧ – вирус папилломы человека

Fig. 2. Frequency of detection of p16/Ki-67 coexpression in the analyzed groups. *Differences with control groups: * $p < 0.001$; ** $p < 0.001$; *** $p = 0.005$. HPV – human papillomavirus

Таблица 1. Сравнительная характеристика частоты выявления генотипов вируса папилломы человека в зависимости от обнаружения коэкспрессии p16/Ki-67**Table 1.** Comparative characteristics of the frequency of detection of human papillomavirus genotypes depending on the detection of p16/Ki-67 coexpression

Генотип вируса папилломы человека Human papillomavirus genotype		Коэкспрессия p16/Ki-67 p16/Ki-67 coexpression		p
		не обнаружена, n (%) not detected, n (%)	обнаружена, n (%) detected, n (%)	
16	Не обнаружен Not detected	58 (70,7)	24 (29,3)	0,014
	Обнаружен Detected	23 (48,9)	24 (51,1)	
18	Не обнаружен Not detected	78 (65,5)	41 (34,5)	0,039
	Обнаружен Detected	3 (30,0)	7 (70,0)	
31	Не обнаружен Not detected	77 (65,8)	40 (34,2)	0,055
	Обнаружен Detected	4 (33,3)	8 (66,7)	
33	Не обнаружен Not detected	76 (64,4)	42 (35,6)	0,328
	Обнаружен Detected	5 (45,5)	6 (54,5)	
35	Не обнаружен Not detected	80 (64,0)	45 (36,0)	0,145
	Обнаружен Detected	1 (25,0)	3 (75,0)	
39	Не обнаружен Not detected	71 (61,2)	45 (38,8)	0,369
	Обнаружен Detected	10 (76,9)	3 (23,1)	
45	Не обнаружен Not detected	77 (63,1)	45 (36,9)	0,711
	Обнаружен Detected	4 (57,1)	3 (42,9)	
51	Не обнаружен Not detected	75 (62,0)	46 (38,0)	0,709
	Обнаружен Detected	6 (75,0)	2 (25,0)	
52	Не обнаружен Not detected	74 (62,2)	45 (37,8)	0,743
	Обнаружен Detected	7 (70,0)	3 (30,0)	
56	Не обнаружен Not detected	75 (63,6)	43 (36,4)	0,537
	Обнаружен Detected	6 (54,5)	5 (45,5)	

Окончание табл. 1
End of the table 1

Генотип вируса папилломы человека Human papillomavirus genotype		Коэкспрессия p16/Ki-67 p16/Ki-67 coexpression		p
		не обнаружена, n (%) not detected, n (%)	обнаружена, n (%) detected, n (%)	
58	Не обнаружен Not detected	75 (62,5)	45 (37,5)	1,000
	Обнаружен Detected	6 (66,7)	3 (33,3)	
59	Не обнаружен Not detected	78 (61,9)	48 (38,1)	0,294
	Обнаружен Detected	3 (100,0)	0 (0,0)	
66	Не обнаружен Not detected	80 (63,5)	46 (36,5)	0,555
	Обнаружен Detected	1 (33,3)	2 (66,7)	
68	Не обнаружен Not detected	78 (63,4)	45 (36,6)	0,670
	Обнаружен Detected	3 (50,0)	3 (50,0)	
6	Не обнаружен Not detected	80 (63,5)	46 (36,5)	0,555
	Обнаружен Detected	1 (33,3)	2 (66,7)	
11	Не обнаружен Not detected	78 (61,9)	48 (38,1)	0,294
	Обнаружен Detected	3 (100,0)	0 (0,0)	

Таблица 2. Оценка зависимости обнаружения коэкспрессии p16/Ki-67 при моно- и полиинфицировании вирусом папилломы человека
Table 2. Evaluation of the dependence of the detection of p16/Ki-67 expression in human papillomavirus mono- and polyinfection

Инфицирование вирусом папилломы человека Human papillomavirus infection	Коэкспрессия p16/Ki-67 p16/Ki-67 coexpression		p
	не обнаружена, n (%) not detected, n (%)	обнаружена, n (%) detected, n (%)	
Моноинфекция Monoinfection	36 (53,7)	31 (46,3)	0,837
Полиинфекция Polyinfection	19 (55,9)	15 (44,1)	

в зависимости от типа ВПЧ (табл. 1). Коэкспрессия p16/Ki-67 присутствовала в 70 и 66,7 % случаев при выявлении 18-го ($p = 0,039$) и 31-го генотипов ($p = 0,055$). В случаях инфицирования не 16-м генотипом ВПЧ отсутствие двойного окрашивания p16/Ki-67 обнаружено в 70,7 % случаев ($p = 0,014$). Шансы выявления коэкспрессии p16/Ki-67 при наличии 16-го генотипа выше в 2,522 раза по сравнению с образцами, где он не был выявлен (различия шансов статистически значимые, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,198–5,306). Шансы выявления двойного окрашивания p16/Ki-67 при наличии 18-го и 31-го генотипов выше в 4,439 и 3,850 раза соответственно (различия шансов статистически значимые, 95 % ДИ 1,090–18,080 и 1,093–13,567).

Не обнаружено статистически значимых отличий в частоте выявления коэкспрессии p16/Ki-67

в зависимости от моно- или коинфекции несколькими генотипами вируса (табл. 2).

Медиана вирусной нагрузки была выше при обнаружении двойного окрашивания p16/Ki-67 и составила 6,21 (5,62–6,88) lg по сравнению с медианой при отсутствии коэкспрессии – 5,02 (3,13–6,08) lg. Различия статистически значимы ($p < 0,001$).

В группе CIN 2+ истинно положительный результат иммуноцитохимического метода обнаружен в 39 случаях, в 14 случаях результат являлся ложноотрицательным. В группах контроля коэкспрессия p16/Ki-67 не была выявлена (42 случая истинно отрицательного результата). К ложноположительным результатам отнесены случаи определения коэкспрессии в группе LSIL ($n = 9$). Таким образом, показатели эффективности метода для диагностики CIN 2+ составили: чувствительность – 73,58 % (95 % ДИ 59,67–84,74), специфичность – 82,35 % (95 % ДИ 69,13–91,60), положительная прогностическая ценность результата – 81,25 % (95 % ДИ 70,10–88,90), отрицательная прогностическая ценность результата – 75,00 % (95 % ДИ 65,29–82,72).

В группе CIN 2+ истинно положительный результат выявления ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции обнаружен в 50 случаях, в 3 случаях результат являлся ложноотрицательным. В 21 случае результаты являлись истинно отрицательными и в 53 случаях – ложноположительными (группа контроля и CIN 1). Таким образом, показатели эффективности метода для диагностики CIN 2+ составили: чувствительность – 94,34 % (95 % ДИ 84,34–98,82), специфичность – 28,38 % (95 % ДИ 18,50–40,05), положительная прогностическая ценность результата – 48,54 % (95 % ДИ 44,62–52,49), отрицательная прогностическая ценность результата – 87,50 (95 % ДИ 68,76–95,70).

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», пациенткам с цитологическими заключениями ASC-US (атипичные клетки неясного значения) и LSIL с целью уточнения поражения назначается ВПЧ-тестирование [17]. Данная тактика может приводить к получению ложноположительных результатов в связи с высокой частотой распространенности ВПЧ-инфекции. Результаты исследований показывают, что иммуноцитохимический метод определения коэкспрессии p16/Ki-67 имеет высокие показатели чувствительности и специфичности и может быть использован как дополнительный метод подтверждения предракового и ракового поражения шейки матки с целью сокращения числа направлений на биопсию, а также для дифференциальной диагностики степени поражения [18, 19].

Согласно результатам нашего исследования, коэкспрессия p16/Ki-67 обнаружена в 26,5 % ($n = 9$) и 73,6 % ($n = 39$) случаев LSIL и HSIL+, верифицированных гистологически. Результаты других исследований показывают, что положительная коэкспрессия p16/Ki-67 прямо пропорционально коррелирует с цитологическими и гистологическими заключениями о наличии диспластических процессов в шейке матки и преимущественно связана с поражением высокой степени. В 3-летнем когортном исследовании L. L. Yu и соавт. коэкспрессия p16/Ki-67 для группы LSIL составила 56,5 %, для группы HSIL+ – 80 % [20]. Результаты работ других авторов показывают, что при LSIL и HSIL+ коэкспрессия p16/Ki-67 обнаруживается в 23,9–33,3 и 87,5–100 % соответственно, что согласуется с результатами нашего исследования [21, 22]. Вариабельность в частоте обнаружения двойного окрашивания p16/Ki-67 может быть связана с объемом выборки и возрастом обследуемых пациенток.

Частота обнаружения коэкспрессии p16/Ki-67 различалась в зависимости от степени поражения: при CIN 1 коэкспрессия p16/Ki-67 имела место в 26,5 % ($n = 9$) случаев, при CIN 2 – в 59,3 % ($n = 16$), при CIN 3 – в 88,2 % ($n = 15$), при плоскоклеточной карциноме – в 88,9 % ($n = 8$). В исследованиях других авторов коэкспрессия p16/Ki-67 в образцах CIN 2 составила от 70,8 до 100 %, в образцах CIN 3 – от 86,5 до 100 %, у пациенток с карциномой шейки матки – от 87,5 до 100 % [4, 21, 23–25]. Расхождения в результатах обнаружения положительного двойного окрашивания p16/Ki-67 у пациенток с CIN 2 могут быть связаны с потенциалом регресса данного поражения. Согласно проведенному рандомизированному исследованию, 44,1 % поражений CIN 2 регрессировали без лечения в течение 12 мес [26]. При отсутствии коэкспрессии p16/Ki-67 у пациенток с CIN 2 в возрасте до 25 лет может быть применимо динамическое наблюдение с использованием цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии 1 раз в 6 мес в течение 2 лет [17].

В нашей работе обнаружены статистически значимые отличия в частоте положительного двойного окрашивания p16/Ki-67 в зависимости от типа ВПЧ. Коэкспрессия чаще выявлялась при наличии ВПЧ 16, 18 и 31-го генотипов, что согласуется с результатами предыдущих исследований. Другие авторы также отмечают, что двойное окрашивание p16/Ki-67 чаще определяется у пациенток с ВПЧ высокого канцерогенного риска – ВПЧ 16-го и 18-го типа – по сравнению со случаями инфицирования другими генотипами ВПЧ [4, 27]. Это может быть связано с более высоким канцерогенным потенциалом онкопротеинов ВПЧ 16/18 [28]. При этом не выявлено разницы в обнаружении коэкспрессии p16/Ki-67 в зависимости от количества выявляемых генотипов вируса.

Медиана вирусной нагрузки была выше при обнаружении двойного окрашивания p16/Ki-67 (6,21 lg ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток) по сравнению с медианой при отсутствии коэкспрессии (5,02 lg ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток). Такая корреляция отмечалась и в исследовании Т.Н. Бебневой и Г.Б. Дикке, где более высокое значение вирусной нагрузки, равное 6,13 lg ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток, выявлялось при обнаружении онкомаркеров p16 и Ki-67 по сравнению с их отсутствием [29].

Согласно расчетам, в нашем исследовании чувствительность и специфичность иммуноцитохимической оценки коэкспрессии p16/Ki-67 в диагностике HSIL и карциномы шейки матки составили 73,58 и 82,35 % соответственно. В работах других авторов чувствительность метода составила от 74,9 до 92 %, специфичность — от 58 до 95,2 % [16, 18, 19]. Показатель чувствительности выявления ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции для диагностики поражений CIN 2+ был выше по сравнению с оценкой коэкспрессии p16/Ki-67 и составил 94,34 %, однако специфичность — значительно ниже (28,38 %). Низкие показатели специфичности метода обнаружения ДНК ВПЧ показаны и в других исследованиях и составили 32 и 35 % [18]. Стоит отметить, что вариабельность

показателей эффективности методов может быть обусловлена эпидемиологическими особенностями распространенности ВПЧ-инфекции, методиками проведения иммуноцитохимического исследования и ВПЧ-тестирования, а также исследуемого количества генотипов вируса.

Наше исследование имеет ограничения, поскольку является одноцентровым, а также ввиду его ретроспективного дизайна и небольшой выборки пациенток. Тем не менее длительное хранение клеточного материала в соответствии с рекомендациями, предоставленными производителями консервирующей среды для жидкостной цитологии, позволило сохранить его целостность и провести иммуноцитохимическое исследование без потери качества анализируемых образцов.

Выводы

Положительная коэкспрессия p16/Ki-67 чаще встречается при выраженных интраэпителиальных поражениях шейки матки и наличии ВПЧ 16, 18 и 31-го генотипов. Иммуноцитохимический метод оценки коэкспрессии p16/Ki-67 более специфичен в диагностике предраковых и раковых заболеваний шейки матки по сравнению с обнаружением ДНК ВПЧ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
2. Hashimoto K., Kumagai T., Nomura K. et al. Validation of an on-chip p16ink4a/Ki-67 dual immunostaining cervical cytology system using microfluidic device technology. *Sci Rep* 2023;13(1):17052. DOI: 10.1038/s41598-023-44273-6
3. Gameiro S.F., Mymryk J.S. Special issue "Human papillomavirus clinical research: From infection to cancer". *J Clin Med* 2022;11(14):4225. DOI: 10.3390/jcm11144225
4. Yu L., Fei L., Liu X. et al. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *J Cancer* 2019;10(12):2654–60. DOI: 10.7150/jca.32743
5. Zhang R., Ge X., You K. et al. p16/Ki-67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(11):2077–84. DOI: 10.1111/jog.13760
6. Sun H., Shen K., Cao D. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening. *Cancer Manag Res* 2019;11:1817–27. DOI: 10.2147/CMAR.S195349
7. Peeters E., Wentzensen N., Bergeron C. et al. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN 2+/CIN 3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol* 2019;127(3):169–80. DOI: 10.1002/cncy.22103
8. Qian Q.P., Zhang X., Ding B. et al. Performance of P16/Ki-67 dual staining in triaging hr-HPV-positive population during cervical cancer screening in the younger women. *Clin Chim Acta* 2018;483:281–5. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.023
9. Zhu Y., Ren C., Yang L. et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS. *BMC Cancer* 2019;19(1):271. DOI: 10.1186/s12885-019-5492-9
10. Wu Y., Zhao J., Hu J. et al. Significance of p16/Ki-67 double immunocytochemical staining in cervical cytology ASCUS, LSIL, and ASC-H. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2017;52(11):734–9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.11.004
11. Zhao S., Zhao X., Hu S. et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China. *Chin J Cancer Res* 2019;31(4):663–72. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.10
12. Sakamoto J., Kamiura S., Okayama K. et al. Single type infection of human papillomavirus as a cause for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. *Papillomavirus Res* 2018;6:46–51. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.001
13. Karuri A.R., Kashyap V.K., Yallapu M.M. et al. Disparity in rates of HPV infection and cervical cancer in underserved US populations. *Front Biosci (Schol Ed)* 2017;9(2):254–69. DOI: 10.2741/s486
14. Jiang M.Y., Wu Z., Li T. et al. Performance of HPV genotyping combined with p16/Ki-67 in detection of cervical precancer and cancer among HPV-positive Chinese women. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020;13(2):163–72. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0144
15. Xu H.H., Lin A., Chen Y.H. et al. Prevalence characteristics of cervical human papillomavirus (HPV) genotypes in the Taizhou area, China: A cross-sectional study of 37,967 women from the general population. *BMJ Open* 2017;7(6):e014135. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014135

16. Li Y., Wang H., Zhang Y. et al. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152(1):96–102. DOI: 10.1002/ijgo.13406
17. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации Минздрава России, 2024.
Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2024. (In Russ.).
18. Sun M., Shen Y., Ren M.-L. et al. Meta-analysis on the performance of p16/Ki-67 dual immunostaining in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasm. *J Cancer Res Ther* 2018;14(Suppl):S587–93. DOI: 10.4103/0973-1482.183216
19. Ebisch R.M., van der Horst J., Hermesen M. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women. *Mod Pathol* 2017;30(7):1021–31. DOI: 10.1038/modpathol.2017.16
20. Yu L.L., Guo H.Q., Lei X.Q. et al. p16/Ki-67 co-expression associates high risk human papillomavirus persistence and cervical histopathology: A 3-year cohort study in China. *Oncotarget* 2016;7(40):64810–9. DOI: 10.18632/oncotarget.11705
21. Gothwal M., Nalwa A., Singh P. et al. Role of cervical cancer biomarkers p16 and Ki-67 in abnormal cervical cytological smear. *J Obstet Gynaecol India* 2021;71(1):72–7. DOI: 10.1007/s13224-020-01380-y
22. Han Q., Guo H., Geng L. et al. p16/Ki-67 dual-stained cytology used for triage in cervical cancer opportunistic screening. *Chin J Cancer Res* 2020;32(2):208–17. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.08
23. Das D., Sengupta M., Basu K. et al. Role of p16/Ki-67 dual immunostaining in detection of cervical cancer precursors. *J Cytol* 2018;35(3):153–8. DOI: 10.4103/JOC.JOC_4_17
24. Zhang S.K., Jia M.M., Zhao D.M. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in the detection of cervical precancer and cancer in China. *Cancer Epidemiol* 2019;59:123–8. DOI: 10.1016/j.canep.2018.12.013
25. El-Zein M., Gotlieb W., Gilbert L. et al. Dual staining for p16/Ki-67 to detect high-grade cervical lesions: Results from the Screening Triage Ascertain Intraepithelial Neoplasia by Immunostain Testing study. *Int J Cancer* 2021;148(2):492–501. DOI: 10.1002/ijc.33250
26. Guedes A.C., Zeferino L.C., Syrjänen K.J. et al. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: Considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res* 2010;30(6):2319–23.
27. Prigenzi K.C.K., Heinke T., Salim R.C. et al. Dual p16 and Ki-67 expression in liquid-based cervical cytological samples compared to pap cytology findings, biopsies, and HPV testing in cervical cancer screening: A diagnostic accuracy study. *Acta Cytol* 2018;62(2):104–14. DOI: 10.1159/000487504
28. Bonde J.H., Sandri M.-T., Gary D.S. et al. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: A systematic review. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(1):1–13. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000494
29. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Прогностическое значение экспрессии белков Ki-67 и p16 у беременных женщин, инфицированных ВПЧ, в оценке течения интраэпителиальных поражений шейки матки. *Практическая медицина* 2020;18(6):24–9.
Bebneva T.N., Dikke G.B. Prognostic value of Ki-67 and p16 protein expression in pregnant women infected with HPV in assessing the course of intraepithelial lesions of the cervix. *Practicheskaya meditsina = Practical Medicine* 2020;18(6):24–9. (In Russ.).

Вклад авторов

Е.А. Артемьева, И.С. Южакова: сбор и анализ полученных данных, написание статьи;
 М.И. Пахарукова: концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных данных, написание статьи;
 Ю.В. Цуканова, Н.В. Топоркова, И.А. Трухина, Г.В. Лёшкина, Е.Е. Лысак: сбор и анализ полученных данных;
 Ю.Г. Лагерева: редактирование статьи.

Authors' contributions

E.A. Artemyeva, I.S. Yuzhakova: data collection and analysis, writing the article;
 M.I. Pakharukova: conception and design of the study, data collection and analysis, writing the article;
 Yu.V. Tsukanova, N.V. Toporkova, I.A. Trukhina, G.V. Lyoshkina, E.E. Lysak: data collection and analysis;
 Yu.G. Lagereva: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Артемьева / E.A. Artemyeva: <https://orcid.org/0009-0004-1917-7241>
 И.С. Южакова / I.S. Yuzhakova: <https://orcid.org/0000-0002-6184-1028>
 М.И. Пахарукова / M.I. Pakharukova: <https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>
 Ю.В. Цуканова / Yu.V. Tsukanova: <https://orcid.org/0009-0007-9438-7646>
 Ю.Г. Лагерева / Yu.G. Lagereva: <https://orcid.org/0000-0001-8211-0753>
 Г.В. Лёшкина / G.V. Lyoshkina: <https://orcid.org/0000-0002-7999-5148>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентки подписывали добровольное информированное согласие на обследование. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patients signed voluntary informed consent for the examination. The study was retrospective.

Статья поступила: 01.04.2025. Принята к публикации: 28.04.2025. Опубликовано онлайн: 31.07.2025.

Article submitted: 01.04.2025. Accepted for publication: 28.04.2025. Published online: 31.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-100-107>

Факторы, маркеры, методы диагностики и прогнозирования невынашивания беременности

П.А. Кошулько, А.М. Кирсанова-Мартынова, В.А. Бучнев, Е.В. Игнатова, С.С. Куприянов, Е.С. Мельников, П.А. Солодов, А.М. Дорогова, Г.Д. Багирова, А.В. Зубков, А.Д. Колыванова, Е.А. Зубарева, А.Д. Сенацкая

Владимирский филиал ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 600000 Владимир, Октябрьский проспект, 1

Контакты: Павел Александрович Кошулько nikolconnik@gmail.com

Цель исследования – проанализировать факторы риска невынашивания беременности у исследуемых пациенток, доказать значимость протеолитических ферментов лейкоцитов крови как маркеров невынашивания беременности, разработать метод диагностики и прогнозирования невынашивания беременности.

Материалы и методы. Исследование включало 152 испытуемых в возрасте от 18 до 40 лет: 35 условно здоровых беременных женщин и 117 пациенток с диагнозом угрожающего аборта при беременности на сроке 5–6 нед, с угрозой прерывания беременности, которые по результатам определения показателей активности, количества протеолитических ферментов лейкоцитов и/или исходам беременности были разделены на 3 группы: 35 пациенток с несостоявшимся выкидышем, 35 пациенток с полным самопроизвольным абортом и 35 пациенток с неполным самопроизвольным выкидышем.

Диагноз угрожающего аборта у испытуемых устанавливался на основании клинической картины (жалобы на тянущие боли внизу живота и/или кровянистые выделения из половых путей), а также данных ультразвукового исследования (наличие плодного яйца в полости матки); диагноз полного самопроизвольного аборта у пациенток основной группы – на основании отсутствия плодного яйца в полости матки по результатам ультразвукового исследования и/или обнаружения хориальной ткани при гистологическом анализе; диагноз неполного самопроизвольного аборта – на основании остатков хориальной ткани/плодного яйца в полости матки и хориальной ткани при гистологическом анализе; диагноз неразвивающейся беременности – на основании деформации плодного яйца и/или отсутствия сердцебиения у эмбриона в полости матки по результатам ультразвукового исследования. Для измерения уровня активности катепсинов использовались биохимические наборы, и полученные данные были оценены спектрофлуориметрическими методами.

Результаты. Новый метод ранней диагностики невынашивания беременности обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Выводы. Исследование подтвердило, что катепсины являются маркерами невынашивания беременности, и была разработана методика ранней диагностики и прогнозирования данной патологии беременности до ее клинических проявлений и исхода беременности.

Ключевые слова: катепсины D, B, G, протеазы, неполный самопроизвольный аборт, полный самопроизвольный аборт, невынашивание беременности, неполный выкидыш, полный выкидыш, матриксная металлопротеиназа 9, ретинол-связывающий белок 4

Для цитирования: Кошулько П.А., Кирсанова-Мартынова А.М., Бучнев В.А. и др. Факторы, маркеры, методы диагностики и прогнозирования невынашивания беременности. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):100–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-100-107>

Factors, markers, diagnostic methods, and prediction of pregnancy loss

P.A. Koshulko, A.M. Kirsanova-Martynova, V.A. Buchnev, E.V. Ignatova, S.S. Kupriyanov, E.S. Melnikov, P.A. Solodov, A.M. Dorogova, G.D. Bagirova, A.V. Zubkov, A.D. Kolyvanova, E.A. Zubareva, A.D. Senatskaya

Vladimir Branch of the Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Otktyabrskiy Prospekt, Vladimir 600000, Russia

Contacts: Pavel Aleksandrovich Koshulko nikolconnik@gmail.com

Aim. To evaluate the risk factors associated with pregnancy loss in the studied cohort; to establish the clinical relevance of leukocyte-derived proteolytic enzymes as biomarkers of pregnancy loss; to develop a diagnostic and prognostic approach for early detection of pregnancy loss.

