

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии коронавируса SARS-CoV-2-бета-коронавирус

Оценка экспрессии ERBB2 и HER2 при метастатическом раке молочной железы по результатам предиктивной 100-генной шкалы с использованием nCounter®

Рак шейки матки: особенности эпидемиологии сегодня

Возможности беременности при раке молочной железы

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

3

2023/том 19

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.

О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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 .

3^{ТОМ 19}
'23

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

Статьи направлять по адресу:
115478, 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, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
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. 2023. Том 19. № 3. 1–92.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

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

Зикирходжаев 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) НИИ клинической онкологии ФГБУ «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)

Ермошенкова Мария Владимировна, член РООМ, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии 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 «Научно-исследовательский институт 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)

Тюляндер 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 клинико-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)

Ратнани Мурман Семенович, доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилская 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 клинико-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 «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», лауреат премии Правительства РФ (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 Дилжара 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 Адель Федоровна, д.м.н., профессора, 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.



Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

3 VOL.19
'23

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +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, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,*

*and Mass Media (PI No. FS 77-36991
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholy Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".
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)
Opukholy Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2023.
Volume 19. No. 3. 1–92.

© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

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)*

M A M M O L O G Y**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

Zikiryakhodzhayev, 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 Onco-pathologists (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 Oncology Center, 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)

G Y N E C O L O G Y

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)

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 Medical Research Radiology Center, 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, Altay 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)

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus
ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus
**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Scopus
**АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus
РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
**ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus
**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus
**УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ**
Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://www.abvpress.ru/ru>

Scopus
**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus
ОПУХОЛИ
**ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus
НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Scopus
САРКОМЫ
КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus
**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

Хирургия
и онкология

СА
A Cancer Journal
for Clinicians.
Русское издание

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
MD-ONCO

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ

**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Акушерство
и гинекология**
СЕГОДНЯ
www.abvpress.ru

**Московская
Эндокринология
СЕГОДНЯ**

**Гастроэнтерология
СЕГОДНЯ**

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

PUBLISHING HOUSE

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, Т.Ю. Семиглазова,
П.В. Криворотько, А.М. Беляев*

Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование) 16

*Ю.И. Гаман, В.И. Апанасевич, А.В. Лагурёва, О.М. Загрутдинова, Н.Г. Плехова,
О.А. Аргиев, В.И. Невожай, Е.П. Костив*

Рак молочной железы, ассоциированный с внутрипротоковым папилломатозом 25

*Р.М. Палтуев, О.А. Вольницикова, Ш.Р. Абдуллаева, С.Н. Алексахина, А.С. Артемьева,
Э.А. Байчоров, С.Ю. Бахарев, Ю.А. Белая, А.А. Божок, В.А. Васин, В.И. Владимиров,
А.Ю. Воронцов, Е.А. Гайсина, А.А. Гофман, В.Н. Дмитриев, Е.Н. Имянитов, В.В. Клименко,
А.В. Комяхов, М.М. Константинова, М.В. Копп, А.Г. Кудайбергенова, И.А. Лалак,
Д.Л. Матевосян, Н.М. Муджири, О.В. Полтарева, О.И. Севрюкова, В.Ф. Семиглазов,
Т.Ю. Семиглазова, М.М. Урезкова, А.С. Чичканова, Л.А. Чурилова, М.В. Шомова*

Оценка экспрессии *ERBB2* и *HER2* при метастатическом раке молочной железы по результатам предиктивной 100-генной шкалы с использованием nCounter® 30

*А.Ю. Воронцов, А.Н. Володин, М.А. Курочкина, В.В. Радовский,
Т.В. Бурова, С.В. Гамаюнов*

Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. Опыт внедрения методики на региональном уровне. Вопросы приоритета 37

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И.В. Высоцкая, Е.А. Ким, М.В. Гелетко, Ф.Э. Мисриханова, В.Ю. Кирсанов

Современные возможности коррекции менопаузальных симптомов у больных раком молочной железы с учетом молекулярно-биологических характеристик опухоли (обзор литературы). 43