Materials and methods. The study included 152 participants aged 18 to 40 years: 35 conditionally healthy pregnant women and 117 patients diagnosed with threatened miscarriage at 5–6 weeks of gestation. These patients, based on the activity levels and quantity of leukocyte-derived proteolytic enzymes and/or pregnancy outcomes, were divided into three groups: 35 patients with a missed miscarriage, 35 patients with a complete spontaneous abortion, and 35 patients with an incomplete spontaneous abortion.

The diagnosis of threatened miscarriage was established based on clinical presentation (complaints of lower abdominal cramping and/or vaginal bleeding), as well as ultrasound findings (presence of a gestational sac in the uterine cavity). The diagnosis of complete spontaneous abortion in the main group was based on the absence of a gestational sac in the uterine cavity as confirmed by ultrasound and/or the identification of chorionic tissue on histological examination. The diagnosis of incomplete spontaneous abortion was based on the presence of retained products of conception in the uterine cavity and confirmation of chorionic tissue in histological analysis. The diagnosis of a missed miscarriage was based on deformation of the gestational sac and/or absence of embryonic cardiac activity on ultrasound. To assess cathepsin activity, biochemical assay kits were used, and the resulting data were analyzed using spectrofluorimetric methods.

Results. The new method for early diagnosis of pregnancy loss possesses high sensitivity and specificity.

Conclusion. The study confirmed that cathepsins are markers of miscarriage, and a method for early diagnosis and prediction of this pregnancy pathology before its clinical manifestations and pregnancy outcome was developed.

Keywords: cathepsins D, B, G, proteases, incomplete spontaneous abortion, complete spontaneous abortion, pregnancy loss, incomplete miscarriage, complete miscarriage, matrix metalloproteinase 9, retinol binding protein 4

For citation: Koshulko P.A., Kirsanova-Martynova A.M., Buchnev V.A. et al. Factors, markers, diagnostic methods, and prediction of pregnancy loss. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):100–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-100-107>

Введение

Невынашивание беременности — это патологическое состояние, при котором происходит самопроизвольное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного возраста. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, невынашивание включает спонтанные выкидыши на сроке до 22 нед, внематочную и молярную беременность, а также преждевременные роды. Это одна из наиболее распространенных акушерских патологий, которая затрагивает до 15–20 % всех клинически подтвержденных беременностей. На ранних сроках (до 12 нед) частота самопроизвольных прерываний наиболее высока, и около 80 % всех случаев невынашивания происходят именно на этом этапе. Среди всех выкидышей до 12 нед около 60–70 % вызваны генетическими аномалиями плода. Частота поздних выкидышей (от 12 до 22 нед) составляет ~1–2 %. Преждевременные роды (после 22-й недели) наблюдаются у 5–7 % беременных женщин.

Классификация невынашивания беременности включает несколько клинических форм, среди которых выделяют полный и неполный самопроизвольный аборт, а также неразвивающаяся (замершая) беременность. Полный самопроизвольный аборт характеризуется полным изгнанием плодного яйца из полости матки, что сопровождается прекращением кровотечения и сокращением матки до нормальных размеров. Неполный аборт представляет собой состояние, при котором части плодного яйца или плаценты

остаются в матке, вызывая продолжающееся кровотечение и угрожающее развитие осложнений. Неразвивающаяся беременность — это форма невынашивания, при которой происходит гибель эмбриона или плода без изгнания плодного яйца, что может не сопровождаться выраженными клиническими симптомами, но требует подтверждения с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и соответствующего медицинского вмешательства [1].

Механизмы невынашивания беременности могут быть связаны с множеством факторов, среди которых выделяют генетические аномалии плода, гормональные нарушения, анатомические дефекты матки, инфекционные заболевания, аутоиммунные процессы, а также психосоциальный стресс и внешние факторы, такие как воздействие токсических веществ. Генетические факторы являются ведущей причиной ранних выкидышей, в то время как воспалительные и аутоиммунные механизмы чаще приводят к позднему прерыванию беременности.

Современные методы диагностики невынашивания беременности, включающие УЗИ и биохимические анализы крови (например, определение уровней хорионического гонадотропина человека и прогестерона), зачастую оказываются недостаточно информативными на доклинических стадиях. УЗИ становится диагностически значимым только после того, как возникают визуальные признаки патологии, что ограничивает его ценность на ранних сроках беременности. Биохимические

маркеры, такие как уровни гормонов, также имеют ограниченную прогностическую способность, поскольку изменения в их концентрациях нередко фиксируются уже после начала патологического процесса. Эти методы редко позволяют выявить угрозу прерывания беременности на ранних стадиях, что приводит к отсрочиванию начала своевременной профилактики и лечения.

Таким образом, диагностические подходы часто оказываются запоздалыми, обнаруживая патологию уже на этапе клинических проявлений, что затрудняет раннюю диагностику и профилактику. Это подчеркивает необходимость разработки методов ранней диагностики невынашивания беременности до развития клинических симптомов данной патологии.

Цель исследования — проанализировать факторы риска невынашивания беременности у исследуемых пациенток, доказать значимость протеолитических ферментов лейкоцитов крови как маркеров невынашивания беременности, разработать метод диагностики и прогнозирования невынашивания беременности.

Материалы и методы

Исследование включало 152 испытуемых в возрасте от 18 до 40 лет: 35 условно здоровых беременных женщин и 117 пациенток с диагнозом угрожающего аборта при беременности на сроке 5–6 нед, с угрозой прерывания беременности, которые по результатам определения показателей активности, количества протеолитических ферментов лейкоцитов и/или исходам беременности были разделены на 3 группы: 35 пациенток с несостоявшимся выкидышем, 35 пациенток с полным самопроизвольным абортом и 35 пациенток с неполным самопроизвольным выкидышем.

Критерии включения в исследование: желанная беременность, диагностированная у пациентки угроза прерывания беременности в I триместре, подписанное информированное добровольное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом [2].

Критерии исключения из исследования: нежеланная беременность, наличие острой респираторной вирусной инфекции, сахарного диабета, воспалительных заболеваний женских тазовых органов, невоспалительных заболеваний женских половых органов (эрозии, эктопии и эктропиона шейки матки, дисплазии шейки матки, лейкоплакии шейки матки, лейкоплакии влагалища, вульвы, атрофии или гипертрофии вульвы, кисты вульвы), бесплодия, обострение хронических заболеваний.

Диагноз угрожающего аборта у испытуемых устанавливался на основании клинической картины (жалобы на тянущие боли внизу живота и/или кровянистые выделения из половых путей), а также данных УЗИ (наличие плодного яйца в полости матки); диагноз полного самопроизвольного аборта у пациенток основной группы — на основании отсутствия плодного яйца

в полости матки по результатам УЗИ и/или обнаружения хориальной ткани при гистологическом анализе; диагноз неполного самопроизвольного аборта — на основании остатков хориальной ткани/плодного яйца в полости матки и хориальной ткани при гистологическом анализе; диагноз неразвивающейся беременности — на основании деформации плодного яйца и/или отсутствия сердцебиения у эмбриона в полости матки по результатам УЗИ.

Материал исследования — лейкоциты периферической крови. Их получали с помощью венопункции (утром натощак) и собирали в стерильные вакуумные пробирки. Цельную венозную кровь переносили на фиколл-урографин («БелкиАнтителаРФ», Россия) — 0,5 мл на 1 мл крови — и центрифугировали в течение 30 мин при 1800 g (ELMI, CM-6M, Латвия).

В результате центрифугирования кровь разделялась на 4 фракции: 1-я — осевшие на дно пробирки эритроциты и обломки клеток крови; 2-я — раствор фиколл-урографина; 3-я, расположенная над градиентом, — суспензия лимфоидных клеток; 4-я — плазма с тромбоцитами. Далее в стерильных условиях пипеткой с границы раздела плотности отбирали лейкоциты без деления на фракции. Полученные клетки ресуспендировали в 500 мкл фосфатно-солевого буфера с pH 7,2 («БелкиАнтителаРФ», Россия) и центрифугировали в течение 15 мин при 1800 g. Отмывку клеток проводили трижды. Для определения активности и количества протеаз использовали коммерческие наборы фирм Assay Genie (Ирландия) и Cloud-Clone Corporation (Китай), для определения количества белка в пробах — метод Бредфорда (Pierce Coomassie Plus (Bradford) Assay Kit, Thermo Fisher, США) [1].

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались программы: Microsoft Excel for MAC v.16.24, StatSoft Statistica v.13.0 (США).

Характер распределения данных устанавливали по критерию Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данных статистическую значимость различий оценивали с помощью теста ANOVA, попарные сравнения выполняли с помощью критерия Тьюки. При распределении данных, отличном от нормального, различия между группами оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса. При уровне значимости $<0,05$ проводили парное сравнение параметров с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения частотных показателей использовали критерий Фишера. Данные представлены в виде среднего арифметического (Mean) $\pm$ стандартное отклонение среднего (SD), минимального (Min) и максимального (Max) значения при нормальном распределении данных или медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, а также числа случаев (n) при распределении данных, отличном от нормального [3].

Прогностическую значимость изучаемых переменных оценивали с помощью пошагового логистического регрессионного анализа. На первом этапе построения моделей отсекались факторы, не являющиеся статистически значимыми и не имеющие диагностической ценности, на втором — выбирались статистически значимые факторы, частота которых у пациенток с патологиями беременности была выше, чем у женщин группы контроля. Определение статистической значимости факторов (переменных) на втором этапе проводили при помощи статистики Вальда (это коэффициент регрессии, разделенный на квадрат стандартной ошибки: β/SE^2); p — уровень значимости критерия Вальда: переменная значима, если этот уровень меньше заданной величины ($<0,05$) [4].

Статистическую значимость модели определяли с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic), вычисляли чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность модели. Данные ROC-анализа представлены в виде площади под кривой AUC (area under ROC curve). Уровень статистической значимости (p) принимался равным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациенток, участвовавших в исследовании, не было выявлено статистически значимых различий по возрасту и общим соматическим заболеваниям ($p > 0,05$). Несмотря на высокие уровни активности и большое количество протеолитических ферментов лейкоцитов крови у пациенток групп с патологиями, некоторые беременности удалось сохранить. Так, в группе пациенток с неполным самопроизвольным абортом удалось пролонгировать 4 беременности, в группе пациенток с полным самопроизвольным абортом — 3, а в группе пациенток с несостоявшимся выкидышем — 5 беременностей (табл. 1) [5].

По уровню активности и количеству протеолитических ферментов исследуемые группы расположились в следующем порядке: максимальные показатели отмечены в группе пациенток с полным выкидышем, затем в порядке убывания идут группа пациенток с неполным выкидышем, группа пациенток с несостоявшимся выкидышем и группа контроля (табл. 2, 3).

На основе полученных данных были созданы математические модели для оценки вероятности развития несостоявшегося выкидыша, полного и неполного абортов, основанные на клинических показателях пациенток и методе логистической регрессии. В процессе моделирования были вычислены β -коэффициенты регрессии и их статистическая значимость (p). На 1-м этапе из моделей исключали факторы с незначительным прогностическим влиянием. На 2-м этапе были выделены статистически значимые параметры, встречаемость которых была выше у пациенток с несостоявшимся выкидышем, полным и неполным абортами по сравнению с контрольной группой (табл. 3—5). На 3-м этапе была построена общая математическая модель для оценки вероятности развития невынашивания беременности (табл. 6).

Для оценки общей адекватности разработанной регрессионной модели был проведен дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты показали значение $p < 0,05$, что подтверждает приемлемость модели.

Расчет прогнозирования возникновения невынашивания беременности осуществлялся по формуле:

$$p = 1/(1 + e^{-y}), y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2,$$

где p — вероятность возникновения невынашивания беременности, $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ — коэффициенты регрессии, x_1, x_2 — значения предикторов в номинальной, порядковой или количественной шкале.

Таблица 1. Показатели активности и количества протеолитических ферментов лейкоцитов крови при физиологически протекающей беременности
Table 1. Indicators of activity and quantity of proteolytic enzymes in blood leukocytes during a physiologically normal pregnancy

Показатель Parameter	Минимальная активность/ количество Minimum activity/amount	Максимальная активность/ количество Maximum activity/quantity
Катепсин D, ед. фл./с × мг белка Cathepsin D, Ufl/s × mg protein	33 897,3	44 979
Катепсин В, ед. фл./с × мг белка Cathepsin B, Ufl/s × mg protein	13 987,3	24 899
Катепсин G, нмоль/с × мг белка Cathepsin G, nmol/s × mg protein	0,17	0,28
Матриксная металлопротеиназа 9, нг/с × мг белка Matrix metalloproteinase 9, ng/s × mg protein	2,69	7,00
Ретинол-связывающий белок 4, нг/с × мг белка Retinol binding protein 4, ng/s × mg protein	13,99	19,57

Таблица 2. Показатели активности и количества протеолитических ферментов лейкоцитов крови при патологии беременности
Table 2. Indicators of activity and quantity of proteolytic enzymes in blood leukocytes in pregnancy pathology

Показатель Parameter	Минимальная активность/количество Minimum activity/amount			Максимальная активность/количество Maximum activity/quantity		
	Неполный выкидыш Incomplete miscarriage	Полный выкидыш Complete miscarriage	Несостоявшийся выкидыш Missed miscarriage	Неполный выкидыш Incomplete miscarriage	Полный выкидыш Complete miscarriage	Несостоявшийся выкидыш Missed miscarriage
Катепсин D, ед. фл./с × мг белка Cathepsin D, Ufl/s × mg protein	84 397,6	110 863,7	60 121,3	95 394,0	120 564,0	70 334,0
Катепсин B, ед. фл./с × мг белка Cathepsin B, Ufl/s × mg protein	63 897,3	90 754,9	40 073,9	75 273,0	100 433,3	50 739,0
Катепсин G, нмоль/с × мг белка Cathepsin G, nmol/s × mg protein	0,59	0,79	0,39	0,68	0,89	0,48
Матриксная металлопротеиназа 9, нг/с × мг белка Matrix metalloproteinase 9, ng/s × mg protein	35,09	45,02	18,73	40,15	50,97	24,38
Ретинол-связывающий белок 4, нг/с × мг белка Retinol-binding protein 4, ng/s × mg protein	47,95	56,0	30,0	53,05	61,27	36,11

Таблица 3. Значения коэффициентов регрессии β и факторов риска неполного самопроизвольного аборта
Table 3. Values of the regression coefficient β values and risk factors for incomplete spontaneous abortion

Показатель Parameter	β	Стандартная ошибка Standard error	Вальд Wald	p
Катепсин D Cathepsin D	0,001	0,023	1,89	0,000
Катепсин G Cathepsin G	0,025	0,055	8,264	0,000
Количество родов Number of births	0,05	0,059	15,8	0,001
Константа Constant	−92,13	0,987	94,573	0,000

Таблица 4. Значения коэффициентов регрессии β и факторов риска полного самопроизвольного аборта
Table 4. Values of the regression coefficient β values and risk factors for complete spontaneous abortion

Показатель Parameter	β	Стандартная ошибка Standard error	Вальд Wald	p
Катепсин D Cathepsin D	0,001	0,012	6,944	0,000
Катепсин G Cathepsin G	0,051	0,033	46,831	0,000
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе Cervical insufficiency in anamnesis	0,09	0,039	59,171	0,009
Константа Constant	−122,937	0,753	216,816	0,000

Таблица 5. Значения коэффициентов регрессии β и факторов риска несостоявшегося выкидыша
Table 5. Values of the regression coefficient β values and risk factors for missed miscarriage

Показатель Parameter	β	Стандартная ошибка Standard error	Вальд Wald	p
Катепсин D Cathepsin D	0,001	0,009	12,345	0,000
Лейкоциты крови Blood leukocytes	0,043	0,048	18,663	0,005
Количество случаев коронавирусной инфекции Number of coronavirus infection cases	0,07	0,045	34,229	0,002
Константа Constant	69,185	0,623	178,253	0,000

Таблица 6. Значения коэффициентов регрессии β и факторов риска невынашивания беременности
Table 6. Values of the regression coefficients β and risk factors for pregnancy loss

Показатель Parameter	β	Стандартная ошибка Standard error	Вальд Wald	p
Катепсин D Cathepsin D	0,003	0,023	48,481	0,000
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе Cervical insufficiency in anamnesis	150,63	0,059	59,631	0,005
Константа Constant	−335,65	0,987	218,253	0,000

Финальный вариант формулы:

$$p = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)}).$$

Базовые параметры прогностической модели: коэффициент регрессии β – 128,65; $p < 0,05$; $\text{Exp } \beta$ – 0,001.

Эффективность прогностической модели оценивали с помощью построения ROC-кривой (рис. 1). AUC (площадь под кривой) является надежным показателем качества полученной модели (табл. 7). Исходя из полученных результатов, для переменной «катепсин D» были зафиксированы чувствительность и специфичность на уровне 86,2 и 66,7 % соответственно, для показателя «истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе» – 82,8 и 66,7 % соответственно (см. рис. 1) [6].

Значение cut-off = 0,5 указывает на положительную прогностическую значимость модели при превышении данного порогового значения. Определение уровня риска (высокий или низкий) позволяет применить индивидуализированный подход к каждой пациентке:

- при высоком риске (cut-off $> 0,05$) требуются экстренная госпитализация в гинекологическое отделение и немедленное начало профилактических и лечебных мероприятий даже при отсутствии клинических симптомов на момент поступления;
- при низком риске (cut-off $< 0,05$) следует начать профилактические мероприятия для поддержания беременности и повторно провести анализ активности катепсина D в лейкоцитах через 7 дней. Если уровень активности не повышается, дальнейшие тестирования и профилактика не требуются. Однако при росте активности катепсина D профилактику необходимо продолжить, а при переходе к высокому риску – госпитализировать пациентку и начать лечение даже при отсутствии симптомов. При наличии симптомов, указывающих на патологию беременности, но низком риске по анализу также рекомендуются госпитализация и начало терапии. Эффективность метода подтверждается клиническими примерами.

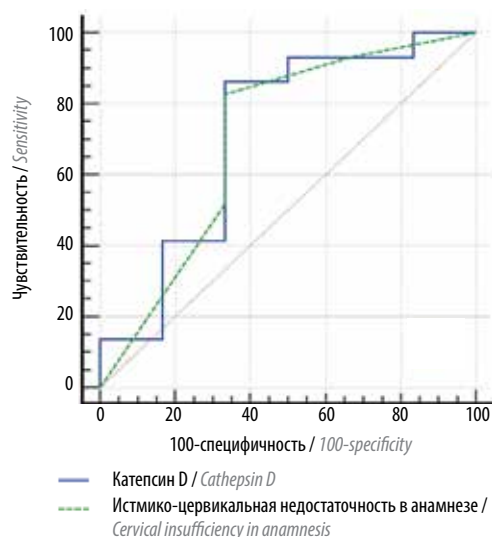


Рис. 1. ROC-кривая невынашивания беременности

Fig. 1. ROC curve of missed miscarriage

Клинический случай 1

Пациентка М., 27 лет, с истмико-цервикальной недостаточностью в анамнезе. На сроке 5–6 нед определили в лейкоцитах крови активность катепсина D – 89 753,5 ед. фл./с × мг белка, истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе – 0, провели расчет по формуле, получили результат: $p = 0,99$. Женщина была госпитализирована в стационар, наблюдалась и получала терапию в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи. Беременность завершилась несостоявшимся выкидышем.

Таблица 7. Площадь под ROC-кривой невынашивания беременности
Table 7. Area under the ROC curve for pregnancy loss

Тестовая переменная Test variable	Площадь Area
Катепсин D Cathepsin D	0,713
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе Cervical insufficiency in anamnesis	0,701

Клинический случай 2

Пациентка З., 32 лет. На сроке 5–6 нед определили в лейкоцитах крови активность катепсина D – 60 121,3 ед. фл./с × мг белка, истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе – 1, провели расчет по формуле, получили результат: $p = 0,01$. Беременность завершилась родами.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что катепсины являются маркерами исследуемой нами патологии, а уровень активности катепсинов может быть использован в качестве маркеров для прогнозирования и ранней диагностики невынашивания беременности. Это обусловлено высокой чувствительностью и специфичностью используемых нами методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кошулько П.А., Кошулько Д.А., Шевченко А.А. и др. Маркеры неполного выкидыша (неполного самопроизвольного абортa). Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2023;13(5):482–8. DOI: 10.34883/PI.2023.13.5.007
Koshulko P.A., Koshulko D.A., Shevchenko A.A. et al. Markers of incomplete miscarriage (incomplete spontaneous abortion). Reproductive Health. Eastern Europe 2023;13(5):482–8. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2023.13.5.007
- Кошулько П.А., Кошулько Д.А., Пырикова К.С. и др. Биохимические маркеры полного выкидыша (полного самопроизвольного абортa). Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2023;13(5):489–95. DOI: 10.34883/PI.2023.13.5.008
Koshulko P.A., Koshulko D.A., Pyrikova K.S. et al. Biochemical markers of complete miscarriage (complete spontaneous abortion). Reproductive Health. Eastern Europe 2023;13(5):489–95. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2023.13.5.008
- Тимошкова Ю.Л., Андрианов М.А., Макеев К.А. и др. Структура бесплодия у военнослужащих женского пола: описательное исследование. Морская медицина 2024;10(1):105–11. DOI: 10.22328/2413-5747-2024-10-1-105-111
Timoshkova Yu.L., Andrianov M.A., Makeev K.A. et al. Infertility structure in female military personnel: a descriptive study. Morskaya meditsina = Naval Medicine 2024;10(1):105–11. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2024-10-1-105-111
- Евдокимов В.И., Сивашенко П.П. Основные показатели состояния здоровья военнослужащих-женщин Военно-морского флота России в 2003–2016 годах. Морская медицина 2019;5(1):45–56. DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-1-45-56
Evdokimov V.I., Sivashchenko P.P. Key health indicators of female military personnel in the Russian Navy from 2003 to 2016. Morskaya meditsina = Naval Medicine 2019;5(1):45–56. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-1-45-56
- Шмидт А.А., Харкевич О.Н., Калужная Л.И. Современное состояние проблемы женской фертильности при онкологических заболеваниях и снижении овариального резерва. Морская медицина 2019;5(2):18–33. DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-2-18-33
Schmidt A.A., Kharkevich O.N., Kalyuzhnaya L.I. Current state of the problem of female fertility in oncological diseases and diminished ovarian reserve. Morskaya meditsina = Naval Medicine 2019;5(2):18–33. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-2-18-33
- Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem 1976;7(72):248–54. DOI: 10.1016/0003-2697(76)90527-3

Вклад авторов

П.А. Кошулько: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи;
А.М. Кирсанова-Мартынова: концепция и дизайн исследования;
В.А. Бучнев, Е.В. Игнатова, С.С. Куприянов, А.Д. Колыванова: сбор и обработка материала;
Е.С. Мельников, П.А. Солодов, А.М. Дорогова, Е.А. Зубарева, А.Д. Сенацкая: статистическая обработка данных;
Г.Д. Багирова: написание статьи;
А.В. Зубков: редактирование статьи.

Authors' contributions

P.A. Koshulko: concept and design of the study, writing and editing the article;
A.M. Kirsanova-Martynova: concept and design of the study;
V.A. Buchnev, E.V. Ignatova, S.S. Kupriyanov, A.D. Kolyvanova: collection and processing of material;
E.S. Melnikov, P.A. Solodov, A.M. Dorogova, E.A. Zubareva, A.D. Senatskaya: statistical data processing;
G.D. Bagirova: writing the article;
A.V. Zubkov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Кошулько / P.A. Koshulko: <https://orcid.org/0000-0003-2806-4017>
А.М. Кирсанова-Мартынова / A.M. Kirsanova-Martynova: <https://orcid.org/0009-0008-0847-3546>
В.А. Бучнев / V.A. Buchnev: <https://orcid.org/0009-0004-1029-6922>
Е.В. Игнатова / E.V. Ignatova: <https://orcid.org/0009-0009-8408-3328>
С.С. Куприянов / S.S. Kupriyanov: <https://orcid.org/0009-0004-0162-3530>
Е.С. Мельников / E.S. Melnikov: <https://orcid.org/0009-0007-2274-5598>
П.А. Солодов / P.A. Solodov: <https://orcid.org/0009-0009-2471-8707>
А.М. Дорогова / A.M. Dorogova: <https://orcid.org/0009-0003-2441-0987>
Г.Д. Багирова / G.D. Bagirova: <https://orcid.org/0009-0000-1607-2920>
А.В. Зубков / A.V. Zubkov: <https://orcid.org/0009-0007-5635-3453>
А.Д. Колыванова / A.D. Kolyvanova: <https://orcid.org/0009-0003-5604-3528>
Е.А. Зубарева / E.A. Zubareva: <https://orcid.org/0009-0000-8292-8299>
А.Д. Сенацкая / A.D. Senatskaya: <https://orcid.org/0009-0003-8155-5963>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Владимирского филиала ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Vladimir Branch of the Volga Region Research Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-108-114>

Результаты применения эпоэтина альфа в предоперационной терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы: анализ серии клинических случаев

А.Г. Кедрова, Т.А. Грея*ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28***Контакты:** Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Цель исследования – описать непосредственные и отдаленные результаты серии клинических случаев применения эпоэтина альфа в предоперационной терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, выполненной на базе одного клинического центра.

Материалы и методы. Представлен опыт терапии анемии (II–III степени тяжести) различного генеза эритропоэзстимулирующими препаратами в монотерапии или в комбинации с препаратами железа у 5 пациенток, обратившихся за медицинской помощью в Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России за период с августа 2024 г. по февраль 2025 г. по поводу злокачественных опухолей женской репродуктивной системы различных локализаций, которым было показано хирургическое лечение.

Результаты. Средний возраст пациенток на момент операции составлял $55,4 \pm 32,5$ года, средний индекс массы тела – $25,6 \pm 1,6$ кг/м², средний уровень гемоглобина крови на момент установления диагноза – $78,2 \pm 3$ г/л. Среднее время предоперационной лекарственной терапии составило $4,4 \pm 1,5$ нед, в течение которого 2 (40 %) пациентки получали монотерапию эпоэтином альфа (40 000 МЕ 1 раз в неделю подкожно), 3 (60 %) пациентки с показателями уровня сывороточного ферритина <100 нг/мл и насыщения железом сывороточного трансферрина <20 % – комбинированную терапию в сочетании с железом [III] гидроксид сахарозным комплексом (внутривенно струйно 200 мг 3 раза в неделю). Средний уровень гемоглобина на момент проведения операции составил $102,2 \pm 8,5$ г/л, среднее число послеоперационных койко-дней – $7,2 \pm 5,5$. Интра- и периоперационных осложнений не отмечалось. Средний период послеоперационного наблюдения составил 7 (3–9) мес, в течение которого не было выявлено рецидивов заболевания (0 %).

Выводы. Коррекция многофакторной анемии II–III степени тяжести в предоперационном периоде при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы с помощью эритропоэтинов в монотерапии или в комбинации с препаратами железа в разумные сроки обеспечивает достижение целевого уровня гемоглобина для проведения последующего хирургического лечения и приемлемое качество жизни пациенток, а также позволяет снизить риск развития периоперационных осложнений и избежать проведения необоснованных гемотрансфузий.

Ключевые слова: эпоэтин альфа, анемия, опухоль женской репродуктивной системы, предоперационная терапия

Для цитирования: Кедрова А.Г., Грея Т.А. Результаты применения эпоэтина альфа в предоперационной терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы: анализ серии клинических случаев. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):108–14.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-108-114>

Outcomes of the use of epoetin alfa in preoperative therapy of malignant tumors of the female reproductive system: analysis of a series of clinical cases

A.G. Kedrova, T.A. Greya*Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia*

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com

Aim. To describe the immediate and long-term results of a series of cases of the use of epoetin alfa in preoperative therapy of malignant tumors of the female reproductive system, performed at a single clinical center.

Materials and methods. The article presents the experience of treating anemia (2–3 degrees of severity) of various origins with erythropoiesis-stimulating drugs in monotherapy or in combination with iron preparations in 5 patients who sought medical care at the Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation for the period from August 2024 to February 2025 due to malignant tumors of the female reproductive system of various localizations, for whom surgical treatment was indicated.

Results. The mean age of patients at the time of surgery was 55.4 ± 32.5 years. The mean body mass index of patients was 25.6 ± 1.6 . The mean hemoglobin level in the blood at the time of diagnosis was 78.2 ± 3 g/L. The mean duration of preoperative drug therapy was 4.4 ± 1.5 weeks, during which 2 (40 %) patients received monotherapy with epoetin alfa (40,000 IU once a week subcutaneously), 3 (60 %) patients with serum ferritin <100 ng/ml and serum transferrin iron saturation <20 % – combination therapy in combination with iron [III] hydroxide sucrose complex (intravenous jet stream 200 mg 3 times a week). The mean hemoglobin level at the time of surgery was 102.2 ± 8.5 g/L. The average postoperative hospital stay was 7.2 ± 5.5 days. No intra- or perioperative complications were observed. The average postoperative follow-up period was 7 (3–9) months, during which no recurrence of the disease was detected (0 %).

Conclusion. The correction of multifactorial anemia of 2–3 degrees of severity in the preoperative period in malignant tumors of the female reproductive system using erythropoietins in monotherapy or in combination with iron preparations within a reasonable time ensures the achievement of the target hemoglobin level for subsequent surgical treatment, an acceptable quality of life for patients, and also allows to reduce the risk of perioperative complications and avoid unnecessary blood transfusions.

Keywords: epoetin alfa, anemia, tumor of the female reproductive system, preoperative therapy

For citation: Kedrova A.G., Greyan T.A. Outcomes of the use of epoetin alfa in preoperative therapy of malignant tumors of the female reproductive system: analysis of a series of clinical cases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):108–14. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-108-114>

Введение

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) крови ниже референсного значения нижней границы лабораторной нормы (чаще всего она составляет 120 г/л) либо более чем на 20 г/л от исходного значения [1]. При этом данное состояние может быть обусловлено как наличием самой опухоли (например, кровотечением вследствие ее распада или паранеоплазией), так и ятрогенными причинами (например, миелодиспластическим синдромом вследствие химио- или лучевой терапии) [2]. Выделяют 3 степени тяжести анемии: легкая анемия – снижение уровня Hb от 100 до 119 г/л; анемия средней степени – снижение уровня Hb от 80 до 99 г/л; тяжелая анемия – при уровне Hb ниже 80 г/л [1].

При злокачественных новообразованиях анемия может служить фактором неблагоприятного прогноза. В исследованиях было продемонстрировано, что спустя 3 года после первичного установления онкологического диагноза смертность среди пациентов с анемией была в 2 раза выше, чем среди тех, у кого не отмечалось снижения уровня Hb на старте лечения [3]. Кроме того, данное состояние является серьезной проблемой, которая способна неблагоприятно влиять на исход хирургических вмешательств [4]. Анемия приводит к увеличению послеоперационной смертности и развитию инфекционных осложнений, дыхательной,

сердечно-сосудистой и почечной недостаточности [5, 6]. Тридцатидневный риск смертности пациента прямо пропорционален снижению предоперационной концентрации Hb, особенно когда его уровень ниже 60 г/л [7]. Однако предоперационная анемия является модифицируемым фактором риска, который необходимо своевременно диагностировать, корректно оценивать и адекватно контролировать [8].

Традиционным способом борьбы со значительным снижением уровня Hb и жизнеугрожающими ситуациями, связанными с острой кровопотерей, являются гемотрансфузии [9]. Но для АЗН заместительные трансфузии эритромаcсы не являются безопасным и эффективным методом [10]. Переливания эритромаcсы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе трансфузионными поражениями легких, сепсисом, передачей вирусов гепатитов В, С и инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека [11]. Помимо прочего, иммуносупрессия вследствие проведенной гемотрансфузии повышает риск развития тромбозмболических и инфекционных осложнений, а также негативно влияет на общую и безрецидивную выживаемость при ряде опухолевых заболеваний [12].

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1128н заместительные трансфузии эритромаcсы при снижении концентрации Hb <70 –80 г/л показаны

только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита на 25 % и более, что также соотносится с международными и отечественными рекомендациями по коррекции АЗН [1, 9, 13]. Одним из наиболее эффективных методов коррекции анемии у онкологических пациентов является назначение эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) в монотерапии или в комбинации с препаратами железа [14].

Цель исследования — описать непосредственные и отдаленные результаты серии клинических случаев успешного применения эпоэтина альфа по поводу анемии (II–III степени тяжести) различного генеза в предоперационной терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, выполненной на базе одного клинического центра.

Материалы и методы

Мы проанализировали клинические случаи 5 пациенток, обратившихся за медицинской помощью в онкологическое отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» за период с августа 2024 г. по февраль 2025 г. по поводу злокачественных новообразований женской репродуктивной системы различных локализаций, которым было показано хирургическое лечение. Анамнез основного заболевания, локализация и морфология злокачественных новообразований, первичное стадирование и лабораторные показатели, включающие концентрацию Нб, количество эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание Нб в эритроците, среднюю концентрацию Нб в эритроците, среднее содержание Нб в ретикулоците, содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка, насыщение сывороточного трансферрина железом, содержание в крови фолатов и витамина В₁₂, клиренс креатинина, пробу Кумбса, оценивались во время первого визита пациентки. В качестве предоперационного обследования всем больным выполнялись магнитно-резонансная томография малого таза с контрастным усилением, компьютерная томография органов брюшной и грудной полости с контрастным усилением, дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей, эзофагогастродуоденоскопия, электрокардиография, эхокардиография, а также колоноскопия, цистоскопия, экскреторная урография и прочие дополнительные исследования по индивидуальным показаниям.

Диагноз рака шейки матки был установлен у 3 (60 %) пациенток, диагноз рака яичников и рака влагалища — по 1 (20 %) случаю соответственно.

Клинико-демографические характеристики пациенток, диагноз, отдельные лабораторные показатели,

виды и длительность терапии АЗН представлены в табл. 1.

Результаты

Средний возраст пациенток на момент операции составлял $55,4 \pm 32,5$ года, средний индекс массы тела — $25,6 \pm 1,6$ кг/м², средний уровень Нб крови на момент установления диагноза — $78,2 \pm 3$ г/л. Среднее время предоперационной лекарственной коррекции АЗН составило $4,4 \pm 1,5$ нед, в течение которого 2 (40 %) пациентки получали монотерапию эпоэтином альфа (препарат Эральфон® 40 000 МЕ 1 раз в неделю подкожно), 3 (60 %) пациентки с показателями уровня сывороточного ферритина <100 нг/мл и насыщения железом сывороточного трансферрина <20 % — комбинированную терапию в сочетании с железом [III] гидроксид сахарозным комплексом (внутривенно струйно 200 мг 3 раза в неделю), так как у данных больных на фоне терапии ЭСП развился абсолютный железодефицит. Для комбинированной терапии был сделан выбор в пользу внутривенных лекарственных форм, поскольку при пероральном приеме биодоступность железа несколько ниже, что могло бы потребовать более длительного периода корректирующего лечения [1, 15].

Всем 3 (60 %) пациенткам с раком шейки матки в связи с крайне высоким риском кровотечения из опухоли в период предоперационной коррекции АЗН за 3 нед до основного хирургического вмешательства была выполнена селективная химиоэмболизация артерий опухоли шейки матки с иринотеканом.

Средний уровень Нб на момент проведения операции повысился с $76,2 \pm 3$ г/л до целевого уровня >100 г/л и составил $102,2 \pm 8,5$ г/л. Среднее число послеоперационных койко-дней — $7,2 \pm 5,5$. Интра- и периоперационных осложнений не отмечалось (0 %), в том числе таких типичных нежелательных явлений ЭСП, как аллергические реакции, артралгии и периферические отеки.

Все пациентки были выписаны на амбулаторный этап в удовлетворительном состоянии. Средний период послеоперационного наблюдения составил 7 (3–9) мес, в течение которого не было выявлено рецидивов заболевания (0 %).

Обсуждение

При АЗН гемотрансфузии не являются однозначным безопасным и эффективным методом лечения анемии и назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие резкого снижения уровня Нб и не поддающихся патогенетической терапии. При этом применение ЭСП позволяет увеличить выработку эритроцитов костным мозгом и повысить содержание Нб без заместительной гемотрансфузии. Лечение при помощи ЭСП

Таблица 1. Краткое изложение клинических особенностей всех случаев
Table 1. Summary of the clinical features of all the cases

№ па- циентки No. of patient	Год ро- ждения Year of birth	Диагноз Diagnosis	Срок терапии, нед Duration of therapy, weeks	Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	Тип операции Type of surgery	Число колько- дней Number of bed- days	Уровень гемогло- бина до приме- нения эритропоэз- стимулирующих препаратов, г/л Hemoglobin level before the use of erythropoezo- stimulating drugs, g/l	Уровень гемо- глобина после применения эритропоэз- стимулирую- щих препара- тов, г/л Hemoglobin level after the use of erythropoezo- stimulating drugs, g/l	Препарат железа [III] вну- тривенно Intravenous iron [III] preparation
1	1972	Плоскоклеточный рак шейки матки T2aN1M0 Squamous cell carcinoma of the cervix T2aN1M0	5	28,2	Билатеральная катетеризация мочеточников. Лапаротомия, расширенная экстирпация матки с придатками с селективной па- рааортальной лимфаденэктомии, резекция серозной оболочки мочевого пузыря Bilateral ureteral catheterization. Laparotomy, extended extirpation of the uterus with appendages with selective para-aortic lymphadenectomy, resection of the serous membrane of the urinary bladder	7	80	99	Нет No
2	1988	Плоскоклеточный рак шейки матки T2bN0M0 Squamous cell carcinoma of the cervix T2bN0M0	3	23,7	Расширенная экстирпация матки с придатками, с селектив- ной парааортальной лимфаден- эктомией, резекцией серозной оболочки мочевого пузыря Extended extirpation of the uterus with appendages, with selective paraaortal lymphadenectomy, resection of the serous membrane of the urinary bladder	13	82	105	Да Yes
3	1922	Рак яичников pT3cNxM0, IIIc стадия по FIGO (серозная карци- нома high grade) Ovarian cancer T3NxM0, FIGO stage IIIB (high grade serous carcinoma)	6	28,1	Лапаротомия. Надвлагалищная ампутация матки с придатками, субтотальная резекция большого сальника Laparotomy. Supravaginal amputation of the uterus with appendages, subtotal resection of the greater omentum	7	76	98	Да Yes

Окончание табл. 1
End of table 1

№ пациентки No. of patient	Год рождения Year of birth	Диагноз Diagnosis	Срок терапии, нед Duration of therapy, weeks	Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	Тип операции Type of surgery	Число койко-дней Number of bed-days	Уровень гемоглобина до применения эритропоэз-стимулирующих препаратов, г/л Hemoglobin level before the use of erythropoiesis stimulating drugs, g/l	Уровень гемоглобина после применения эритропоэз-стимулирующих препаратов, г/л Hemoglobin level after the use of erythropoiesis stimulating drugs, g/l	Препарат железа [III] внутривенно Iron [III] intravenous preparation
4	1982	Плоскоклеточный рак влагалища Squamous cell carcinoma of the vagina	4	20,2	Предоперационная катетеризация (стентирование) моче-точника с обеих сторон. Лапаротомия, рассечение спаек. Экстирпация культи влагалища, тазовая лимфаденэктомия. Двусторонняя сальпингояриэктомия Preoperative catheterization (stenting) of the ureter on both sides. Laparotomy, adhesion dissection. Extirpation of the vaginal stump, pelvic lymphadenectomy. Bilateral salpingo-oophorectomy	6	81	96	Нет No
5	1983	Плоскоклеточный рак шейки матки T4N1M0 Squamous cell carcinoma of the cervix T4N1M0	4	28,1	Лапаротомия. Тазовая лимфаденэктомия. Передняя экзентерация малого таза с реконструкцией мочевого пузыря по Брикеру. Аппендэктомия Laparotomy. Pelvic lymphadenectomy. Anterior pelvic exenteration with reconstruction of the urinary tract with Bricker urine diversion. Appendectomy	8	72	113	Да Yes

может быть показано уже при уровне $Hb < 100$ г/л. В случае отсутствия эффекта, который расценивается как увеличение концентрации Hb менее чем на 10 г/л при исходном уровне $Hb < 100$ г/л, лечение ЭСП должно быть прекращено через 8 нед [1].

Использование эритропоэтинов у пациентов, соответствующих вышеупомянутым критериям, снижает количество переливаний эритроцитарной массы примерно на 35 % (отношение рисков 0,64; 95 % доверительный интервал 0,6–0,68) [16], и 50–70 % пациентов, получающих ЭСП, достигают целевых показателей уровня Hb [17, 18]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано улучшение качества жизни при применении ЭСП [19–22]. По данным метаанализа, терапия эритропоэтинами в рамках оптимизации предоперационной терапии у пациентов с анемиями приводит к лучшим результатам, если назначается в плановом порядке перед расширенным хирургическим вмешательством [8]. В серии наших клинических наблюдений все пациентки (100 %) также соответствовали критериям начала терапии эритропоэтинами в монорежиме и/или в комбинации с внутривенными препаратами железа и достигли целевых уровней Hb для коррекции АЗН до момента проведения плановой операции.

Несмотря на то что применение эритропоэтинов может повышать вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), этот риск статистически ниже по сравнению с риском развития

ВТЭО при гемотрансфузиях. Так, в ретроспективном анализе данных 10 269 пациентов за период с 2008 по 2017 г. было продемонстрировано, что риск развития ВТЭО после трансфузии эритроцитарной массы (отношение рисков 1,37; 95 % доверительный интервал 1,24–1,50; $p < 0,001$) был более чем в 2 раза выше, чем риск развития ВТЭО после введения ЭСП (отношение рисков 0,53; 95 % доверительный интервал 0,40–0,69; $p < 0,001$) [23]. Назначение ЭСП при АЗН, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, не требует дополнительной профилактики тромбоэмболий [1, 8]. Наши пациентки также не получали профилактики тромбоэмболических осложнений в период лечения ЭСП до того момента, пока к ней не возникали хирургические и анестезиологические показания.

Выводы

Таким образом, коррекция многофакторной АЗН II–III степени тяжести в предоперационном периоде при опухолях женской репродуктивной системы с помощью эритропоэтинов (эпоэтин альфа) в монотерапии и/или в комбинации с внутривенными препаратами железа в разумные сроки обеспечивает достижение целевого уровня Hb для проведения последующего хирургического лечения и приемлемое качество жизни пациенток, а также позволяет снизить риск развития периоперационных осложнений и избежать проведения необоснованных гемотрансфузий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И. и др. Анемия. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):22–31. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-01
- Orlova R.V., Gladkov O.A., Kutukova S.I. et al. Anemia. RUSSCO practical recommendations, part 2. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors 2024;14(3s2):22–31. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-01
- Pronzato P. Cancer-related anaemia management in the 21st century. Cancer Treat Rev 2006;32(Suppl 2):S1–3. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.04.008
- Zhao F., Wang Y., Liu L., Bian M. Erythropoietin for cancer-associated malignant anemia: A meta-analysis. Mol Clin Oncol 2017;6:925–30. DOI: 10.3892/mco.2017.1254
- Hans G.A., Jones N. Preoperative anaemia. Anaesth Crit Care Pain 2013;13(3):71–4.
- Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Beattie W.S., Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: A multicenter cohort study. Circulation 2008;117(4):478–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353
- Kansagra A.J., Stefan M.S. Preoperative anemia: Evaluation and treatment. Anesthesiol Clin 2016;34(1):127–41. DOI: 10.1016/j.anclin.2015.10.011
- Carson J.L., Duff A., Poses R.M. et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet 1996;348(9034):1055–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)04330-9
- Ali S.M.E., Hafeez M.H., Nisar O. et al. Role of preoperative erythropoietin in the optimization of preoperative anemia among surgical patients: A systematic review and meta-analysis. Hematol Transfus Cell Ther 2022;44(1):76–84. DOI: 10.1016/j.htct.2020.12.006
- Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv96–110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758
- Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: Significant effects on quality of life. Br J Haematol 2003;120(6):1037–46. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04153.x
- Suddock J.T., Crookston K.P. Transfusion Reactions. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482202/>.
- Ludwig H., Evstatiev R., Kornek G. et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients [published correction appears

- in Wien Klin Wochenschr 2015;127(23–24):920, 921.
DOI: 10.1007/s00508-015-0893-5]. Wien Klin Wochenschr 2015;127(23–24):907–19. DOI: 10.1007/s00508-015-0842-3
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1128н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011060026>.
Order of the Ministry of Health of Russia of October 20, 2020 No. 1128n "On the procedure for submitting information on reactions and complications that have arisen in recipients in connection with the transfusion of donor blood and/or its components, to the authorized federal executive body exercising functions for organizing the activities of the blood service". Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011060026>. (In Russ.).
 14. Heregger R., Greil R. Erythropoiesis-stimulating agents – benefits and harms in the treatment of anemia in cancer patients. Memo 2023;16:259–62. DOI: 10.1007/s12254-023-00902-4
 15. Lai-Tiong F., Brami C., Dubroeuq O. et al. Management of anemia and iron deficiency in a cancer center in France. Support Care Cancer 2016;24(3):1091–6. DOI: 10.1007/s00520-015-2877-4
 16. Fujisaka Y., Sugiyama T., Saito H. et al. Randomised, phase III trial of epoetin- β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. Br J Cancer 2011;105(9):1267–72. DOI: 10.1038/bjc.2011.395
 17. Park S., Grabar S., Kelaidi C. et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: The GFM experience. Blood 2008;111(2):574–82. DOI: 10.1182/blood-2007-06-096370
 18. Mundle S., Lefebvre P., Vekeman F. et al. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent *versus* in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. Cancer 2009;115(4):706–15. DOI: 10.1002/cncr.24090
 19. Cella D., Eton D.T., Lai J.S. et al. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage 2002;24(6):547–61. DOI: 10.1016/s0885-3924(02)00529-8
 20. Bohlius J., Tonia T., Nuesch E. et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: Systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. Br J Cancer 2014;111(1):33–45. DOI: 10.1038/bjc.2014.171
 21. Chang J., Couture F., Young S. et al. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy [published correction appears in J Clin Oncol 2005;23(22):5276]. J Clin Oncol 2005;23(12):2597–605. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.027
 22. Pronzato P., Cortesi E., van der Rijt C.C. et al. Epoetin alfa improves anemia and anemia-related, patient-reported outcomes in patients with breast cancer receiving myelotoxic chemotherapy: Results of a European, multicenter, randomized, controlled trial. Oncologist 2010;15(9):935–43. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0279
 23. Bryer E.J., Kallan M.J., Chiu T.S. et al. A retrospective analysis of venous thromboembolism trends in chemotherapy-induced anemia: Red blood cell transfusion *versus* erythrocyte stimulating agent administration. EJHaem 2020;1(1):35–43. DOI: 10.1002/jha2.18

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: сбор и анализ собственных данных и источников литературы, редактирование статьи;

Т.А. Грея: подготовка и написание текста статьи.

Authors' contributions

A.G. Kedrova: collection and analysis of own data and literary sources, editing the article;

T.A. Greyan: preparing and writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Т.А. Грея / T.A. Greyan: <https://orcid.org/0000-0003-4118-3002>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России». Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation. Patients signed informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 06.06.2025. Принята к публикации: 24.06.2025. Опубликовано онлайн: 31.07.2025.

Article submitted: 06.06.2025. Accepted for publication: 24.06.2025. Published online: 31.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-115-122>

Доброкачественная метастазирующая лейомиома: обзор литературы

Х.Б. Котив, Е.М. Хмелевская, И.В. Берлев*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;**ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41***Контакты:** Христина Богдановна Котив kotiv.onc@gmail.com

В обзоре систематизированы данные о патогенезе, клиническом течении и терапии доброкачественной метастазирующей лейомиомы. Доброкачественная метастазирующая лейомиома – редкое заболевание, встречающееся у женщин репродуктивного возраста, характеризуется развитием множественных доброкачественных гладкомышечных митотически неактивных опухолей (метастазов) внематочной локализации с индолентным течением при наличии лейомиомы матки в анамнезе и отсутствии данных, указывающих на иной опухолевый процесс. Представлена в различных формах: перитонеальный лейомиоматоз, интравенозный лейомиоматоз, поражение паренхиматозных органов, костей, скелетных мышц. В настоящее время отсутствуют стандарты лечения больных доброкачественной метастазирующей лейомиомой. Тактика зависит от локализации метастазов и клинических проявлений заболевания: динамическое наблюдение, гормонотерапия, хирургическое лечение.