А.Г. Кедрова, А.И. Бершвили

Комбинация нетупитант/палоносетрон (НЕПА; Акинзео®) в профилактике тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получающих антрациклинсодержащую химиотерапию. 54

И.В. Колядина

Трастузумаб дерукстекан в лечении больных распространенным раком молочной железы с *HER2-low* экспрессией: по следам исследований последних лет 63

СО Д Е Р Ж А Н И Е

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Г.З. Кулиева, Л.С. Мкртчян, Л.И. Крикунова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

**Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки
и смертности от него (обзор литературы) 77**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*А.Л. Чернышова, А.А. Черняков, Е.Ю. Гарбуков, Н.А. Тарабановская, Ю.М. Трущук,
О.С. Диль, С.Э. Красильников, А.В. Шумейкина*

Сочетание беременности и рака молочной железы 85

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 92

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

*V.M. Merabishvili, V.F. Semiglazov, A.V. Komiakhov, T.Yu. Semiglazova,
P.V. Krivorotko, A.M. Belyaev*

The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study) 17

*Yu.I. Gaman, V.I. Apanasevich, A.V. Laguryova, O.M. Zagrutdinova, N.G. Plekhova,
O.A. Argishev, V.I. Nevozhay, E.P. Kostiv*

Breast cancer associated with intraductal papilloma 25

*R.M. Paltuev, O.A. Volynshchikova, Sh.R. Abdullaeva, S.N. Aleksakhina, A.S. Artyemyeva,
E.A. Baychorov, S.Yu. Bakharev, Yu.A. Belaya, A.A. Bozhok, V.A. Vasin, V.I. Vladimirov,
A.Yu. Vorontsov, E.A. Gaysina, A.A. Gofman, V.N. Dmitriev, E.N. Imyanitov,
V.V. Klimenko, A.V. Komyakhov, M.M. Konstantinova, M.V. Kopp,
A.G. Kudaybergenova, I.A. Lalak, D.L. Matevosyan, N.M. Mudzhiri,
O.V. Poltareva, O.I. Sevryukova, V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova,
M.M. Urezkova, A.S. Chichkanova, L.A. Churilova, M.V. Shomova*

Assessment of *ERBB2* and *HER2* expression in metastatic breast cancer using the nCounter® system and a 100-gene scale 31

*A.Yu. Vorontsov, A.N. Volodin, M.A. Kurochkina, V.V. Radovskiy,
T.V. Burova, S.V. Gamayunov*

Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Experience in implementing at the regional level. Priority issues 37

REVIEWS

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim, M.V. Geletko, F.E. Misrikhanova, V.Yu. Kirsanov

Modern possibilities for the correction of menopausal symptoms in patients with breast cancer, depending on the molecular biological characteristics of the tumor (literature review) 43

A.G. Kedrova, A.I. Berishvili

Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynzeo®) combination in prevention of the nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracyclinbased chemotherapy 54

I.V. Kolyadina

Trastuzumab deruxtecan in the treatment of patients with advanced breast cancer with HER2-low expression: Recent studies review 63

C O N T E N T S

GYNECOLOGY

G.Z. Kulieva, L.S. Mkrtyan, L.I. Krikunova, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

**Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer
(literature review) 77**

CLINICAL CASE

*A.L. Chernyshova, A.A. Chernyakov, E. Yu. Garbukov, N.A. Tarabanovskaya, Yu. M. Trushchuk,
O.S. Dil, S.E. Krasilnikov, A.V. Shumeykina*

Combination of pregnancy and breast cancer. 85

INFORMATION FOR AUTHORS 92

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24>

Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование)

В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, Т.Ю. Семиглазова, П.В. Криворотько, А.М. Беляев
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия,
197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Александр Валерьевич Комяхов komyahov@yandex.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – основная причина онкологической заболеваемости и смертности женского населения в экономически развитых странах, в том числе и в России. Несмотря на продолжающийся рост заболеваемости, смертность снижается, что подтверждается уменьшением индекса достоверности учета (отношения числа умерших к числу заболевших). Расчеты выживаемости на популяционном уровне (наиболее важного критерия оценки деятельности онкологической службы) в России осуществляются только на основе баз данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа. Накопленные сведения о 1,5 млн первичных случаев злокачественных новообразований позволили осуществить углубленную разработку данных по редким локализациям опухолей, в том числе и РМЖ среди мужского населения.