Ключевые слова: доброкачественная метастазирующая лейомиома, метастаз лейомиомы, миома матки, гормонотерапия, хирургическое лечение

Для цитирования: Котив Х.Б., Хмелевская Е.М., Берлев И.В. Доброкачественная метастазирующая лейомиома: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):115–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-115-122>

Benign metastatic leiomyoma: literature review

Kh.B. Kotiv, E.M. Khmelevskaia, I.V. Berlev*N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;**I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia***Contacts:** Khristina Bogdanovna Kotiv kotiv.onc@gmail.com

The review systematises literature data on pathogenesis, clinical course and treatment of benign metastasising leiomyoma. Benign metastatic leiomyoma is a rare disease, occurring in women of reproductive period, characterised by the presence of multiple benign indolent smooth-muscle mitotically inactive tumours (metastases) of ectopic localisation with a history of uterine leiomyoma and no other tumour process. It is presented in various forms: peritoneal leiomyomatosis, intravenous leiomyomatosis involvement of parenchymal organs, bones, skeletal muscles. Currently, there are no standards for the treatment of patients with benign metastasising leiomyoma. Treatment depends on localisation of metastases and clinical manifestations of the disease: dynamic observation, hormone therapy or surgical treatment.

Keywords: benign metastasising leiomyoma, leiomyoma metastasis, uterine fibroids, hormone therapy, surgical treatment

For citation: Kotiv Kh.B., Khmelevskaia E.M., Berlev I.V. Benign metastatic leiomyoma: literature review. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):115–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-115-122>

Введение

Миома матки — одно из наиболее распространенных заболеваний в структуре гинекологической патологии, составляет от 10 до 30 % случаев, частота встречаемости среди женщин репродуктивного возраста варьирует от 20 до 40 %. Кроме того, лейомиома является одним из распространенных показаний к гистерэктомии в мире, в России данная операция проводится в 50–70 % случаев заболевания [1]. Метастазирование миомы матки — редкое явление, в литературе представлено <500 клинических наблюдений [2].

Впервые метастазирование лейомиомы матки описал G. Krusche в 1889 г. Термин «доброкачественная метастазирующая лейомиома» (код ICD.08898/1) был предложен P. Steiner в 1939 г. в Чикагском университете при установлении причины смерти пациентки от сердечно-легочной недостаточности, вызванной множественной доброкачественной метастазирующей лейомиомой (ДМЛ) в легких и средостении [3, 4]. ДМЛ — редкое заболевание, встречающееся у женщин репродуктивного возраста, характеризуется наличием множественных доброкачественных гладкомышечных митотически неактивных опухолей (метастазов) внематочной локализации с индолентным течением при наличии лейомиомы матки в анамнезе и отсутствии данных, указывающих на иной опухолевый процесс [5]. Поскольку локализация данных опухолей различна, описаны следующие формы ДМЛ: диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз (при лейомиомах в брюшной полости и полости малого таза), интравенозный лейомиоматоз (при лейомиомах в полостях сосудов и сердца), поражение паренхиматозных органов, костей, скелетных мышц.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. Существует несколько теорий патогенеза: формирование лимфоваскулярных эмболов, интраперитонеальная имплантация клеток при нарушении целостности лейомиомы, метаплазия из мезотелиальной мезенхимы, а также автономная мультифокальная пролиферация гладких клеток [6]. ДМЛ чаще диагностируют у женщин в репродуктивном возрасте.

Перитонеальное распространение. Известно, что одним из факторов риска развития ДМЛ является хирургическое лечение лейомиомы матки [7]. Фрагменты опухоли имплантируются при маршелизации в порт-сайт зону или на брюшину. Данная теория может объяснить лишь случаи перитонеального лейомиоматоза.

Лимфогенное и гематогенное распространение. Фрагменты лейомиомы попадают в венозное русло или лимфатические сосуды интраоперационно и в дальнейшем распространяются в другие органы [7, 8].

Целомическая метаплазия. Диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз может развиваться

из субцеломических мезенхимальных клеток, которые дифференцируются в миобласты под влиянием гормональных факторов [7, 9].

Гормональная стимуляция. В ДМЛ обнаружены рецепторы не только эстрогенов, но и прогестерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [10–12]. Повышение уровня эстрогенов способствует прогрессированию заболевания [13, 14], описан регресс опухоли во время беременности [15], после оофорэктомии [12], в менопаузе [16], при использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [17], мегестрола [18], ингибиторов ароматазы P450 и селективных модуляторов рецепторов эстрогена [12]. Однако в редких случаях метастазирование лейомиомы наблюдалось и у женщин репродуктивного возраста, не получавших заместительную гормональную терапию [19]. Таким образом, теория гормональной стимуляции не может объяснить все случаи возникновения ДМЛ.

Клинические проявления

Средний возраст пациенток с установленным диагнозом ДМЛ — 46–47 лет [20]. В настоящее время факторы риска не установлены, однако считается, что миомэктомия, гистерэктомия и диагностическое выскабливание в анамнезе являются предпосылками к развитию метастазов [7]. Поскольку ДМЛ встречается редко, в большинстве публикаций описаны единичные клинические случаи, статистически определенные временные промежутки после хирургического вмешательства, в течение которых развивается данное заболевание, не установлены [21]. В среднем диагноз устанавливают через 10 лет после операции, однако период варьирует от 3 мес до 20 лет [22]. В литературе описан случай развития ДМЛ у пациентки без хирургического лечения миомы матки в анамнезе [2].

Клиническое течение, как правило, бессимптомно, и в большинстве случаев ДМЛ является находкой при хирургическом лечении заболеваний органов брюшной полости либо при обследовании пациентки по поводу другой патологии. Описана локализация вторичных очагов ДМЛ в легких [23], средостении [24], забрюшинном пространстве [9], нижней полой вене [25], сердце [26], головном мозге, молочных железах [27], позвонках, коже, порт-сайт зоне [4] (табл. 1). Наиболее распространенной локализацией являются легкие. Жалобы варьируют в зависимости от локализации узлов: дискомфорт в области живота, одышка, кровянистые выделения из половых путей, некоторые пациентки самостоятельно обнаруживают объемные новообразования в брюшной полости [24].

Патоморфологическое исследование

Опухоль плотная, четко отграничена от окружающих тканей, на разрезе белесоватого цвета, волокнистого строения [11]. Гистологически ДМЛ представляет

Таблица 1. Клинические случаи доброкачественной метастазирующей лейомиомы

Table 1. Clinical cases of benign metastatic leiomyoma

Возраст, лет Age, years	Срок установления диагноза Time of diagnosis	Клинические проявления Clinical manifestations	Локализация метастазов Localization of metastases	Источ- ник Reference
70	23 года после гистерэктомии 23 years after hysterectomy	Нет No	Легкие Lungs	[28]
36	1 год после гистерэктомии 1 year after hysterectomy	Нет No	Легкие и средостение Lungs and mediastinum	[29]
34	1 год после миомэктомии 1 year after myomectomy	Нет No	Лимфатические узлы таза Pelvic lymph nodes	[30]
42	15 лет после гистерэктомии 15 years after hysterectomy	Кровохарканье Hemoptysis	Легкие Lungs	[31]
55	17 лет после гистерэктомии 17 years after hysterectomy	Одышка Dyspnea	Сердце (правое предсердие) Heart (right atrium)	[32]
36	12 лет после гистерэктомии 12 years after hysterectomy	Нет No	Сердце (правый желудочек) Heart (right ventricle)	[33]
42	2 года после гистерэктомии 2 years after hysterectomy	Боль за грудиной, одышка Chest pain, dyspnea	Сердце (правый желудочек и межжелудочковая перегородка) Heart (right ventricle and interventricular septum)	[34]
57	8 лет после тотальной гистерэктомии 8 years after total hysterectomy	Нет No	Легкие, брюшная полость Lungs, abdominal cavity	[35]
39	4 года после гистерэктомии и миомэктомии 4 years after hysterectomy and myomectomy	Хронический кашель, одышка Chronic cough, dyspnea	Легкие, молочная железа Lungs, mammary gland	[27]
42	4 года после гистерэктомии 4 years after hysterectomy	Нет No	Легкие, позвонки Lungs, vertebrae	[36]
68	19 лет после тотальной гистерэктомии 19 years after total hysterectomy	Нет No	Легкие, брюшная полость Lungs, abdominal cavity	[37]
45	2 года после субтотальной гистерэктомии 2 years after subtotal hysterectomy	Перикардиальный шум Pericardial rub	Сердце (правый желудочек), легкие Heart (right ventricle), lungs	[38]
47	3 года после субтотальной гистерэктомии 3 years after subtotal hysterectomy	Одышка, боли в груди Dyspnea, chest pain	Легкие Lungs	[39]
52	14 лет после гистерэктомии 14 years after hysterectomy	Одышка, кашель Dyspnea, cough	Легкие Lungs	[40]
54	Обнаружена во время предоперационной подготовки Discovered during preoperative preparation	Нет No	Легкие Lungs	[2]
30	3 года после миомэктомии 3 years after myomectomy	Боль в спине, начинающаяся за неделю до менструации и прекращающаяся с началом менструального цикла Back pain that begins a week before menstruation and stops with the onset of the menstrual cycle	Ребро и позвонок Rib and vertebra	[41]

Окончание табл. 1
End of the table 1

Возраст, лет Age, years	Срок установления диагноза Time of diagnosis	Клинические проявления Clinical manifestations	Локализация метастазов Localization of metastases	Источ-ник Reference
74	31 год после миомэктомии 31 years after myomectomy	Болевой синдром Pain syndrome	Шейный отдел позвоноч-ника Cervical spine	[42]
50	11 лет после миомэктомии 11 years after myomectomy	Нет No	Легкие Lungs	[23]

собой типичную или клеточную лейомиому, для которой характерна пролиферация гладкомышечных клеток с низкой митотической активностью (<5 митозов в поле зрения при большом увеличении), отсутствием или минимальным ядерным плеоморфизмом/атипией, выраженной фиброзной или гиалинизированной стромой, низкой клеточностью [43]. В составе узлов могут встречаться фибробласты (которые преобладают над гладкомышечными элементами), плазматические клетки, децидуальные клетки и редко – эндометриальные стромальные клетки [13]. При иммуногистохимическом исследовании выявляются маркеры гладкомышечных клеток: десмин, гладкомышечный актин, мышечно-специфический актин, кальдесмон, а также виментин, рецепторы эстрогенов, прогестерона и ЛГ [10]. Лейомиомы подвержены дегенеративным изменениям, часто гиалиновый некроз сопровождается эозинофильным, бледным видом «матового стекла».

Лечение

В настоящее время отсутствуют стандарты лечения ДМЛ. Тактика зависит от локализации метастазов. В табл. 2 представлены различные варианты лечения ДМЛ. Основной метод лечения – хирургическое удаление опухоли и ее метастазов. Некоторыми авторами предложена стратегия динамического наблюдения у коморбидных пациенток. Также возможны проведение гормональной депривации в виде двусторонней овариэктомии или гормональная терапия агонистами ГнРГ, применение мегестрола, ингибиторов ароматазы и селективных модуляторов рецепторов прогестерона [20, 44].

Гормонотерапия. Регресс ДМЛ в менопаузе, после овариэктомии и прерывания беременности указывает на то, что опухоль является гормонозависимой. Метастазы в большинстве случаев экспрессируют рецепторы как эстрогена, так и прогестерона, и применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, ингибиторов ароматазы и агонистов ГнРГ приводит к их регрессу. С другой стороны, пути, связанные с прогестероном, кажутся более важными в генезе лейомиомы, поскольку в отсутствие прогестерона

и прогестероновых рецепторов эстроген и эстрогеновые рецепторы альфа не могут стимулировать рост лейомиомы.

Агонисты и антагонисты ГнРГ. Агонисты ГнРГ действуют путем десенсибилизации и подавления рецепторов ГнРГ, тогда как антагонисты ГнРГ – посредством канонической конкурентной блокады. Основным преимуществом использования антагонистов ГнРГ является отсутствие раннего эффекта «вспышки», наблюдаемого при использовании агонистов ГнРГ, вызывающего повышение уровней эстрадиола, ЛГ и фолликулостимулирующего гормона [50]. В результате снижаются уровни фолликулостимулирующего гормона и ЛГ, что влечет за собой снижение системных уровней половых стероидов, которые стимулируют рост лейомиомы. Однако лейомиомы по своей природе обладают ароматазной активностью и синтезируют собственный эстроген, поэтому лечение модуляторами действия гонадотропинов может быть недостаточно эффективным и продолжительным [50]. Лечение системными антагонистами эстрогена может обеспечить лучший контроль над опухолью.

При лейомиомах опухоль уменьшается в размере до 50 % исходного объема в течение 3 мес лечения препаратами, модифицирующими действие гонадотропинов [50]. Терапия агонистами ГнРГ ограничена интервалами от 3 до 6 мес, и лейомиомы могут возобновить рост после прекращения лечения [50].

Антагонисты эстрогена: ингибиторы ароматазы и селективные модуляторы рецепторов эстрогена. Ароматаза – последний фермент, участвующий в биосинтезе эстрогенов, а анастрозол, летрозол и другие селективные нестероидные ингибиторы ароматазы блокируют выработку эстрогена не только в гонадах, но и в периферических тканях, в том числе в опухоли [12]. Сверхэкспрессия ароматаз в лейомиоме матки стимулирует ее рост по отношению к окружающему миометрию [12]. J.A. Rivera и соавт. представили первый успешный опыт применения селективного модулятора рецепторов эстрогена ралоксифена при ДМЛ [12]. Также они показали высокую эффективность при добавлении анастрозола к терапии агонистами

Таблица 2. Варианты лечения доброкачественной метастазирующей лейомиомы

Table 2. Treatment options for benign metastatic leiomyoma

Источ- ник Reference	Хирургия Surgery	Возраст, лет Age, years	Локализация метастазов Localization of metastases	Лечение Treatment	Исход Outcome
[45]	Гистераднексэктомия Hysteradnexectomy	56	Легкое Lung	Динамическое наблюдение Dynamic observation	Увеличение размера метастазов Increase in the size of metastases
[12]	Гистераднексэктомия Hysteradnexectomy	37	Легкое Lung	Ралоксифен + анастрозол Raloxifene + anastrozole	Регресс метастазов Regression of metastases
[46]	Гистераднексэктомия Hysteradnexectomy	Нет данных No data	Легкое Lung	Аналог лютеинизирующего гормона релизинг-гормона Luteinizing hormone releasing hormone analogue	Регресс метастазов Regression of metastases
[47]	Гистераднексэктомия Hysteradnexectomy	Нет дан- ных No data	Легкое Lung	Прогестины (медроксипро- гестерона ацетат с последу- ющим мегестролом) Progestins (medroxyprogesterone acetate followed by megestrol)	Прогрессирование Progression
[18]	Гистерэктомия и односторон- няя сальпингоофорэктомия Hysterectomy and unilateral salpingo-oophorectomy	37	Легкое Lung	Торакотомия + прогестины (мегестрол) Thoracotomy + progestins (megestrol)	Регресс метастазов Regression of metastases
[48]	Гистерэктомия и односторон- няя сальпингоофорэктомия Hysterectomy and unilateral salpingo-oophorectomy	47	Легкое Lung	Прогестины (медроксипроге- стерона ацетат) Progestins (medroxyprogesterone acetate)	Регресс метастазов Regression of metastases
[49]	Гистераднексэктомия Hysteradnexectomy	41	Таз Pelvis	Агонист гонадотропин-рили- зинг-гормона + летрозол Gonadotropin-releasing hormone agonist + letrozole	Стабилизация Stabilization

ГнРГ [12]. В отличие от агонистов гонадотропинов и хирургической депривации, анастрозол и ралоксифен действуют на мишень на уровне ткани, блокируют синтез эстрогена и связывание эстрогена с его рецептором [12].

Н. Ando и соавт. представили клинический случай лечения рецидива ДМЛ у пациентки 40 лет после хирургического лечения (гистераднексэктомия) и терапии агонистами ГнРГ. На фоне терапии летрозолом за период наблюдения 3 года после завершения лечения прогрессирования заболевания не выявлено [49].

Прогестерон и селективные модуляторы рецепторов прогестерона. Высокие дозы прогестерона подавляют гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, что приводит к снижению синтеза эстрогена яичниками. Прогестерон усиливает ферментативную инактивацию эстрадиола, моделируя его превращение в эстрон, а также напрямую ингибирует активность ароматазы на 30 %. С другой стороны, в культурах клеток лейомиомы как эстрадиол (10 нг/мл), так и прогестерон (100 нг/мл)

усиливали экспрессию PCNA (proliferating cell nuclear antigen, ядерный антиген пролиферирующих клеток) — маркера, демонстрирующего пролиферацию клеток [12]. Эта особенность объясняет, почему у некоторых пациенток с ДМЛ прогестины были неэффективны или способствовали прогрессированию заболевания [12].

Антагонисты прогестероновых рецепторов конкурентно блокируют связывание прогестерона с прогестероновыми рецепторами бета, тогда как высокие дозы агонистов прогестерона действуют путем подавления прогестероновых рецепторов бета [51]. Применение медроксипрогестерона ацетата приводит к регрессу ДМЛ [52]. В то же время в обзорном исследовании от 2013 г. показано, что на фоне терапии МПА наблюдается как регресс, так и прогрессирование ДМЛ [53].

G.K. Wentling и соавт. сообщили о полном регрессе метастаза ДМЛ в легком у пациентки на фоне терапии мегестролом (аналогом прогестерона) в дозе 0,04 г 3 раза в день в течение 3 мес [18]. J.D. Cohen

и Н. I. Robins сообщили о прогрессировании ДМЛ на фоне терапии прогестинами и полном регрессе при прекращении их приема [47].

В целом при лейомиомах антагонисты прогестероновых рецепторов мифепристон и улипристал не уступали агонистам гонадотропинов по степени уменьшения размера опухоли [50, 54]. Экспериментальные исследования показали, что улипристал ингибирует индуцированную активинном А экспрессию фибронектина и VEGF-A мРНК в культивируемых клетках миометрия и лейомиомы [55]. Активин А представляет собой фактор роста суперсемейства TGF β ; следовательно, блокирование улипристалом активин-ассоциированных анаболических/ангиогенных путей может способствовать снижению роста лейомиомы.

Е. I. Lewis и соавт. представили клинический случай ДМЛ, резистентной к лейпролиду и ганиреликсу, в связи с чем пациентка получила третью линию терапии улипристалом. Примечательно, что размер опухоли первоначально увеличился, однако по данным лучевых методов выявлена выраженная кистозная дегенерация, пациентка отметила улучшение самочувствия, клинический эффект сохранялся 4 года [53].

К. Е. Kortekaas и Н. М. Р. Pelikan представили клинический случай лечения ДМЛ с вторичными изменениями в забрюшинных лимфатических узлах и легких [56]. Пациентке выполнено удаление метастатических очагов, однако по данным компьютерной томографии выявлено увеличение множественных узлов в брыжейке, сальнике, забрюшинном пространстве и легких. В течение последующих 16 мес пациентка получала улипристал, на фоне которого выявлен частичный регресс. Через 8 мес после прекращения лечения не было отмечено возобновления роста метастазов [56].

Химиотерапия. В исследованиях показано, что эпирубицин, ифосфамид и дакарбазин могут приводить только к частичному ответу при ДМЛ [57]. А. Ottlakan и соавт. представили клинический случай пациентки 36 лет с множественными ДМЛ в легких, которой 7 лет назад была выполнена гистерэктомия по поводу лейомиомы матки [58]. В течение 41 мес ей было выполнено 7 мини-торакомиотомий с удалением 87 метастазов, а между операциями пациентку лечили по протоколу, включающему этопозид, ифосфамид и цисплатин. Несмотря на непрерывную химиотера-

пию, в метастазах не выявлен патоморфологический ответ на лечение.

Заключение

Доброкачественная метастазирующая лейомиома — редкая опухоль с неустановленным патогенезом. В настоящее время факторы риска неизвестны, однако считается, что миомэктомия, гистерэктомия и диагностическое выскабливание в анамнезе являются предпосылками к развитию метастазов [7]. Отмечается увеличение распространенности ДМЛ при воздействии эстрогенов или повышенном эндогенном уровне эстрогенов. Однако в редких случаях метастазирование лейомиомы наблюдалось и у женщин репродуктивного возраста, не получавших заместительную гормональную терапию и при отсутствии в анамнезе хирургических вмешательств по поводу миомы матки. Несмотря на доброкачественные гистопатологические черты, ДМЛ может демонстрировать агрессивный рост и вызывать осложнения из-за сдавления окружающих тканей, приводить к значительной заболеваемости и повышать риск смерти.

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно и является находкой при обследовании пациенток или хирургическом лечении по поводу другой патологии. Данный факт затрудняет установление истинной распространенности ДМЛ. Метастазы ДМЛ описаны в легких [23], средостении [24], забрюшинном пространстве [9], нижней полой вене [25], сердце [26], головном мозге, молочных железах [27], позвонках и коже, порт-сайт зоне [4].

Оптимальный вариант лечения ДМЛ до сих пор неясен. Основным методом является хирургическое удаление опухоли и ее метастазов. Описана стратегия динамического наблюдения у коморбидных пациенток. Возможно использование гормональной депривации, включая двустороннюю овариэктомию или терапию агонистами ГнРГ, а также применение мегестрола, ингибиторов ароматазы и селективных модуляторов прогестероновых рецепторов.

Необходимы дальнейшие исследования для повышения эффективности диагностики и лечения заболевания. Важно накапливать клинические данные и информировать врачей о биологии и особенностях клинического течения ДМЛ для повышения их осведомленности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Москва: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, 2015.
- Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V. et al. Uterine fibroids: diagnostics, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for patient management. Moscow: Izd-vo Nauchnogo tsentra akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova, 2015. (In Russ.).
- Печетов А.А., Леднев А.Н., Ратникова Н.К., Волчанский Д.А. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки с поражением легких: проблемы диагностики и лечения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2020;(9):85–8. Pechetov A.A., Lednev A.N., Ratnikova N.K., Volchanskiy D.A. Benign metastatic uterine leiomyoma with lung involvement: problems of diagnosis and treatment. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov 2020;(9):85–8. (In Russ.).
- Steiner P.E. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: Report of a case and review of the literature. Am J Pathol 1939;15(1):89–110.7.
- Robboy S.J., Bentley R.C., Butnor K., Anderson M.C. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. Environ Health Perspect 2000;108(Suppl 5):779–84. DOI: 10.1289/ehp.00108s5779
- Савостикова М.В., Левченко Н.Е., Лактионов К.П. и др. Мезенхимальные опухоли тела матки. Онкогинекология 2014;(3):11–22. Savostikova M.V., Levchenko N.E., Laktionov K.P. et al. Mesenchymal tumors of the uterine body. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2014;(3):11–22. (In Russ.).
- Awonuga A.O., Rotas M., Imudia A.N. et al. Recurrent benign metastasizing leiomyoma after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Arch Gynecol Obstet 2008;278:373–6.
- Al-Talib A., Tulandi T. Pathophysiology and possible iatrogenic cause of leiomyomatosis peritonealis disseminata. Gynecol Obstet Invest 2010;69(4):239–4.
- Abell M.R., Littler E.R. Benign metastasizing uterine leiomyoma. Multiple lymph nodal metastases. Cancer 1975;36(6):2206–13.
- Taubert H.D., Wissner S.E., Haskins A.L. Leiomyomatosis peritonealis disseminata: An unusual complication of genital leiomyomata. Obstet Gynecol 1965;25:561–74.
- Danikas D., Goudas V.T., Rao C.V., Brief D.K. Luteinizing hormone receptor expression in leiomyomatosis peritonealis disseminata. Obstet Gynecol 2000;95(6 Pt 2):1009–11.
- Nucci M.R., Drapkin R., Dal Cin P. et al. Distinctive cytogenetic profile in benign metastasizing leiomyoma: Pathogenetic implications. Am J Surg Pathol 2007;31(5):737–43.
- Rivera J.A., Christopoulos S., Small D., Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: Report of two cases and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(7):3183–8. DOI: 10.1210/jc.2003-032021
- Bekkers R.L., Willemsen W.N., Schijf C.P. et al. Leiomyomatosis peritonealis disseminata: Does malignant transformation occur? A literature review. Gynecol Oncol 1999.
- Herrero J., Kamali P., Kirschbaum M. Leiomyomatosis peritonealis disseminata associated with endometriosis: A case report and literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;76(2):189–91.
- Hoyneck van Papendrecht H.P., Gratama S. Leiomyomatosis peritonealis disseminata. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1983;14(4):251–9.
- Arai T., Yasuda Y., Takaya T., Shibayama M. Natural decrease of benign metastasizing leiomyoma. Chest 2000;117(3):921–2.
- Egberts J.H., Schafmayer C., Bauerschlag D.O. et al. Benign abdominal and pulmonary metastasizing leiomyoma of the uterus. Arch Gynecol Obstet 2006;274(5):319–22.
- Wentling G.K., Sevin B.U., Geiger X.J., Bridges M.D. Benign metastasizing leiomyoma responsive to megestrol: Case report and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2005;15:1213–7.
- Funakoshi Y., Sawabata N., Takeda S. et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma from the uterus in a postmenopausal woman: Report of a case. Surg Today 2004;34(1):55–7.
- Fan R., Feng F., Yang H. et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyomas: A case series of 23 patients at a single facility. BMC Pulm Med 2020;20(1):292.
- Barnaś E., Książek M., Raś R. et al. Benign metastasizing leiomyoma: A review of current literature in respect to the time and type of previous gynecological surgery. PLoS One 2017;12(4):e0175875. DOI: 10.1371/journal.pone.0175875
- Kayser K., Zink S., Schneider T. et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: Documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. Virchows Arch 2000;437(3):284–92. DOI: 10.1007/s004280000207
- Котив Х.Б., Хмелевская Е.М., Нюганен А.О. и др. Клинический случай: двустороннее поражение легких доброкачественной метастазирующей лейомиомой. М., 2025. Kotiv Kh.B., Khmelevskaya E.M., Nyuganen A.O. et al. Clinical case: Bilateral lung damage by benign metastatic leiomyoma. Moscow, 2025. (In Russ.).
- Rao A.V., Wilson J., Sylvester K. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma following hysterectomy: A clinicopathologic correlation. J Thorac Oncol 2008;3(6):674–6. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181757a46
- Koh D.M., Burn P.R., King D.M. Benign metastasizing leiomyoma with intracaval leiomyomatosis. Br J Radiol 2000;73(868):435–7. DOI: 10.1259/bjr.73.868.10844871
- Takemura G., Takatsu Y., Kaitani K. et al. Metastasizing uterine leiomyoma. A case with cardiac and pulmonary metastasis. Pathol Res Pr 1996;192(6):622–9. DOI: 10.1016/S0344-0338(96)80116-6
- Jo J.H., Lee J.H., Kim D.C. et al. A case of benign metastasizing leiomyoma with multiple metastasis to the soft tissue, skeletal muscle, lung and breast. Korean J Intern Med 2006;21(3):199–201. DOI: 10.3904/kjim.2006.21.3.199
- Mauduit M., Langouet Q., Rouzé S. et al. Post-menopausal pulmonary leiomyoma metastasis: An unexpected finding. Indian J Thorac Cardiovasc Surg 2018;34(4):513–5. DOI: 10.1007/s12055-018-0676-5
- Huang L., Shi G., Wang Q. et al. Pulmonary and mediastinum metastasis of uterine leiomyoma: A case report. Med Baltim 2019;98(49):e18276. DOI: 10.1097/MD.00000000000018276
- Yoon G., Kim T.J., Sung C.O. et al. Benign metastasizing leiomyoma with multiple lymph node metastasis: A case report. Cancer Res Treat 2011;43(2):131–3. DOI: 10.4143/crt.2011.43.2.131
- André D., Gouveia F., Luis H. et al. Benign metastasizing leiomyoma – a case of benign metastasis. JRSO Open 2021. DOI: 10.1177/20542704211064482
- Consamus E.N., Reardon M.J., Ayala A.G. et al. Metastasizing leiomyoma to heart. Methodist Debakey Cardiovasc J 2014;10(4):251–4. DOI: 10.14797/mdcj-10-4-251
- Meddeb M., Chow R.D., Whipps R., Haque R. The heart as a site of metastasis of benign metastasizing leiomyoma: Case report and review of the literature. Case Rep Cardiol 2018. DOI: 10.1155/2018/7231326
- Reis Soares R., Ferber Drumond L., Soares da Mata D. et al. Cardiac metastasizing leiomyoma: A case report. Int J Surg Case Rep 2020;7:647–50. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.11.095
- Efared B., Atsame-Ebang G., Sani R. et al. Unexpected pulmonary tumor: Metastasis from a benign uterine leiomyoma in a post-

- menopausal woman. A case report. BMC Res Notes 2017;10(1):662. DOI: 10.1186/s13104-017-2998-6
36. Ferreira A., Malheiro M., Martins A. Spinal cord compression secondary to benign metastasizing leiomyoma. Cureus 2022;14(2):e21845. DOI: 10.7759/cureus.21845
 37. Otsuka S., Yanazume S., Mizuno M. et al. Metastatic leiomyoma following menopause: A case report and review of literature. Cureus 2022;14(11):e31549. DOI: 10.7759/cureus.31549
 38. Karnib M., Rhea I., Elliott R. et al. Benign metastasizing leiomyoma in the heart of a 45-year-old woman. Tex Heart Inst J 2021;48(1):e197066. DOI: 10.14503/THIJ-19-7066
 39. Khan M., Faisal A., Ibrahim H. et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: A case report. Respir Med Case Rep 2018;24:117–21. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.04.017
 40. Choe Y.H., Jeon S.Y., Lee Y.C. et al. Benign metastasizing leiomyoma presenting as multiple cystic pulmonary nodules: A case report. BMC Women Health 2017;17(1):81. DOI: 10.1186/s12905-017-0435-6
 41. Kang M.W., Kang S.K., Yu J.H. et al. Benign metastasizing leiomyoma: Metastasis to rib and vertebra. Ann Thorac Surg 2011;91(3):924–6. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.030
 42. Berti A.F., Santillan A., Velasquez L.A. Benign metastasizing leiomyoma of the cervical spine 31 years after uterine leiomyoma resection. J Clin Neurosci 2015;22(9):1491–2. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.02.031
 43. Awonuga A.O., Shavell V.I., Imudia A.N. et al. Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma: A review. Obstet Gynecol Surv 2010;6(3):189–95. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3181d60f93
 44. Kuo T., London S.N., Dinh T.V. Endometriosis occurring in leiomyomatosis peritonealis disseminata: Ultrastructural study and histogenetic consideration. Am J Surg Pathol 1980;4(2):197–204. DOI: 10.1097/00000478-198004000-00012
 45. Hoetzenecker K., Ankersmit H.J., Aigner C. et al. Consequences of a wait-and-see strategy for benign metastasizing leiomyomatosis of the lung. Ann Thorac Surg 2009;87:613–4. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.052
 46. Hague W.M., Abdulwahid N.A., Jacobs H.S., Craft I. Use of LHRH analogue to obtain reversible castration in a patient with benign metastasizing leiomyoma. Br J Obstet Gynaecol 1986;93(5):455–60.
 47. Cohen J.D., Robins H.I. Response of “benign” metastasizing leiomyoma to progestin withdrawal. Case report. Eur J Gynaecol Oncol 1993;14:44, 45.
 48. Motegi M., Takayanagi N., Sando Y. et al. A case of so-called benign metastasizing leiomyoma responsive to progesterone. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1993;31:890–5.
 49. Ando H., Kusunoki S., Ota T. et al. Long-term efficacy and safety of aromatase inhibitor use for leiomyomatosis peritonealis disseminata. J Obstet Gynaecol Res 2017;43(9):1489–92. DOI: 10.1111/jog.13376
 50. Vilos G.A., Allaire C., Laberge P.Y., Leyland N. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(2):157–78.
 51. Altinoz M.A., Ozpinar A., Elmaci I. Reproductive epidemiology of glial tumors may reveal novel treatments: High-dose progestins or progesterone antagonists as endocrine-immune modifiers against glioma. Neurosurg Rev 2018;173:20–30. DOI: 10.1007/s10143-018-0953-1
 52. Jautzke G., Müller-Ruchholtz E., Thalmann U. Immunohistological detection of estrogen and progesterone receptors in multiple and well differentiated leiomyomatous lung tumors in women with uterine leiomyomas (so-called benign metastasizing leiomyomas). A report on 5 cases. Pathol Res Pr 1996;192(3):215–23. DOI: 10.1016/S0344-0338(96)80224-X
 53. Lewis E.I., Chason R.J., DeCherney A.H. et al. Novel hormone treatment of benign metastasizing leiomyoma: An analysis of five cases and literature review. Fertil Steril 2013;99(7):2017–24. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.147
 54. Safrai M., Chill H.H., Reuveni Salzman A., Shushan A. Selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine leiomyomas. Obstet Gynecol 2017;130(2):315–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002143
 55. Reis F.M., Bloise E., Ortega-Carvalho T.M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Best Pr Res Clin Obstet Gynaecol 2016;34:13–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015
 56. Kortekaas K.E., Pelikan H.M.P. Non-surgical intervention for retroperitoneal lymphogenic and pulmonary metastases of a benign leiomyoma: Treatment with ulipristal acetate. BMJ Case Rep 2018;2018:bcr2017222693. DOI: 10.1136/bcr-2017-222693
 57. Jiang J., He M., Hu X. et al. Deep sequencing reveals the molecular pathology characteristics between primary uterine leiomyoma and pulmonary benign metastasizing leiomyoma. Clin Transl Oncol 2018;20(8):1080–6. DOI: 10.1007/s12094-018-1847-y
 58. Ottlakan A., Borda B., Lazar G. et al. Treatment decision based on the biological behavior of pulmonary benign metastasizing leiomyoma. J Thorac Dis 2016;8(8):E672–6. DOI: 10.21037/jtd.2016.06.61

Вклад авторов

Х.Б. Котив, Е.М. Хмелевская, И.В. Берлев: разработка дизайна работы, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

Authors' contributions

Kh.B. Kotiv, E.M. Khmelevskaia, I.V. Berlev: development of the design of the work, review of publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Х.Б. Котив / Kh.B. Kotiv: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>

И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.02.2025. **Принята к публикации:** 04.03.2025. **Опубликована онлайн:** 31.07.2025.

Article submitted: 17.02.2025. **Accepted for publication:** 04.03.2025. **Published online:** 31.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-123-126>

Клиника, диагностика и лечение олеогранулемы молочной железы

С.Г. Алямкин, М.Т. Кулаев*Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; Россия, 430032 Саранск, ул. Ульянова, 26а***Контакты:** Сергей Геннадьевич Алямкин alyamkin.1980@mail.ru

Олеогранулема молочной железы является доброкачественным новообразованием, имитирующим рак молочной железы, что делает необходимым проведение дифференциальной диагностики между данными патологиями. В статье подробно разобраны клинические проявления, методы диагностики и лечения олеогранулем.

Ключевые слова: олеогранулема, жировой некроз молочной железы, маммография, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, тонкоигльная аспирационная биопсия

Для цитирования: Алямкин С.Г., Кулаев М.Т. Клиника, диагностика и лечение олеогранулемы молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):123–6.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-123-126>

Clinic, diagnostics and treatment of oleogranuloma of the mammary gland

S.G. Alyamkin, M.T. Kulaev*Medical Institute of the National Research Ogarev Mordovia State University; 26a Ulyanova St., Saransk 430032, Russia***Contacts:** Sergey Gennadyevich Alyamkin alyamkin.1980@mail.ru

Oleogranuloma of the breast is a benign neoplasm that imitates breast cancer, which necessitates differential diagnostics between these pathologies. In this article, we have examined in detail the manifestations, diagnostic methods, and treatment of oleogranuloma of the mammary gland.

Keywords: oleogranuloma, fat necrosis of the breast, mammography, ultrasound diagnostics, computed tomography, magnetic resonance imaging, fine-needle aspiration

For citation: Alyamkin S.G., Kulaev M.T. Clinic, diagnostics and treatment of oleogranuloma of the mammary gland. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):123–6. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-123-126>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей патологией среди злокачественных новообразований женского населения большинства стран мира. В Российской Федерации РМЖ занимает 1-е место как в структуре заболеваемости (21,2 %), так и в структуре смертности (15,9 %) женского населения от злокачественных новообразований [1]. Столь высокие показатели заболеваемости и смертности от РМЖ среди женского населения диктуют необходимость как раннего выявления данной патологии, так и повышения осведомленности врачей о тех патологиях, которые, не являясь злокачественными, могут имитировать

РМЖ, представляя собой диагностическую проблему для врачей. К таковым патологиям относят, например, олеогранулему (ОГ) молочной железы (МЖ) [2].

Олеогранулема (липогранулема, жировой некроз) МЖ является доброкачественным новообразованием МЖ. Она формируется в результате внешнего воздействия на тканевые структуры МЖ и представляет собой очаговый асептический некроз жировой клетчатки с ее последующим замещением рубцовой тканью [3].

Причины жирового некроза МЖ многочисленны. Наиболее часто врачи сталкиваются с посттравматическими ОГ. К другим причинам относят хирургические процедуры на МЖ (по увеличению или уменьшению

МЖ, т.е. пластические операции), тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) или core-биопсию, прием некоторых антикоагулянтов (варфарин), лечение РМЖ [4, 5].

Цель настоящей работы — повысить осведомленность врачей, в первую очередь врачей первого звена, а также онкологов и рентгенологов о данной относительно редкой патологии. Для этого нами были проанализированы научные статьи за период с 2004 по 2023 г. [1–11].

Статистика

Среди всех заболеваний МЖ частота жирового некроза оценивается в 2,75 %. Жировой некроз составляет 0,8 % всех новообразований МЖ. Средний возраст пациенток с ОГ составляет 50 лет [4].

Клиника

Клинически жировой некроз может протекать совершенно бессимптомно и не сопровождаться какими-либо патологическими проявлениями. Однако он может проявляться в виде уплотнения, иногда сопровождающегося болезненностью, отеком, втягиванием или утолщением кожи, расположенной выше. Размеры обычно не превышают 1,5 см. Сосок чаще не изменен. Реже наблюдается небольшое втяжение соска. Но, как правило, визуальные изменения МЖ отсутствуют, за исключением тех случаев, когда срок от момента травмы небольшой [6].

Инструментальная диагностика

В большинстве случаев маммография более эффективна в выявлении ОГ, чем ультразвуковое исследование (УЗИ), а магнитно-резонансная томография (МРТ) может использоваться для исключения злокачественного характера опухоли в дополнение к маммографии и УЗИ. Даже при использовании современных методов диагностики в некоторых случаях биопсия может быть неизбежна. Следует отметить, что для выявления ОГ большое значение имеют детально собранный анамнез и знакомство с результатами рентгенологического исследования [7].

Лучевая диагностика

На рентгенограммах проявления ОГ МЖ различны. На начальных этапах формирования ОГ может выглядеть как киста с прозрачным содержимым. Капсула жировой кисты обычно тонкая, с ровными краями. Капсула может обызвеститься, принимая вид яичной скорлупы.

На более поздних этапах ОГ визуализируется в виде узлового новообразования. Чаще всего ОГ визуализируется как затемнение неправильной формы с нечеткими контурами. Данное новообразование имеет неоднородную структуру за счет чередования участков

фиброза и жировой ткани. Кальцинаты имеются менее чем в половине зарегистрированных случаев. Если же кальцинаты есть, они обычно точечные и имеют неправильную форму. В этом случае необходима дифференциальная диагностика ОГ от РМЖ. Рентгенологические признаки ОГ и РМЖ могут быть схожими. Тень с неровными спикурообразными контурами, с просветлением в центре и зернистыми кальцинатами наблюдается как при ОГ, так и при РМЖ. Но если данное новообразование располагается близко к коже или ареоле, можно предположить, что оно возникло вследствие тупой травмы или хирургического вмешательства. Для установления точного диагноза необходимо проведение морфологического исследования [3, 5, 6, 8].

Ультразвуковое исследование является более безопасным и точным методом диагностики, чем маммография. Кроме того, УЗИ позволяет изучить структуру МЖ в реальном времени. Однако УЗИ относят к операторозависимым методам исследования, поскольку качество интерпретации результатов во многом определяется квалификацией специалиста [9].

При УЗИ ОГ визуализируется как гипоехогенное новообразование гетерогенной эхоструктуры с гиперэхогенным ободком. Данное новообразование имеет округлую форму и нечеткие контуры. В дополнение к сравнительной характеристике маммографии и УЗИ в контексте диагностики ОГ МЖ следует указать, что микрокальцинаты лучше визуализируются на маммограммах, чем при УЗИ [4, 6].

Компьютерная томография (КТ) является более точным рентгенологическим методом исследования, чем маммография. Однако в связи с высокой лучевой нагрузкой и ограниченным количеством аппаратов для проведения КТ в лечебно-профилактических учреждениях КТ назначается лишь пациентам с уже обнаруженными новообразованиями. При КТ визуализируются основные компоненты жирового некроза: разжиженный жир, некроз и воспаление [4, 10].

Магнитно-резонансная томография, как и КТ, является высокоинформативным методом исследования и назначается лишь при подозрении на злокачественный характер новообразования.

Жировой некроз обычно изоинтенсивен в теле МЖ и показывает низкую интенсивность сигнала в режиме T1-взвешенных изображений, что связано с его геморагическим и воспалительным содержанием.

Поскольку высокий сигнал жира мешает обнаружению изменений на томограммах, подавление жира важно для выявления жирового некроза по данным МРТ (режим жироводавления, fat saturation). Как упоминалось ранее, жировой некроз обычно изоинтенсивен жировой клетчатке на других участках МЖ. В случаях, когда жировой некроз не изоинтенсивен, магнитно-резонансный сигнал в T1-режиме может быть ниже, чем сигнал от жировой клетчатки на неизмененных участках МЖ.

Очаг жирового некроза окружен тонким или толстым ободком усиления. Контур может быть как ровным, так и неровным, спикурообразным, в связи с чем новообразование может имитировать РМЖ. Заостренные края обусловлены фиброзом. Фиброз проявляется как сильный, средний или слабый сигнал в зависимости от стадии развития процесса на T1-взвешенных изображениях. Кальцинаты, если они недостаточно большие, могут не визуализироваться при МРТ [4, 6, 10].

Морфологическая диагностика

Тонкоигольная аспирационная биопсия имеет высокую чувствительность и специфичность — 87 и 99 % соответственно. Однако диагностические возможности ТАБ ограничены в связи с тем, что при ТАБ могут быть получены недиагностические образцы и могут потребоваться повторные попытки взятия материала. ТАБ является надежным методом в сочетании с тщательно собранным анамнезом заболевания и клинической картиной.

Макроскопически ранние поражения выглядят как геморрагические очаги или области уплотненного жира. Со временем поражение может стать ярко-желтым (сапонизация), мелово-белым (кальцификация) или желто-серым (фиброз). В некоторых случаях в очаге жирового некроза формируется полость.

Микроскопически на ранних этапах формирования ОГ наблюдаются кровоизлияние, безъядерные адипоциты, пенистые макрофаги и многоядерные гигантские клетки. Чуть позже в очаге жирового некроза формируется фиброз с несколькими пенистыми макрофагами и многоядерными гигантскими клетками. Скопления гемосидерина в макрофагах

могут быть косвенным доказательством отдаленного кровоизлияния. Дистрофическая кальцификация наблюдается на более отдаленных этапах формирования ОГ [4, 5].

Следует отметить, что решающим методом в установлении окончательного диагноза является плановое гистологическое исследование удаленного новообразования.

Лечение

Очаг жирового некроза может рассосаться самостоятельно. В этом случае необходимо ежегодное наблюдение у маммолога. В остальных же случаях необходимо хирургическое лечение. Общепринятым хирургическим методом лечения ОГ МЖ является секторальная резекция МЖ, часто со срочным гистологическим исследованием препарата [3, 11].

Заключение

Таким образом, ОГ МЖ является редким заболеванием, которое может имитировать злокачественные новообразования МЖ. Даже современные методы инструментальной диагностики и морфологическое исследование биопсийного материала не всегда позволяют отличить РМЖ от ОГ МЖ. Тщательно собранный анамнез, связь с хирургическим вмешательством или тупой травмой МЖ в сочетании с поверхностной локализацией патологического очага позволяют заподозрить ОГ МЖ. Врачи первого звена должны своевременно направить пациента с подозрением на РМЖ или ОГ МЖ к онкологу для дальнейшей диагностики и решения вопроса о хирургическом лечении данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии 2022;68(3):286–93. Merabishvili V.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure (population study at the federal district level). Voprosy onkologii = Oncology Issues 2022;68(3):286–93. (In Russ.).
2. Majithia J., Haria P., Popat P. et al. Fat necrosis: A consultant's conundrum. Front Oncol 2023;16:12:926396. DOI: 10.3389/fonc.2022.926396
3. Магомедова Д.А. Жировой некроз молочной железы. Доступно по: <https://mammo-center.ru/blog/jirovoi-nekroz-molochnoi-jelezi>. Magomedova D.A. Fat necrosis of the mammary gland. Available at: <https://mammo-center.ru/blog/jirovoi-nekroz-molochnoi-jelezi>. (In Russ.).
4. Kerridge W.D., Kryvenko O.N., Thompson A. et al. Fat necrosis of the breast: A pictorial review of the mammographic, ultrasound, CT, and MRI findings with histopathologic correlation. Radiol Res Pract 2015;2015:613139. DOI: 10.1155/2015/613139
5. Tan P.H., Lai L.M., Carrington E.V. et al. Fat necrosis of the breast — A review. Breast 2006;15(3):313–8. DOI: 10.1016/j.breast.2005.07.003
6. Taboada J.L., Stephens T.W., Krishnamurthy S. et al. The many faces of fat necrosis in the breast. AJR Am J Roentgenol 2009;192(3):815–25. DOI: 10.2214/AJR.08.1250
7. Atasoy M.M., Oren N.C., Ilica A.T. Sonography of fat necrosis of the breast: Correlation with mammography and MR imaging. J Clin Ultrasound 2013;41(7):415–23. DOI: 10.1002/jcu.22061
8. Торгашова И.С., Кулаев М.Т. Лучевая диагностика посттравматических олеогранулем молочной железы (по данным Республиканского онкологического диспансера г. Саранска). Медицинский алфавит 2017;3(35):36–9. Torgashova I.S., Kulaev M.T. Radiological diagnosis of post-traumatic oleogranulomas of breast according to Republican

- Oncological Dispensary (Saransk, Russia). Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet 2017;3(35):36–9. (In Russ.).
9. Магомедова Д.А. Разница между маммографией и УЗИ молочных желез. Доступно по: <https://mammo-center.ru/blog/otlichiya-mammografii-ot-uzi>.
Magomedova D.A. The difference between mammography and ultrasound of the mammary glands. Available at: <https://mammo-center.ru/blog/otlichiya-mammografii-ot-uzi>. (In Russ.).
 10. Chala L.F., Barros N., Moraes P.C. et al. Fat necrosis of the breast: Mammographic, sonographic, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. Curr Probl Diagn Radiol 2004;33(3):106–26.
DOI: 10.1067/j.cpradiol.2004.01.001
 11. Волкова Н.А. Анализ результатов лечения больных липогранулемами молочной железы. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2014;4(4):428.
Volkova N.A. Analysis of treatment results for patients with breast lipogranulomas. Bulletin of Medical Internet Conferences 2014;4(4):428. (In Russ.).

Вклад авторов

С.Г. Алямки: написание и техническое редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи, оформление библиографии;
М.Т. Кулаев: идея публикации, написание статьи.

Authors' contributions

S.G. Alyamkin: writing and technical editing of the article, review of publications on the topic of the article, preparation of the bibliography;
M.T. Kulaev: idea of the publication, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Алямки / S.G. Alyamkin: <https://orcid.org/0009-0001-0167-263X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-00-00>

Современные подходы к первой линии терапии рака эндометрия: роль комбинации ленватиниба и пембролизумаба

В.М. Нечушкина^{1, 2}, С.В. Хохлова^{3, 4}, Д.А. Носов⁵, Е.А. Ульрих^{6–8}, Л.А. Коломиец^{9, 10},
А.А. Румянцев¹¹, Г.А. Раскин^{12, 13}

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603155 Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, 18/1;

²Автономная некоммерческая организация «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 11/2;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁷ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

¹⁰ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, ул. Московский тракт, 2;

¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

¹²ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

¹³Медицинский институт им. Березина Сергея; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43

Контакты: Валентина Михайловна Нечушкина drnечushkina@mail.ru

Рак эндометрия (РЭ) остается наиболее распространенным гинекологическим злокачественным новообразованием в России, с тенденцией к увеличению заболеваемости и росту связанной с ним летальности. Значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов развития РЭ привел к созданию молекулярной классификации РЭ, что позволило внедрить методы персонализированного лечения. Определение статуса микросателлитной нестабильности (MSI) и дефицита системы репарации неспаренных оснований (dMMR), а также выявление мутаций в генах *POLE* и *TP53* становятся ключевыми элементами диагностики и выбора тактики терапии. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала клиническую эффективность в лечении пациенток с rMMR/MSS-фенотипом во второй линии. Исследования 309 и LEAP-001 подтвердили преимущество комбинации ленватиниба и пембролизумаба у пациенток с rMMR/MSS-фенотипом опухоли после предшествующей лекарственной терапии. Экспертный консенсус подчеркивает необходимость тестирования на dMMR/MSI для всех пациенток при первичной диагностике РЭ и целесообразность как можно более раннего использования иммунотаргетной терапии ленватинибом и пембролизумабом уже на этапе первой линии у пациенток с rMMR/MSS-фенотипом и предшествующей системной терапией. Целью настоящего обзора является анализ современных подходов к системной терапии РЭ и оценка клинического значения комбинированной иммунотаргетной терапии и роли молекулярной диагностики в выборе тактики лечения.

Ключевые слова: рак эндометрия, MSS/rMMR, ленватиниб, пембролизумаб, иммунотерапия, первая линия терапии

Для цитирования: Нечушкина В.М., Хохлова С.В., Носов Д.А. и др. Современные подходы к первой линии терапии рака эндометрия: роль комбинации лenvатиниба и пембролизумаба. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):127–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-00-00>

Current approaches to first-line therapy for endometrial cancer: the role of lenvatinib and pembrolizumab combination therapy

V.M. Nechushkina^{1, 2}, S.V. Khokhlova^{3, 4}, D.A. Nosov⁵, E.A. Ulrikh^{6–8}, L.A. Kolomiets^{9, 10}, A.A. Rumyantsev¹¹, G.A. Raskin^{12, 13}

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 18/1 Verkhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603155, Russia;

²Autonomous non-commercial organization “Scientific and Educational Center “Eurasian Oncology Program” EAFO; 1 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia;

⁴Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁶Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

⁷N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁸I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁹V.A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

¹⁰Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

¹¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

¹²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

¹³Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

¹⁴Medical Institute named after Berezin Sergey; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Valentina Mikhaylovna Nechushkina drnechushkina@mail.ru

Endometrial cancer (EC) remains the most common gynecologic oncology disease in Russia, with a tendency toward increasing incidence and associated mortality. In recent years, significant progress has been made in understanding the molecular mechanisms underlying the disease, leading to the development of a molecular classification of EC, which has enabled the implementation of personalized treatment approaches. Determining the status of microsatellite instability (MSI) and deficiency in the mismatch repair system (dMMR), as well as identifying mutations in the *POLE* and *TP53* genes, has become a key component in diagnosis and decision-making regarding therapy.

The combination of lenvatinib and pembrolizumab has demonstrated clinical efficacy in pMMR/MSS EC in the second-line setting. The Study 309 and LEAP-001 trials confirm the clinical benefit of lenvatinib and pembrolizumab in patients with pMMR/MSS tumor phenotypes following prior systemic therapy. Expert consensus highlights the necessity of testing all patients for dMMR/MSI at initial EC diagnostics and supports the early use of immunotargeted therapy with lenvatinib and pembrolizumab already in the setting for patients with pMMR/MSS phenotype and prior adjuvant systemic therapy. The aim of this review is to analyze current approaches to systemic therapy for EC, assess the clinical significance of lenvatinib and pembrolizumab therapy, and examine the role of molecular diagnostics in guiding treatment decisions.

Keywords: endometrial cancer, MSS/pMMR, lenvatinib, pembrolizumab, immunotherapy, first-line therapy

For citation: Nechushkina V.M., Khokhlova S.V., Nosov D.A. et al. Current approaches to first-line therapy for endometrial cancer: the role of lenvatinib and pembrolizumab combination therapy. Опухоли женской репродуктивной системы = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(2):127–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-00-00>

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием в России. За последнее время наблюдается значительный рост как заболеваемости (с 22 242 случаев в 2013 г. до 29 233 случаев в 2023 г.), так и смертности от данной патологии (с 6 648 случаев в 2013 г. до 7 097 случаев

в 2023 г.) [1]. Вопреки тенденции к снижению летальности, наблюдаемой при большинстве солидных опухолей, смертность от РЭ растет [2].

Появление молекулярной классификации The Cancer Genome Atlas стало началом индивидуализации лечения РЭ [3]. Использование такого биомаркера как MMR

(mismatch repair, репарация неспаренных оснований) привело к широкому применению иммунотерапии в лечении РЭ. Это фактически открыло эру иммунотерапии РЭ [4].

На основании результатов исследования GOG-0209, которые были впервые опубликованы в 2012 г., стандартом лечения 1-й линии при рецидивирующем и распространенном РЭ стала химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины (обычно карбоплатина в сочетании с паклитакселом) [5, 6]. Однако результаты лечения пациенток с распространенным и метастатическим РЭ при применении стандартной ХТ остаются неудовлетворительными: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет только 18 % [7].

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба после предшествующей платиносодержащей ХТ была одобрена к применению в России в 2020 г. для лечения РЭ с MMR-профицитом (pMMR)/микросателлитной стабильностью (MSS) [8, 9]. В последующем исследовании LEAP-001, в которое были включены и пациентки, получавшие ранее адъювантную или неoadъювантную ХТ, комбинация ленватиниба с пембролизумабом сравнивалась со стандартным режимом паклитаксела с карбоплатином в 1-й линии терапии. В подгрупповом анализе в группе с адъювантной/неoadъювантной ХТ было продемонстрировано достоверное преимущество комбинации пембролизумаба с ленватинибом в сравнении с паклитакселом и карбоплатином, что подтвердило эффективность раннего начала иммунотаргетной терапии.

С целью разрешения противоречий в лечении распространенного РЭ, повышения качества лекарственного лечения пациенток с данной патологией проведен экспертный совет по лечению распространенного РЭ. Настоящий обзор охватывает современные подходы к 1-й линии лечения РЭ, роль диагностического алгоритма (включая молекулярное тестирование) в выборе лечения и представляет экспертный консенсус по применению ленватиниба на начальных этапах терапии.

Первая линия лечения рака эндометрия

Комбинация карбоплатина и паклитаксела заняла место стандарта терапии 1-й линии при РЭ в 2013 г. [10]. При этом стандарта 2-й и последующих линий не было. До 2018 г. практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2-ю и последующие линии лечения описывали так: «Прогрессирование РЭ после ХТ 1-й линии в большинстве случаев свидетельствует о резистентности опухоли к противоопухолевым средствам» [11]. Появление иммунотерапии пембролизумабом при дефиците репарации неспаренных оснований (dMMR)/микросателлитной нестабильности (MSI) и комбинации ленватиниба и пембролизумаба при pMMR/MSS открыло нехимиотерапевтические опции лечения РЭ [11].

В действующих практических рекомендациях RUSSCO представлены более широкие возможности лечения РЭ по сравнению с рекомендациями Минздрава России.

Первая линия лечения:

- комбинация паклитаксела, карбоплатина и пембролизумаба с последующей поддерживающей терапией пембролизумабом для всех пациенток;
- режимы лечения при dMMR/MSI:
 - комбинация паклитаксела, карбоплатина и атезолизумаба с последующей поддерживающей терапией атезолизумабом;
 - комбинация паклитаксела, карбоплатина и дурвалумаба с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом [12];
- режимы лечения при pMMR/MSS:
 - комбинация паклитаксела, карбоплатина и дурвалумаба с последующей поддерживающей терапией комбинацией дурвалумаба и олапариба [12];
 - комбинация ленватиниба и пембролизумаба (при прогрессировании в течение 6 мес после окончания адъювантной ХТ).

Первая линия терапии проводится:

- при III–IV стадии заболевания и наличии остаточной опухоли после хирургического лечения;
- при прогрессировании процесса у пациентки, не получавшей ранее лекарственную терапию;
- при рецидивирующем РЭ без предшествующей ХТ, за исключением случаев адъювантной/неoadъювантной терапии.

Если после адъювантной/неoadъювантной ХТ (как правило, платиносодержащей) прошло >12 мес, возможно повторить режим на основе препаратов платины. Для оценки полноты циторедукции рекомендуется выполнение компьютерной томографии органов малого таза и брюшной полости с контрастированием перед началом лекарственного лечения. Для оценки распространения диссеминированного РЭ рекомендуется выполнять компьютерную томографию органов малого таза, живота, грудной клетки с контрастированием. Магнитно-резонансная томография органов малого таза не имеет преимуществ перед компьютерной томографией для оценки больных после операции и контроля динамики болезни при проведении лекарственного лечения.

Вторая линия лечения рака эндометрия

Вторая линия лечения включает как предпочтительные режимы ленватиниб с пембролизумабом при pMMR/MSS и монотерапию пембролизумабом при dMMR/MSI.

Рекомендации Минздрава России более консервативны в отношении комбинаций иммунотерапевтических препаратов [13]:

- в 1-й линии комбинация паклитаксела, карбоплатина и пембролизумаба возможна только для dMMR/MSI-опухолей;
- во 2-й линии при rMMR/MSS применяется комбинация ленватиниба и пембролизумаба, при dMMR/MSI — монотерапия пембролизумабом. Оба режима вынесены в начало списка возможных опций 2-й линии лечения РЭ.

Следует отметить, что частота dMMR/MSI при РЭ составляет около 25 %, частота rMMR/MSS — около 75 %.

Исследование NRG-GY018, где в 1-й линии терапии изучалось добавление пембролизумаба к ХТ всем пациенткам с III–IV стадией или при рецидиве РЭ, продемонстрировало улучшение результатов лечения при применении комбинации пембролизумаба и ХТ в подгруппе dMMR/MSI-опухолей: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе пембролизумаба и ХТ не была достигнута, а в группе ХТ составила 8,3 мес (95 % доверительный интервал 6,5–12,3 мес). В подгруппе rMMR/MSS-опухолей медиана ВБП в группе пембролизумаба и ХТ составила 13,1 мес по сравнению с 8,7 мес в группе ХТ (95 % доверительный интервал 0,44–0,74). Данные по медиане ОВ на момент анализа были незрелыми [14].

При лечении dMMR/MSI-РЭ комбинациями достарлимаба с карбоплатином и паклитакселом, и дурвалумаба с карбоплатином и паклитакселом и последующей поддерживающей терапией дурвалумабом и олапарибом было продемонстрировано увеличение медианы ВБП, получение зрелых данных по медиане ОВ ожидается [15]. При лечении dMMR/MSI-РЭ комбинацией атезолизумаба и ХТ медиана ВБП не была достигнута, а в группе ХТ составила 6,9 мес, при этом медиана ОВ в подгруппе комбинации атезолизумаба и ХТ не была достигнута, а в подгруппе ХТ составила 25,7 мес; при лечении rMMR/MSS-РЭ комбинация атезолизумаба и ХТ не увеличила ни медиану ВБП, ни медиану ОВ [16].

Во 2-й линии лечения выделены предпочтительные режимы: ленватиниб и пембролизумаб для rMMR/MSS-популяции и монотерапия пембролизумабом для dMMR/MSI-популяции. При этом оставлена возможность возврата к платиносодержащей терапии при сохранении платиночувствительности. Концепция платиночувствительности подробно изучена при раке яичников. При РЭ мы располагаем небольшими ретроспективными данными, поддерживающими эту концепцию [13].

Применение комбинации ленватиниба и пембролизумаба при РЭ ограничено только 2-й линией. Данную комбинацию можно применять при наличии предшествующей системной терапии в любом режиме: неоадьювантном или адьювантном, что предполагает использование комбинации ленватиниба и пембро-

лизумаба и в качестве 1-й линии терапии при rMMR/MSS-РЭ [17].

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба стала стандартом для лечения rMMR/MSS-опухолей после 1 режима системной терапии после того, как в исследовании II фазы была продемонстрирована частота объективного ответа 36 % [18]. В исследовании III фазы была показана сопоставимая эффективность: частота объективного ответа при rMMR/MSS-опухолях составила 32 % [19]. Для сравнения: ХТ в той же клинической ситуации приводит к достижению объективного ответа в 10–20 % случаев [20]. Кроме того, было продемонстрировано увеличение медианы ВБП до 6,6 мес в группе пембролизумаба и ленватиниба против 3,8 мес в группе ХТ, а медиана ОВ достигла 17,4 мес по сравнению с 12 мес в группе ХТ [19]. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что все подгруппы пациенток независимо от возраста и гистологического типа опухоли получили клиническую пользу от назначения данной комбинации при сохранении качества жизни.

Следующим этапом изучения комбинации ленватиниба и пембролизумаба стало исследование III фазы LEAP-001, задачей которого была попытка замены комбинации карбоплатина и паклитаксела комбинацией ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии лечения РЭ [21]. В исследование включались пациентки, не получавшие ранее ХТ. Исключение составили пациентки, которые получали ее в адьювантном или неоадьювантном режиме. Исследование не продемонстрировало преимуществ иммунотаргетной терапии перед ХТ карбоплатином и паклитакселом в 1-й линии лечения в популяции в целом [22]. Однако особенно интересна группа пациенток, получивших предшествующую системную терапию (адьювантную/неоадьювантную), доля которых составила 15 % в подгруппе rMMR/MSS-РЭ. Медиана ВБП у этих пациенток составила 12,5 мес в группе ленватиниба и пембролизумаба и 8,3 мес в группе карбоплатина и паклитаксела (различия статистически значимы). В этой же подгруппе отмечена тенденция к росту ОВ: медиана ОВ в группе ленватиниба и пембролизумаба составила 34,2 мес против 21,1 мес в группе карбоплатина и паклитаксела (различия не достигли статистической значимости) [22].

Суммируя данные исследований LEAP-001 и 309, можно сделать вывод о том, что при rMMR/MSS-РЭ пациентка, получившая ранее ХТ, получит большую клиническую пользу при более раннем назначении терапии ленватинибом и пембролизумабом. При rMMR/MSS-РЭ у пациенток, получивших ХТ, объективный ответ составил 60 % по данным исследования LEAP-001 и 32 % по данным исследования 309 (в смешанной группе пациенток, получивших ленватиниб и пембролизумаб в 1-й линии после предшествующей адьювантной терапии, а также во 2-й линии) [19, 22].

Профиль безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба в исследованиях LEAP-001 и 309 сопоставим. В целом переносимость терапии описывалась исследователями как хорошая. Качество жизни пациенток ухудшалось и на фоне ХТ, и на фоне иммунотаргетной терапии, ухудшение было сопоставимым [22].

Таким образом, комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала клиническую эффективность в 1-й линии лечения pMMR/MSS-PЭ после предшествующей неоадьювантной или адьювантной ХТ. Эта популяция пациенток изучалась в исследованиях 309 и LEAP-001, и величина объективного ответа и медиана ВБП были выше при использовании комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии, чем во 2-й.

Рак эндометрия: объем и место диагностических исследований с точки зрения морфолога

Действующая классификация наиболее частого варианта РЭ — эндометриоидной аденокарциномы предполагает использование молекулярной классификации, что, согласно Всемирной организации здравоохранения, является важным этапом диагностики РЭ [23]. В настоящее время выделяют 4 молекулярных подтипа РЭ:

- *POLE*-ультрамутированный;
- с dMMR;
- с мутациями гена белка p53;
- не имеющий специфического молекулярного профиля.

Исследование мутаций в гене *POLE* (хот-спот-мутации в экзонуклеазном домене), иммуногистохимическое исследование для определения MMR и p53 строго рекомендуются для повышения качества морфологической диагностики независимо от гистологического типа опухоли [24].

Имеются корреляции клинических и молекулярных характеристик. Так, для *POLE*-ультрамутированного РЭ характерны молодой возраст пациенток и хороший прогноз, для MMR-дефицитного — ассоциация с синдромом Линча (в ряде случаев) и промежуточный прогноз, для p53-мутантного — манифестация на поздних стадиях и плохой прогноз, для неспецифического молекулярного подтипа — высокий индекс массы тела пациенток и прогноз от промежуточного к хорошему.

К использованию молекулярной классификации нужно подходить, учитывая механизм формирования мутаций. Так, нарушение функционирования полимеразы эpsilon (*POLE*) характеризуется множественными повреждениями ДНК, что отражено в названии этого типа РЭ — «*POLE*-ультрамутированный». При этом возникшая мутация гена белка p53, драйверная в случаях серозного рака, здесь становится

пассажи́рской, не внося вклада в ухудшение прогноза [25].

Широкому использованию молекулярной классификации мешала плохая доступность секвенирования нового поколения — основного метода диагностики мутаций в гене *POLE*. Однако в настоящее время Всемирная организация здравоохранения рекомендует проводить исследование 5 «горячих точек», что позволяет выявить 98 % мутаций в гене *POLE* [25]. Таким доступным методом может стать полимеразная цепная реакция. Набор реагентов, производимых в России, в начале 2025 г. находится в процессе регистрации.

Частота мутаций *POLE* остается высокой при анализе опухолей, кажущихся агрессивными при стандартном гистологическом исследовании [26]. Определение мутаций *POLE* возможно на этапе исследования соскоба эндометрия [25].

Значимой системой репарации ДНК является MMR. При ее повреждении мутации гена белка p53 тоже носят характер пассажирских, не влияющих на клинический исход [25]. Сам подтип РЭ с dMMR называется гипермутированным, потому что количество невосстановленных из-за повреждения системы репарации участков значительно.

Нарушение MMR, проявляющееся выпадением экспрессии одного из 4 белков этой системы (MSH6, MSH2, PMS2, MLH1), происходит на раннем этапе онкогенеза, что может быть зафиксировано уже при атипической гиперплазии эндометрия [27].

p53-мутантный РЭ, исходя из определения, не должен содержать мутацию *POLE* или нарушения MMR. На светооптическом уровне этот агрессивный подтип может проявляться как серозным, светлоклеточным, недифференцированным раком, карциносаркомой, так и эндометриоидной аденокарциномой, в том числе low grade [28].

Еще один тип РЭ, называемый в англоязычной литературе «неспецифицированный», т. е. не имеющий специфического молекулярного профиля, характеризуется наличием p53 «дикого» типа и в настоящее время делится на 2 подтипа в зависимости от наличия или отсутствия эстрогеновых рецепторов.

HER2-гиперэкспрессия чаще встречается при p53-мутантном РЭ. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендует исследовать HER2 при любом p53-мутантном РЭ независимо от гистологического типа опухоли. Используется иммуногистохимическое исследование, при его сомнительном результате проводят флуоресцентную гибридизацию *in situ* [24].

По нашему мнению, исследование dMMR, мутаций гена белка p53 и *POLE* (методом полимеразной цепной реакции) необходимо выполнять одновременно. Интерпретацию результатов нужно проводить последовательно: 1) мутации *POLE*; 2) dMMR; 3) мутации

p53. К интерпретации следующего шага переходят при отрицательном результате предыдущего. Данные исследования позволяют повысить достоверность морфологической диагностики РЭ и оптимизировать тактику лечения.

Мнение экспертов: клиническое значение комбинированной иммунотаргетной терапии при раке эндометрия в России

Клинические показания к применению комбинации лenvатиниба с пембролизумабом для лечения MSS/pMMR-РЭ:

1. В 1-й линии лечения при прогрессировании РЭ III–IV стадий после ранее выполненной полной циторедукции и адъювантной/неоадъювантной ХТ (как правило, комбинацией паклитаксела и карбоплатина) вне зависимости от времени от окончания ХТ.
2. Во 2-й линии лечения при прогрессировании на фоне или после 1-й линии терапии (как правило, комбинацией паклитаксела и карбоплатина) независимо от интервала после окончания 1-й линии РЭ.

Практические рекомендации по применению лenvатиниба и пембролизумаба в 1-й линии лечения. Лenvа-

тиниб и пембролизумаб используются в 1-й линии лечения MSS/pMMR-РЭ исключительно после предшествующей неоадъювантной или адъювантной системной терапии.

Иммуногистохимическая диагностика. Целесообразно определение MMR-статуса опухолевых клеток в рамках молекулярной диагностики РЭ. Это исследование необходимо выполнять на этапе первичной диагностики с целью определения прогноза и выбора тактики лечения.

Определение MMR-статуса необходимо выполнять всем пациенткам.

У пациенток, наблюдающихся по поводу РЭ, определение MMR-статуса показано при прогрессировании заболевания и необходимости дальнейшей противоопухолевой терапии.

По мнению экспертов, комбинация лenvатиниба и пембролизумаба при pMMR/MSS-РЭ показана после 1 режима лечения (как правило, комбинацией карбоплатина и паклитаксела), проведенного в любых условиях (неоадъювантное, адъювантное лечение или 1-я линия). Оптимальная клиническая стратегия предусматривает раннее определение MMR-статуса опухолевых клеток на этапе первичной диагностики РЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 250 p. (In Russ.)
2. Gao S., Wang J., Li Z. et al. Global Trends in incidence and mortality rates of endometrial cancer among individuals aged 55 years and above from 1990 to 2021: An analysis of the global burden of disease. *Int J Womens Health* 2025;17:651–62. DOI: 10.2147/IJWH.S499435
3. Getz G., Gabriel S.B., Cibulskis K. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113
4. Di Dio C., Bogani G., Di Donato V. et al. The role of immunotherapy in advanced and recurrent MMR deficient and proficient endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2023;169:27–33. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.11.031
5. Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
6. Gordhandas S., Zamarinelli W.A., Rios-Doria E.V. et al. Current evidence-based systemic therapy for advanced and recurrent endometrial cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 2023;21(2):217–26. DOI: 10.6004/jnccn.2022.7254
7. Clarke M.A., Devesa S.S., Harvey S.V., Wentzensen N. Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of nonendometrioid cancers. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1895–908. DOI: 10.1200/JCO.19.00151
8. Кедрова А.Г., Беришвили А.И., Грея Т.А. Лenvатиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):72–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
Kedrova A.G., Berishvili A.I., Greya T.A. Lenvatinib and pembrolizumab in patients with advanced uterine cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020;16(3):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
9. Румянцев А.А., Протасова А.Э., Гречкина А.А. и др. Эффективность и безопасность лenvатиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные продолженного исследования реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):111–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118
Rumyantsev A.A., Protasova A.E., Grechkina A.A. et al. Efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with endometrial cancer: data from an extended study of routine clinical practice in Russia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):111–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118
10. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком тела матки. Злокачественные опухоли 2013;2013:149–58.

- Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with uterine cancer. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2013;2013:149–58. (In Russ.)
11. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли* 2020;10(3s2–1):242–56. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-14
 - Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine body cancer and uterine sarcomas. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2020;10(3s2–1):242–56. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-14
 12. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Рак тела матки и саркомы матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2):165–88. Доступно по: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-06.pdf.
 - Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Uterine body cancer and uterine sarcomas. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2024;14(3s2):165–88. Available at: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-1_2-06.pdf. (In Russ.).
 13. Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. Uterine body cancer and uterine sarcomas: clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2024. (In Russ.).
 14. Eskander R.N., Sill M.W., Beffa L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: Overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nat Med* 2025;31:1539–46. DOI: 10.1038/s41591-025-03566-1
 15. Scott B. Advancements in endometrial cancer research in 2024. *EMJ Oncol* 2024;13(Suppl):2–13. DOI: 10.33590/emjoncol/11000026
 16. Colombo N., Biagioli E., Harano K. et al. Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(9):1135–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00334-6
 17. Румянцев А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2022;18(2):119–26. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126
 - Rumyantsev A.A. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126
 18. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627
 19. Makker V., Colombo N., Herráez A.C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: Updated efficacy and safety from the randomized phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023;41(16):2904–10. DOI: 10.1200/JCO.22.02152
 20. Fleming G.F. Second-line therapy for endometrial cancer: The need for better options. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3535–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.7225
 21. Marth C., Moore R.G., Bidzinski M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy for advanced or recurrent endometrial cancer: Primary results of the phase 3 ENGOT-en9/LEAP-001 study. *Int J Gynecol Cancer* 2024. DOI: 10.1136/ijgc-2024-esgo.1115
 22. Marth C., Tarnawski R., Tyulyandina A. et al. Phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab plus lenvatinib *versus* chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: ENGOT-en9/LEAP-001. *Int J Gynecol Cancer* 2022. DOI: 10.1136/ijgc-2021-003017
 23. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. *World Heal Organ Classif Tumours* 2014.
 24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. 2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
 25. León-Castillo A., Britton H., McConechy M.K. et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250(3):323–35. DOI: 10.1002/path.5372
 26. Yu S., Sun Z., Zong L. et al. Clinicopathological and molecular characterization of high-grade endometrial carcinoma with *POLE* mutation: A single center study. *J Gynecol Oncol* 2022;33(3):e38. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e38
 27. Jumaah A.S., Al-Haddad H.S., Salem M.M. et al. Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Pathol Transl Med* 2021;55(3):202–11. DOI: 10.4132/JPTM.2021.02.19
 28. Momeni-Boroujeni A., Dahoud W., Vanderbilt C.M. et al. Clinicopathologic and genomic analysis of TP53-mutated endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2021;27(9):2613–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4436

Вклад авторов

В.М. Нечушкина, С.В. Хохлова, Д.А. Носов, Е.А. Ульрих, Л.А. Коломиец, А.А. Румянцев, Г.А. Раскин: написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

V.M. Nechushkina, S.V. Khokhlova, D.A. Nosov, E.A. Ulrikh, L.A. Kolomiets, A.A. Rumyantsev, G.A. Raskin: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Нечушкина / V.M. Nechushkina: <https://orcid.org/0000-0002-1855-9692>

С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>

Д.А. Носов / D.A. Nosov: <https://orcid.org/0000-0001-8415-5197>

Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Г.А. Раскин / G.A. Raskin: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-135-144>

Рецидив пограничной опухоли яичников во время беременности – оправдана ли выжидательная тактика?

Клинический случай и обзор литературы

Ю.А. Чекина¹, Е.А. Калинина¹, О.А. Ли¹, Е.Г. Кошечкина¹, А.Д. Джарбаева¹, Е.Л. Дикарева¹,
А.Ф. Урманчеева^{2,3}, Е.А. Ульрих¹⁻³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Юлия Андреевна Чекина chekina.julia@mail.ru

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) – новообразования с низким злокачественным потенциалом, которые характеризуются атипичной пролиферацией эпителия без деструктивной стромальной инвазии. Они составляют 15–20 % всех эпителиальных опухолей яичников, наиболее распространенными из них являются серозные и муцинозные ПОЯ. Заболеваемость ПОЯ варьирует от 1,5 до 4,8 случая на 100 тыс. женщин, при этом как минимум треть из них на момент установления диагноза моложе 40 лет, поэтому один из важнейших аспектов лечения заключается в сохранении фертильности. «Золотым стандартом» органосохраняющего лечения является резекция пораженного яичника или аднексэктомия с обязательным хирургическим стадированием. Большинство ПОЯ диагностируются на ранних стадиях (I по FIGO), что обеспечивает благоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость пациенток составляет 95 %, 10-летняя – 90 %. Рецидивы встречаются в 5–34 % случаев, чаще в форме пограничных опухолей, реже – инвазивных. Несмотря на то что консервативное лечение относится к одному из факторов риска развития последующих рецидивов, его влияние на снижение общей выживаемости доказано не было. Мы описываем клинический случай органосохраняющего лечения рецидивирующей серозной ПОЯ во время второй беременности, впервые выявленной у молодой девушки в I триместре ее первой беременности.

Ключевые слова: пограничная опухоль яичников, рецидив, органосохраняющее лечение, беременность

Для цитирования: Чекина Ю.А., Калинина Е.А., Ли О.А. и др. Рецидив пограничной опухоли яичников во время беременности – оправдана ли выжидательная тактика? Клинический случай и обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):135–44.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-135-144>

Recurrence of borderline ovarian tumor during pregnancy – is wait-and-see approach a possible strategy? Case report and literature review

Yu.A. Chekina¹, E.A. Kalinina¹, O.A. Li¹, E.G. Koshevaya¹, A.D. Dzharbaeva¹, E.L. Dikareva¹,
A.F. Urmancheeva^{2,3}, E.A. Ulrikh¹⁻³

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Yuliya Andreevna Chekina chekina.julia@mail.ru

Borderline ovarian tumors (BOT) are neoplasms with low malignant potential, which are characterized by atypical epithelial proliferation without destructive stromal invasion. They account for 15–20 % of all epithelial ovarian tumors, with serous and mucinous BOT being the most common. The incidence of BOT ranges from 1.5 to 4.8 cases per 100,000 women, with at least one-third of patients being younger than 40 years at the time of diagnosis. Therefore, one of the most critical aspects of treatment is fertility preservation. The “gold standard” for organ-sparing treatment is resection of the affected ovary or adnexectomy, accompanied by mandatory surgical staging. Most BOT are diagnosed at early stages (FIGO I), ensuring a favorable prognosis with a 5-year survival rate of 95 % and a 10-year survival rate of 90 %. Recurrences occur in 5–34 % of cases, most often as borderline tumors and less frequently as invasive ones. Although conservative treatment is considered one of the risk factors for subsequent recurrences, its impact on overall survival has not been proven. We describe a clinical case of fertility-sparing treatment for a recurrent during second pregnancy BOT, initially diagnosed in a young woman during the first trimester of her first pregnancy.

Keywords: borderline ovarian tumor, recurrence, fertility-sparing surgery, pregnancy

For citation: Chekina Yu.A., Kalinina E.A., Li O.A. et al. Recurrence of borderline ovarian tumor during pregnancy – is wait-and-see approach a possible strategy? Case report and literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):135–44. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-135-144>

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ), признанные в 1971 г. Международной федерацией акушерства и гинекологии (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) опухолями с низким злокачественным потенциалом [1], представляют собой новообразования с атипичной пролиферацией эпителия без деструктивной стромальной инвазии. ПОЯ составляют 15–20 % всех эпителиальных новообразований яичников; наиболее распространенными гистотипами являются серозные (53 %) и муцинозные (43 %) ПОЯ, в то время как светлоклеточные, серомуцинозные, эндометриоидные опухоли и опухоли Бреннера встречаются гораздо реже [2].

Заболеваемость ПОЯ варьирует от 1,5 до 2,5 случая на 100 тыс. у американских женщин и около 4,8 случая на 100 тыс. в европейской популяции [1]. Возраст пациенток на момент установления диагноза, по различным эпидемиологическим данным, в 1/3 случаев составляет меньше 40 лет, в связи с чем клиническое ведение ПОЯ сопровождается такой важной задачей, как сохранение фертильности [3].

За последние десятилетия оперативное лечение перешло от радикального подхода к более консервативному. В настоящее время щадящая фертильность хирургия является лечением первого выбора у молодых пациенток [4]. Рекомендованы органосохраняющие операции в объеме резекции или аднексэктомии опухолевого измененного яичника лапаротомным или лапароскопическим доступом [2, 5]. Помимо этого обязательным является хирургическое стадирование, включающее ревизию органов брюшной полости (ОБП) и органов малого таза (ОМТ), оментэктомию, цитологическое исследование асцитической жидкости или смывов с брюшины [5].

Стадируются ПОЯ в соответствии с классификациями TNM (8-е издание, 2017 г.) и FIGO (2016 г.) [2]. В отличие от злокачественных новообразований яичников, ПОЯ в 80 % случаев диагностируются на I ста-

дии по FIGO и лишь у <1 % женщин – на IV стадии. Тем не менее прогноз при ПОЯ остается благоприятным: общая выживаемость в течение 5 и 10 лет для женщин со стадией I–III по FIGO составляет 95 и 90 % соответственно, а на стадии IV снижается до 77 % [6].

Частота рецидивов оценивается в пределах 5–34 % [7]. Чаще всего рецидив происходит в форме ПОЯ, но описаны и инвазивные рецидивы (инвазивные импланты, инвазивный рак low grade) [7].

С целью определения факторов риска развития рецидива ПОЯ Е. Sangnier и соавт. [7] провели ретроспективное многоцентровое исследование, в которое были включены 493 пациентки, подвергшиеся хирургическому лечению по поводу серозных (51,9 %) или муцинозных (48,1 %) ПОЯ. Общая частота рецидивов составила 7,5 % при среднем сроке наблюдения 30,5 мес. Наблюдался как рецидив ПОЯ (5,7 % случаев при среднем сроке наблюдения 47,6 мес), так и инвазивные формы (1,4 % случаев через 26,6 мес). Пациентки с рецидивом были значительно моложе тех, у кого рецидива не было (35,1 года против 51 года). Среди факторов высокого риска снижения безрецидивной выживаемости авторами были выделены консервативное органосохраняющее лечение, поздняя стадия по FIGO и серозный тип опухоли.

В другом французском ретроспективном многоцентровом исследовании А. Ozenne и соавт. [8] проводился углубленный анализ данных пациенток, перенесших консервативное хирургическое лечение, с целью выявления факторов риска развития рецидива ПОЯ в данной группе, а также для наблюдения за влиянием этой операции на фертильность. В исследование включили 175 пациенток, которым было проведено органосохраняющее оперативное лечение ПОЯ I–IV стадии по FIGO в период с февраля 1997 г. по сентябрь 2020 г. Общая частота рецидивов составила 20 %. Рецидивы были пограничного типа в 89 % случаев

(17,7 % общей популяции) и инвазивного — в 11 % случаев (2,3 % общей популяции). Общее среднее время до рецидива для ПОЯ составило 29,5 мес, а 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость — 74,2 и 58 % соответственно. К факторам, значительно влияющим на вероятность развития рецидива, относились возраст старше 35 лет, отсутствие родов в анамнезе, поздние стадии по FIGO (II и выше), наличие перитонеальных имплантов и микропапиллярного компонента для серозных опухолей. Показатели фертильности не отличались у пациенток с рецидивом ПОЯ и без такового и составили 67 %. Таким образом, несмотря на повышенный риск рецидива, связанный в значительной степени с органосохраняющей хирургией, это, по мнению авторов, не влияет на общую выживаемость пациенток, так как инвазивные формы рецидивов, влияющие на выживаемость пациенток, встречались достаточно редко, а большинство рецидивирующих поражений, в свою очередь, относились к неинвазивным ПОЯ, которые также могут быть легко вылечены консервативной хирургией.

Оптимальный метод консервативного хирургического лечения ПОЯ, связанный с меньшей частотой рецидивов, изучался I. Vasconcelos и M. de Sousa Mendes. [9] в результате сравнения исходов после проведения односторонней цистэктомии и односторонней сальпингоофорэктомии, а также двусторонней цистэктомии и односторонней сальпингоофорэктомии с контралатеральной цистэктомией. В проведенном метаанализе было проанализировано 39 исследований, включавших женщин преимущественно с серозными и муцинозными ПОЯ, 2752 из которых перенесли органосохраняющую операцию. У пациенток, перенесших одностороннюю цистэктомию, двустороннюю цистэктомию, одностороннюю сальпингоофорэктомию и одностороннюю сальпингоофорэктомию с контралатеральной цистэктомией, вероятность рецидива составила 25,3; 25,6; 12,5 и 26,1 % соответственно. В результате цистэктомия при односторонней серозной ПОЯ была связана с более высокой частотой рецидивов, хотя ее влияние на выживаемость до конца изучено не было. Тем не менее авторы предполагают, что к двусторонней цистэктомии следует прибегать при двусторонних ПОЯ, которые в большинстве случаев являются серозными, поскольку не наблюдается существенной разницы с точки зрения частоты рецидивов по сравнению с односторонней сальпингоофорэктомией с контралатеральной цистэктомией.

В отличие от этих данных, M. Delle Marchette и соавт. [10] не обнаружили влияния типа органосохраняющего хирургического лечения на исходы ПОЯ. Среди 535 пациенток в 50,7 % случаев была выполнена односторонняя аднексэктомия, а в 49,3 % — цистэктомия. В 1-й группе 10-летняя частота рецидивов составила 23 % у пациенток с односторонними ПОЯ

и 62 % у пациенток с двусторонними ПОЯ. Во 2-й группе эти показатели равнялись 31 и 72 % соответственно. Прогрессирование до инвазивного заболевания при последующих рецидивах наблюдалось у 8 пациенток (распределение 1:1), с летальным исходом после радикального лечения в 3 случаях. Несмотря на это, многофакторный анализ показал, что вид операции, включая выбор лапароскопического или лапаротомного доступа, так же как и гистотип ПОЯ, не был связан с повышенным риском рецидива, в отличие от поздней стадии по FIGO и двустороннего характера поражения яичников. В то же время на уровень фертильности в большей степени повлияли повторные операции на яичниках, нежели выбранный способ первичного хирургического вмешательства.

A. Chevrot и соавт. [11] оценивали, какое влияние на вероятность рецидивирования оказывают повторные операции, проведенные с целью стадирования ПОЯ, обнаруженных при первичном хирургическом вмешательстве. Был проведен метаанализ, в котором авторами рассматривались ретроспективные исследования, сравнивающие показатели рецидива и смертности после повторных и неполных операций у пациенток с ПОЯ с января 1985 г. по декабрь 2017 г. Несмотря на то что оценить смертность не представлялось возможным в связи с недостаточностью данных, существенных различий в рецидивировании ПОЯ между 2 группами не наблюдалось.

Анализ результатов консервативного лечения большой группы пациенток ($n = 212$, за период 46 лет) с серозными ПОЯ II или III стадии проводился S. Gouy и соавт. [12]. Однако авторы включили в анализ больных с инвазивными имплантами, обнаруженными в 8 из 65 случаев консервативного хирургического лечения и в 25 из 147 случаев радикального хирургического лечения, что затрудняет интерпретацию результатов. Средний возраст пациенток на момент лечения составлял 25 лет, у 18 (28 %) была II стадия заболевания, а у 47 (72 %) — III стадия. Четырнадцать (22 %) пациенткам была выполнена односторонняя сальпингоофорэктомию, 39 (60 %) — односторонняя сальпингоофорэктомию с контралатеральной цистэктомией (или частичной овариэктомией), а 12 (18 %) — цистэктомия. Среди пациенток, лечившихся консервативно, в 38 (58 %) случаях произошел рецидив, из которых неинвазивные формы составили 74 %: 37 % были представлены пограничной опухолью на сохраненном яичнике, 5 % — неинвазивными имплантами, и у 32 % пациенток встречались обе локализации. У 8 (21 %) пациенток был рецидив в форме инвазивной патологии (инвазивные импланты, низкодифференцированная серозная карцинома). Показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости были хуже в группе консервативного лечения по сравнению с группой радикального хирургического лечения. Однако

показатели 5- и 10-летней общей выживаемости у пациенток, лечившихся консервативно, составили 100 и 92 % соответственно, что не отличалось от показателей общей выживаемости после радикального лечения.

Эти данные подтверждаются результатами исследования, проведенного Н. Plett и соавт. [13], в которое были включены 352 пациентки с ПОЯ, которые получили как радикальное, так и органосохраняющее лечение, в период с 2000 по 2018 г. Большинство из них имели стадию I по FIGO (80,2 %) и серозный гистотип ПОЯ (63,9 %). У 18 (5,1 %) пациенток случился рецидив, а в 4 (1,1 %) случаях наблюдалась злокачественная трансформация. Консервативное хирургическое вмешательство было выполнено 95 пациенткам в возрасте от 13 до 50 лет, 81,1 % из которых имели стадию I по FIGO. Рецидив в данной группе пациенток произошел в 13,7 % случаев, все из которых были представлены ПОЯ. Медиана безрецидивной выживаемости составила 32 мес. Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми факторами риска рецидива опухолей являлись II–IV стадии по FIGO и органосохраняющее оперативное лечение. Несмотря на это, авторы предлагают отдавать предпочтение данному типу операций, так как более высокие показатели рецидива не влияют на общую выживаемость, однако пациентки должны быть предупреждены обо всех рисках и возможных исходах.

Представляем клинический случай рецидивирующей ПОЯ, ассоциированной с беременностью.

Клинический случай

Пациентка К., 28 лет. В октябре 2021 г. при постановке на учет по поводу первой беременности на сроке 5/6 нед выявлено новообразование яичника диаметром 7 см с пристеночными папиллярными разрастаниями. Пациентка жалоб активно не предъявляла. По рекомендации врача-онколога по месту жительства были выполнены магнитно-резонансная томография ОМТ с внутривенным контрастированием и лабораторное исследование, которое выявило повышение уровня СА-125 до 119,8 Ед/мл, а затем, в конце того же месяца, до 207,3 Ед/мл. Уровень человеческого эпидимального протеина 4 (HE₄) составлял 49,15 пмоль/л, индекс ROMA – 8,09 %. С результатами исследований пациентка, крайне заинтересованная в пролонгировании беременности, обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова в ноябре 2021 г.

При пересмотре результатов магнитно-резонансной томографии в проекции левого яичника определялось сложное многокамерное кистозное новообразование размерами 69 × 55 × 91 мм с наличием многочисленных внутрисветных папиллярных разрастаний, признаков слабого ограничения диффузии, кист, заполненных серозным и высокобелковым содержимым (категория O-RADS 4),

в проекции правого яичника — однокамерное новообразование с аналогичными характеристиками, с наличием папиллярных разрастаний, общими размерами 17 × 15 × 14 мм (категория O-RADS 4). Имелись признаки минимального асцита. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) ОБП от ноября 2021 г. патологических новообразований в проекции ОБП, свободной жидкости, увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Рентгенография органов грудной клетки: без очаговых новообразований.

На сроке беременности 12/13 нед, в ноябре 2021 г., были выполнены лапароскопическая аднексэктомия слева, множественная биопсия брюшины. Из протокола операции: «По брюшине малого таза, по диафрагмальной поверхности визуализируются единичные очаговые новообразования 1–3 мм. Выпот в малом тазу в небольшом количестве, отправлен на цитологическое исследование. В малом тазу: матка увеличена до размера, соответствующего 12 нед беременности. Правый яичник в виде кистозного образования 5,5 × 6,0 см, с единичными сосочковыми разрастаниями по наружной поверхности капсулы в нижнем полюсе. Правая маточная труба без видимых патологических изменений. Левый яичник в виде кистозно-солидного образования размерами 8,0 × 6,5 см, по наружной капсуле в нижнем полюсе множественные сосочковые разрастания (рис. 1). Левая маточная труба без видимых патологических изменений».

По результатам цитологического исследования определялись единичные шаровидные скопления клеток, подозрительные на опухолевые. В результате срочного



Рис. 1. Макропрепарат кистозно-солидного новообразования левого яичника размерами 8,0 × 6,5 см, множественные сосочковые разрастания по наружной капсуле

Fig. 1. Gross specimen of a cystic-solid neoplasm of the left ovary measuring 8.0 × 6.5 cm, multiple papillary growths along the external capsule

интраоперационного гистологического исследования опухоль интерпретирована как low grade серозная карцинома с разрастаниями на капсуле и единичным неинвазивным эпителиальным имплантом в субсерозный слой маточной трубы (рис. 2). Окончательное гистологическое заключение: серозная ПОЯ с единичными неинвазивными имплантами в субсерозный слой маточной трубы, с множественными неинвазивными имплантами, в том числе десмопластическими (рис. 3).

По результатам лабораторного исследования от декабря 2021 г. мутаций в генах BRCA1/2 не обнаружено, уровень СА-125 составлял 51,5 Ед/мл. Пациентка была крайне заинтересована в сохранении беременности. С учетом результатов гистологического исследования химиотерапия и лучевая терапия показаны не были, абсолютных противопоказаний для пролонгирования беременности не было.

Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара на амбулаторное наблюдение с основным диагнозом: «Беременность 140/7 нед.

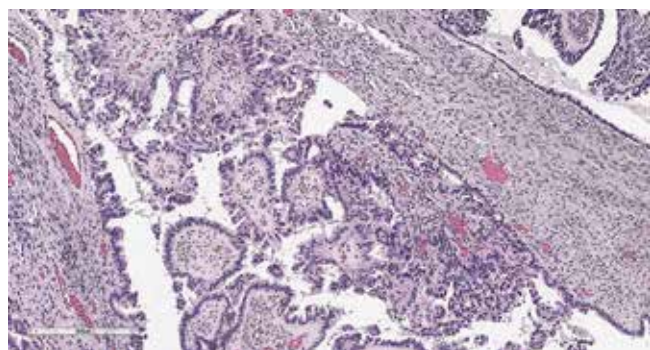


Рис. 2. Микропрепарат пограничной серозной опухоли яичника. Срочное интраоперационное гистологическое исследование, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. Microscopic specimen of borderline serous ovarian tumor. Urgent intraoperative histological examination, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

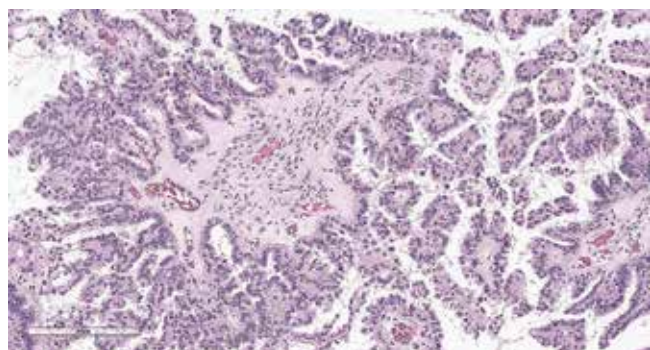


Рис. 3. Микропрепарат пограничной серозной опухоли яичника. Послеоперационное гистологическое исследование, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 3. Microscopic specimen of borderline serous ovarian tumor. Postoperative histological examination, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

Пограничная серозная опухоль левого яичника. Состояние после лапароскопической аднексэктомии слева, биопсии брюшины от ноября 2021 г.».

Однако в январе 2022 г. при выполнении скринингового УЗИ II триместра на сроке 19/20 нед были обнаружены врожденные пороки развития плода: гипоплазия почек, почечная недостаточность, кардиомегалия, гидроперикард, отсутствие визуализации мочевого пузыря. С учетом крайне неблагоприятного прогноза для жизни и здоровья ребенка было рекомендовано прерывание беременности через естественные родовые пути по медицинским показаниям.

Через месяц после проведения индуцированного аборта, в конце февраля 2022 г., пациентка была повторно госпитализирована в Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова для проведения хирургического лечения основного заболевания.

Контрольное УЗИ ОМТ от февраля 2022 г.: правый яичник $33 \times 23 \times 25$ мм, в медиальной стороне яичника содержится кистозное новообразование диаметром 18 мм с анэхогенным содержимым, с пристеночным гипэхогенным компонентом 9×8 мм. Заключение: кистозное новообразование правого яичника, категория O-RADS 4.

Уровень СА-125 в марте 2022 г. составил 25,38 Ед/мл.

В марте 2022 г. выполнены лапароскопическая резекция правого яичника, оментэктомия, стриппинг диафрагмы. Из протокола операции: «По брюшине поддиафрагмального пространства — единичные метастатические очаги без инвазии в подлежащие ткани, размерами 1–2 мм (рис. 4). Выпота в брюшной полости и малом тазу нет. Петли тонкого, толстого кишечника, большой сальник, желудок — без видимых патологических изменений. В малом тазу: матка не увеличена, грушевидной формы, подвижная. По брюшине малого таза — единичные очаги 1–2 мм. Левые придатки матки удалены, правые $4,5 \times 5,0$ см, с единичными сосочковыми разрастаниями по наружной поверхности до 1,0 см». По результатам гистологического исследования морфологическая



Рис. 4. Единичные метастатические очаги без инвазии в подлежащие ткани по брюшине поддиафрагмального пространства, размерами 1–2 мм

Fig. 4. Single metastatic foci 1–2 mm without invasion into underlying tissues along the peritoneum of the subdiaphragmatic space

картина соответствует эпителиальному импланту серозной пограничной опухоли в правом яичнике, десмопластические импланты в сальнике, брюшине.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана с диагнозом: «ПОЯ, ассоциированная с беременностью, стадия ПИА2 pT3aN0M0, состояние после хирургического лечения (ноябрь 2021 г. — лапароскопическая аднексэктомия слева. Биопсия брюшины на сроке беременности 12 нед. Январь 2022 г. — индуцированный аборт на сроке беременности 19 нед. Врожденные пороки развития плода: гипоплазия почек, почечная недостаточность, кардиомегалия, гидроторакс, отсутствие визуализации мочевого пузыря. Ангиодраммнион. Плацентомегалия. Март 2022 г. — лапароскопия, резекция правого яичника, оментэктомия, перитонэктомия, стриппинг диафрагмы)».

При контрольном УЗИ ОМТ от мая 2022 г. обнаружен локус кровотока в одном из пристеночных компонентов новообразования: правый яичник размерами $40 \times 25 \times 21$ мм, содержит желтое тело 17 мм, а также кистозное новообразование диаметром 17–18 мм с анэхогенным содержимым и 2 гиперэхогенными пристеночными включениями размером 9×6 и 4 мм, в большем из них регистрируется локус кровотока. Заключение: опухолевое новообразование правого яичника, категория O-RADS 4. По данным УЗИ ОБП от мая 2022 г. патологических новообразований в проекции ОБП не выявлено. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Уровень СА-125 от мая 2022 г. — 2 Ед/мл.

В июле 2022 г. пациентка, заинтересованная в реализации репродуктивной функции, была вновь госпитализирована для проведения органосохраняющего оперативного лечения рецидива ПОЯ. Уровень СА-125 от июля 2022 г. — 8,27 Ед/мл, уровень HE_4 — 56,20 пмоль/л.

Проведены лапароскопия, ревизия ОБП, ОМТ, биопсия правого яичника. Из протокола операции: «Выпота в брюшной полости и малом тазу нет. Печень не увеличена, гладкая. Петли тонкого, толстого кишечника — без видимых патологических изменений. В малом тазу: матка не увеличена в размерах, грушевидной формы, подвижная. Левые придатки матки удалены, область придатков без патологических изменений. Правые придатки матки: правый яичник $4,5 \times 5,5$ см, кистозное новообразование 1,0 см, с гладкими стенками. Правая маточная труба без видимых патологических изменений. Parietalная, висцеральная брюшины гладкие, без признаков диссеминации».

Цитологическое исследование смывов с брюшной полости: клеток с признаками атипии не обнаружено. Цитологическая картина реактивного выпота. Гистологическое исследование: морфологическая картина может соответствовать серозной цистаденоме либо кисте желтого тела.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем регулярно наблюдалась

врачом-онкогинекологом в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова.

В июне 2023 г. у пациентки в возрасте 30 лет наступила вторая беременность. УЗИ ОМТ от июня 2023 г.: в полости матки 1 плодное яйцо, сердцебиение определяется. В проекции правого яичника — анэхогенное аваскулярное новообразование округлой формы, диаметром 25 мм, с внутренними пристеночными мягкоткаными включениями $21 \times 8,5$ и $8,3 \times 3,8$ мм. При цветовом доплеровском картировании — единичный цветовой локус по периферии. Заключение: беременность 6/7 нед. Киста правого яичника, категория O-RADS 3. УЗИ ОБП от октября 2023 г.: патологических новообразований в проекции ОБП не выявлено. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Пациентка продолжила наблюдаться у врача-онкогинеколога и акушера-гинеколога в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова. Один раз в 2 мес выполнялись контрольное УЗИ ОМТ, определение уровня СА-125.

По данным УЗИ от августа 2023 г. правый яичник размером 40×24 мм, содержит кистозное новообразование 24 мм с анэхогенным содержимым и пристеночным гиперэхогенным аваскулярным включением 8 мм, категория O-RADS 4. УЗИ ОМТ в октябре 2023 г.: правый яичник 35×15 мм, содержит вытянутой формы кистозное новообразование 22×10 мм с анэхогенным содержимым и 3 пристеночными аваскулярными включениями размером 7–8, 7 и 6 мм, категория O-RADS 4. С учетом отсутствия увеличения размеров новообразования яичника, отсутствия признаков наличия асцита и роста уровня СА-125 (29,8 Ед/мл) решено продолжить динамическое наблюдение.

В январе 2024 г. пациентка родила через естественные родовые пути здоровую доношенную девочку с массой тела 3020 г, ростом 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. После родов пациентка продолжила регулярное инструментальное и лабораторное обследование (УЗИ ОМТ, ОБП, определение СА-125).

По результатам УЗИ ОМТ от апреля 2024 г. правый яичник $35 \times 23 \times 21$ мм, содержит 2 кистозных новообразования 18×12 мм с пристеночным гиперэхогенным включением 15×5 и 6 мм с анэхогенным содержимым и пристеночным гиперэхогенным компонентом 3 мм. Категория O-RADS 4. При дальнейших контрольных исследованиях — без динамических изменений до января 2025 г., когда по результатам УЗИ ОМТ в структуре новообразования были выявлены увеличение папиллярного компонента внутри кисты, появление локусов кровотока: Правый яичник $51 \times 30 \times 38$ мм (ранее $41 \times 25 \times 21$ мм), содержит многокамерное кистозное новообразование размером 34×28 мм, с анэхогенным содержимым (максимальная камера 27 мм), с пристеночными папиллярными разрастаниями, локусами кровотока в перегородках, рядом с яичником свободная жидкость. Заключение:

многокамерное папиллярное кистозное новообразование правого яичника, категория O-RADS 4.

В марте 2025 г. в условиях Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова выполнено хирургическое лечение в объеме лапароскопии, резекции яичника, ревизии ОБП и ОМТ. Из протокола операции: «ОБП без видимых патологических изменений, определяется незначительный выпот в малом тазу, отправлен на цитологическое исследование. Правый яичник размерами $51 \times 30 \times 38$ мм, содержит кистозное новообразование размером 34×28 мм (рис. 5), с пристеночными папиллярными разрастаниями по наружной поверхности капсулы размером $1,0 \times 1,0$ см. Правая маточная труба просматривается, визуально не изменена. Левые придатки удалены ранее».

Гистологическое исследование: пограничная серозная опухоль правого яичника (рис. 6). При цитологическом исследовании асцитической жидкости клетки злокачественной опухоли отсутствуют. Пациентка была выписана из стационара под дальнейшее наблюдение с окончательным диагнозом: «Серозная ПОЯ стадии IIIA2 pT3aN0M0G1, ассоциированная с беременностью от 2021 г. Состояние после органосохраняющего лечения (хирургическое лечение на сроке беременности 12 нед от ноября 2021 г. (лапароскопическая аднексэктомия слева, биопсия брюшины)). Январь 2022 г. — индуцированный аборт по медицинским показаниям на 19-й неделе беременности



Рис. 5. Кистозное новообразование правого яичника с пристеночными папиллярными разрастаниями по наружной поверхности капсулы

Fig. 5. Cystic neoplasm of the right ovary with parietal papillary growths along the outer surface of the capsule

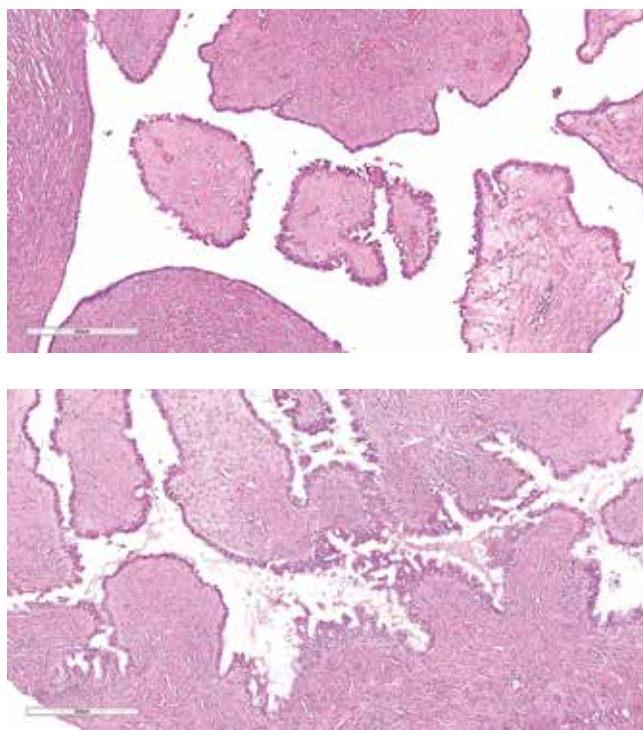


Рис. 6. Микропрепарат пограничной серозной опухоли яичника. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 6. Microscopic specimen of borderline serous ovarian tumor. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

в связи с врожденными пороками развития плода: гипоплазией почек, почечной недостаточностью, кардиомегалией, гидроперикардом, отсутствием визуализации мочевого пузыря, ангидрамнионом, плацентомегалией. Хирургическое лечение от марта 2022 г. (лапароскопия, резекция правого яичника, оментэктомия, стриппинг диафрагмы). Рецидив от июня 2022 г. (по данным УЗИ). Хирургическое лечение от июля 2022 г. (лапароскопия, ревизия ОБП, малого таза, биопсия правого яичника). Состояние после родов от января 2024 г. Рецидив (состояние после хирургического лечения от марта 2025 г.).».

Вероятность обнаружения опухолей яичников во время беременности составляет 0,2–10 %. ПОЯ поражают преимущественно женщин репродуктивного возраста — почти 35 % пациенток моложе 40 лет, что с учетом увеличения возраста наступления первой беременности в большинстве развитых стран приводит, в свою очередь, к увеличению числа случаев выявления ПОЯ во время проведения рутинного ультразвукового скрининга [14]. Однако, несмотря на это, данные литературы по тактике ведения пациенток с ПОЯ, обнаруженными во время беременности, остаются скудными и основанными на сериях клинических случаев.

Клинические характеристики ПОЯ, ассоциированных с беременностью, оценивали в своей работе М. Wang и соавт. [15]. У большинства пациенток

новообразования длительное время оставались бессимптомными и впервые были выявлены при рутинном ультразвуковом скрининге или являлись случайной находкой во время проведения операции кесарева сечения по акушерским показаниям. Однако в ряде случаев ПОЯ манифестировали симптомами разрыва кисты яичника и аномальными маточными кровотечениями. Диагностическая значимость опухолевых маркеров в данном исследовании была сомнительной. Повышение уровня СА-125 наблюдалось в 3 (27,3 %) случаях, при этом за диагностический порог было принято значение ≥ 60 Ед/мл. Среди 9 пациенток с определенным уровнем СА-19-9 он был повышен у 3, из них у 1 — до >500 Ед/мл. Во всех 17 исследуемых случаях было проведено хирургическое лечение. У 3 пациенток (1 — в I триместре и 2 — во II) беременность была пролонгирована, у 9 органосохраняющая операция сочеталась с кесаревым сечением, в 2 случаях одновременно был проведен искусственный аборт на раннем сроке, и в 1 — операция по поводу внематочной беременности. Все исходы были благоприятными как для женщин, так и для новорожденных. Рецидивы не наблюдались.

М. Zilliox и соавт. [16] было проведено ретроспективное многоцентровое исследование 14 случаев лечения ПОЯ, диагностированных во время беременности в период с 2005 по 2017 г. Большинство из них (85,7 %) были обнаружены при ультразвуковом исследовании в I триместре и в дальнейшем подтверждены результатами магнитно-резонансной томографии (78,5 %; из них истинно положительные результаты — 54,5 %). Хирургическое лечение во время беременности было проведено у 8 (57 %) пациенток, среди них полное стадирование было выполнено в 2 (14,3 %) случаях. Лишь 1 пациентке оперативное вмешательство проводилось после родов, информация о сроках проведения операции у других 5 (35,7 %) пациенток была неизвестна. В 57,5 % случаев была выполнена односторонняя аднексэктомия, а в 85,7 % случаев потребовалась повторная операция с целью рестадирования, в связи с чем изначально диагностированная стадия IA по FIGO (92,8 % случаев) была повышена в 57,1 % случаев. Большинство (50 %) ПОЯ были серозными, в 2 (28,5 %) случаях наблюдался микропапиллярный компонент, а в 1 случае был обнаружен микроинвазивный имплант. Средний период наблюдения составил 31,4 мес, а рецидивирующие поражения наблюдались у 2 (14,2 %) пациенток. Ни одного летального исхода среди исследуемой группы зафиксировано не было.

Безопасность выжидательной тактики у пациенток с ПОЯ, диагностированными во время беременности, ретроспективно оценивали А.М. Vidal Urbinati и соавт. [17]. В их работу были включены как женщины с первично выявленными ПОЯ ($n = 8$), так и те, у которых

случился рецидив ($n = 7$), в том числе повторный. В 1-й группе новообразования яичников были выявлены в 50 % случаев в III триместре, тогда как во 2-й — преимущественно в I (57,1 %) и II (14,3 %). Практически все пациентки были прооперированы одновременно с кесаревым сечением на доношенном сроке или после родов. В одном случае хирургическое лечение потребовалось на сроке беременности 19 нед в связи с прогрессирующим ростом опухоли, а в другом оно было отсрочено в связи с вновь наступившей беременностью на этапе предоперационной подготовки и проведено суммарно лишь спустя 29 мес после выявления ПОЯ. У 75 % пациенток первой группы и 14,3 % пациенток второй группы была установлена I стадия по FIGO. Повторное стадирование было выполнено у 75 % пациенток, из них только в 33,3 % случаев стадия была повышена. За исключением 1 случая, все ПОЯ были серозными, а рецидивы были зафиксированы в 66,7 % случаев, при этом ни один из них не был в виде инвазивных форм. К факторам высокого риска последующего рецидива относились наличие папиллярного компонента (53,3 %), имплантов (26,6 %) и микроинвазии (13,3 %). По мнению авторов, беременность не является фактором, влияющим на прогноз ПОЯ, даже в случае множественных рецидивов, однако при подозрении на наличие ПОЯ по данным инструментального исследования рекомендуются хирургическое лечение и гистологическое подтверждение диагноза, которое может быть отложено только на поздних сроках беременности. Однако вероятность рецидива ПОЯ в форме инвазивного высокозлокачественного (high grade) серозного рака крайне низка [1, 2, 4, 12, 13], поэтому в представленном нами клиническом случае выжидательная тактика при подозрении на рецидив в оставшемся яичнике на фоне второй прогрессирующей беременности (по данным УЗИ, категория O-RADS 4 от октября 2023 г.) была оправдана и оказалась безопасной, что и было подтверждено по результатам гистологического исследования от марта 2025 г. после повторной операции.

Немаловажной проблемой, связанной с рецидивирующими ПОЯ, является неминуемое снижение овариального резерва вследствие повторных вмешательств на яичниках. V. Lombardi Fàh и соавт. [18] представили отчет о 2 клинических случаях рецидивирующих ПОЯ у молодых нерожавших женщин 22 и 27 лет, которым перед повторным хирургическим вмешательством была проведена стимуляция яичников (СЯ) с летрозолом, эффективность и безопасность применения которого уже была доказана у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы [19]. В первом случае через 5 мес после органосохраняющего лечения произошел рецидив, на фоне которого проводилась СЯ. Процедура оказалась успешной и не повлияла на размеры двусторонних новообразований яичников.

После успешного забора и витрификации 4 ооцитов пациентке было проведено успешное хирургическое лечение, которое тем не менее привело к выраженному снижению уровня антимюллерова гормона и неэффективности дальнейшей СЯ. Пациентка наблюдалась с полной ремиссией в течение 2 лет после последней операции.

У второй пациентки СЯ проводилась через 10 мес после консервативного лечения (аднексэктомия справа) ПОЯ на фоне полной ремиссии. Успешный забор ооцитов привел к наступлению беременности с помощью экстракорпорального оплодотворения. Однако во время кесарева сечения по акушерским показаниям было выявлено подозрительное новообразование левого яичника, выполнена его резекция, гистологическое исследование подтвердило рецидив ПОЯ. Через 5 мес после операции по результатам магнитно-резонансной томографии выявлена киста яичника с вегетациями. Была проведена повторная процедура СЯ с успешным получением ооцитов. Один из 2 полученных эмбрионов был перенесен в полость матки, и наступила вторая беременность, в течение которой проводился тщательный мониторинг новообразования яичника, резекция которого была выполнена во время операции кесарева сечения. Рецидив ПОЯ без тазового или брюшинного распространения был подтвержден гистологически, и через 2 мес проведено лапароскопическое стадирование с левосторонней аднексэктомией. Авторы не могут достоверно связать произошедший рецидив ПОЯ с наступившей беременностью или процедурами экстракорпорального оплодотворения, тем не менее преимущества СЯ, позволившей

пациентке выносить 2 благополучные беременности, остаются неоспоримыми, однако безопасность назначения летрозола при новообразованиях яичников еще предстоит изучить в дальнейших исследованиях [18].

Таким образом, органосохраняющее лечение ПОЯ у молодых пациенток является безопасным методом хирургического лечения, которое в том числе может быть успешно проведено на фоне продолжающейся беременности с благоприятными исходами для матери и плода. Однако тактика лечения должна быть индивидуализирована с учетом срока беременности, характеристик опухоли и желания пациентки сохранить фертильность. В ряде случаев возможна выжидательная тактика с пролонгированием беременности и проведением оперативного лечения после родов. Рецидивы ПОЯ, как правило, не оказывают неблагоприятного влияния на общую выживаемость, так как в подавляющем большинстве случаев представлены неинвазивными формами. Тем не менее повторные хирургические вмешательства, связанные с рецидивами, приводят к снижению овариального резерва, что делает актуальным вопрос о применении вспомогательных репродуктивных технологий, таких как СЯ и криоконсервация ооцитов, у пациенток, желающих сохранить свою репродуктивную функцию. Таким образом, своевременная диагностика, адекватное лечение, а также мультидисциплинарный подход в центрах, имеющих опыт ведения таких пациенток с привлечением врачей-онкологов, акушеров-гинекологов и репродуктологов, играют ключевую роль в достижении благоприятных исходов у пациенток с ПОЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kipp B., Vidal A., Lenick D., Christmann-Schmid C. Management of Borderline ovarian tumors (BOT): Results of a retrospective, single center study in Switzerland. *J Ovarian Res* 2023;16(1):20. DOI: 10.1186/s13048-023-01107-3
2. Давыдова И.Ю., Ашрафян Л.А., Валиев Р.К. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):124–35. Davydova I.Yu., Ashrafyan L.A., Valiev R.K. et al. Practical recommendations for the treatment of borderline ovarian tumors. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast 1.2. Zlokachestvennye opukholi* = Practical Recommendations RUSSCO, Part 1.2. *Malignant Tumors* 2024;14(3s2):124–35. (In Russ.).
3. Poulain M., Vandame J., Tran C. et al. Fertility preservation in borderline ovarian tumor patients and survivors. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2020;43(2):179–86. DOI: 10.1515/hmbci-2019-0072
4. Du Bois A., Trillsch F., Mahner S. et al. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 1):i20–2. DOI: 10.1093/annonc/mdw090
5. Пограничные опухоли яичников. Клинические рекомендации Минздрава России. Borderline ovarian tumors. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. (In Russ.).
6. Della Corte L., Mercorio A., Serafino P. et al. The challenging management of borderline ovarian tumors (BOTs) in women of childbearing age. *Front Surg* 2022;9:973034. DOI: 10.3389/fsurg.2022.973034
7. Sangnier E., Ouldamer L., Bendifallah S. et al. Risk factors for recurrence of borderline ovarian tumors in France: A multicenter retrospective study by the FRANCOGYN group. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50(4):101961. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101961
8. Ozenne A., De Berti M., Body G. et al. Risk factors for recurrence of borderline ovarian tumours after conservative surgery and impact on fertility: A multicentre study by the Francogyn group. *J Clin Med* 2022;11(13):3645. DOI: 10.3390/jcm11133645
9. Vasconcelos I., de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015;51(5):620–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.01.004
10. Delle Marchette M., Ceppi L., Andreano A. et al. Oncologic and fertility impact of surgical approach for borderline ovarian

- tumours treated with fertility sparing surgery. *Eur J Cancer* 2019;111:61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.01.021
11. Chevrot A., Héquet D., Fauconnier A., Huchon C. Impact of surgical restaging on recurrence in patients with borderline ovarian tumors: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;248:227–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.03.023
 12. Gouy S., Maria S., Faron M. et al. Results after conservative surgery of stage II/III serous borderline ovarian tumors. *Ann Surg Oncol* 2021;28(7):3597–604. DOI: 10.1245/s10434-020-09250-7
 13. Plett H., Harter P., Ataseven B. et al. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2020;157(2):411–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.007
 14. Casanova J., Maciel R., Ferreira V. et al. Borderline ovarian tumor during pregnancy: A case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:160319.
 15. Wang M., Li Y., Xu T. et al. Clinical analysis of 17 cases of borderline ovarian tumors during pregnancy. *Front Oncol* 2022;12:934751. DOI: 10.3389/fonc.2022.934751
 16. Zilliox M., Lecointre L., Azais H. et al. Management of borderline ovarian tumours during pregnancy: Results of a French multi-centre study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:412–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.033
 17. Vidal Urbinati A.M., Iacobone A.D., Di Pace R.C. et al. Borderline ovarian tumor in pregnancy: Can surgery wait? A case series. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304(6):1561–8. DOI: 10.1007/s00404-021-06080-0
 18. Lombardi Föh V., Del Vento F., Intidhar Labidi-Galy S., Undurraga M. Ovarian stimulation with letrozole in nulliparous young women with relapsing early-stage serous borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol Rep* 2024;56:101531. DOI: 10.1016/j.gore.2024.101531
 19. Bonardi B., Massarotti C., Bruzzzone M. et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation with or without letrozole co-administration for fertility preservation: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:574669. DOI: 10.3389/fonc.2020.574669

Вклад авторов

Ю.А. Чекина: сбор и обработка данных, обзор литературы, написание работы, оформление статьи;
 Е.А. Калинина: осуществление лечебного процесса, сбор данных, обзор литературы;
 Е.Л. Дикарева: осуществление лечебного процесса, обзор литературы, редактирование статьи;
 А.Ф. Урманчеева, О.А. Ли: организация лечебного и диагностического процесса;
 А.Д. Джарбаева: обработка материала, обзор литературы, систематизация полученных данных;
 Е.Г. Кошечая: анализ данных, в том числе иллюстративных материалов, обработка материала;
 Е.А. Ульрих: разработка концепции научной работы, общее руководство проектом, редактирование статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Yu.A. Chekina: data collection and processing, literature review, writing the article, article design;
 E.A. Kalinina: implementation of the treatment process, data collection, literature review;
 E.L. Dikareva: implementation of the treatment process, literature review, editing the article;
 A.F. Urmanceeva, O.A. Li: organization of the treatment and diagnostic process;
 A.D. Dzharbaeva: material processing, literature review, systematization of the obtained data;
 E.G. Koshevaya: data analysis, including illustrative materials, material processing;
 E.A. Ulrikh: development of the concept of the scientific work, general management of the project, editing the article, critical revision with the contribution of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Чекина / Yu.A. Chekina: <https://orcid.org/0009-0003-5149-2885>
 Е.Г. Кошечая / E.G. Koshevaya: <https://orcid.org/0000-0002-9656-1704>
 А.Д. Джарбаева / A.D. Dzharbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-2817-2977>
 А.Ф. Урманчеева / A.F. Urmanceeva: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>
 Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 26.03.2025. **Принята к публикации:** 21.04.2025. **Опубликована онлайн:** 31.07.2025.

Article submitted: 26.03.2025. **Accepted for publication:** 21.04.2025. **Published online:** 31.07.2025.