Цель исследования – изучить влияние пандемии коронавирусной инфекции на динамику выявляемости, смертности и выживаемости больных РМЖ в Российской Федерации и в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись справочники МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа, клинические материалы хирургического отделения опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Отобрано более 110 тыс. первичных случаев РМЖ. Обработка данных осуществлялась стандартными методами онкологической статистики, рекомендованными Международной ассоциацией раковых регистров (программа Eurocare).

Результаты. Установлено существенное влияние пандемии коронавирусной инфекции на первичную регистрацию РМЖ в Российской Федерации с 2019 по 2020 г. и некоторое ослабление ее воздействия в последующий период. Пандемия нанесла существенное влияние на качество первичного учета больных. Величина индекса достоверности учета отброшена на 5 лет назад, но намечился признак ее улучшения в 2021 г. Показана положительная динамика 1- и 5-летней выживаемости больных РМЖ. Исследовано качество регистрации больных РМЖ по детальной локализационной и гистологической структурам РМЖ. Отмечено существенное снижение летальности больных при исследовании закономерностей динамики погодичной летальности на протяжении 3 периодов наблюдения.

Выводы. Установлен стойкий рост уровня заболеваемости женщин РМЖ, отмечено негативное влияние пандемии коронавирусной инфекции. Смертность населения России от РМЖ продолжает снижаться. Сохраняются неизменными локализационная и гистологическая структуры заболеваемости женщин РМЖ. Продолжается рост 1- и 5-летней выживаемости больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, смертность, локализационная и гистологическая структура, индекс достоверности учета, погодичная летальность, 1- и 5-летняя выживаемость

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):16–24. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24

The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study)

V.M. Merabishvili, V.F. Semiglazov, A.V. Komiakhov, T. Yu. Semiglazova, P.V. Krivorotko, A.M. Belyaev

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

Contacts: Alexander Valeryevich Komyakhov komyahov@yandex.ru

Background. Breast cancer is the main cause of morbidity and mortality of the female population among economically developed countries, including in Russia. Despite the continued increase in morbidity, mortality is decreasing, which is confirmed by a decrease in the index of accuracy (the ratio of the number of deaths to the sick). Calculations of survival at the population level (the most important criterion for evaluating the activities of the oncological service) in Russia are carried out only on the basis of databases of the population cancer registry of the North-Western Federal District. The accumulated 1.5 million primary cases of malignant tumors allowed for the in-depth development of data on rare tumor localities, including breast cancer among the male population.

Aim. To study the impact of the coronavirus pandemic on the dynamics of the process of detection, mortality and survival of breast cancer patients in Russia and in the North-Western Federal District of the Russian Federation.

Materials and methods. The material of the study is the reference books of the P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, and the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, and the database of the population cancer registry of the North-Western Federal District, clinical materials of the surgical department of breast tumors of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center. More than 110 thousand primary cases of breast cancer were selected. Data processing was carried out by standard methods of oncology statistics recommended by the International Association of Cancer Registries (Eurocare program).

Results. A significant impact of the coronavirus pandemic on the primary registration of breast cancer in Russia from 2019 to 2020 has been established, with some weakening of its impact in the subsequent period. The pandemic has had a significant impact on the quality of primary registration of patients. The value of the index of accuracy has been set back five years, but there is a sign of its improvement in 2021. The positive dynamics of one-year and five-year survival of patients with breast cancer is shown. The quality of registration of patients with breast cancer by detailed localization and histological structures of breast cancer was investigated. A significant decrease in the mortality of patients was noted when studying the patterns of dynamics in annual mortality over three follow-up periods.

Conclusion. A steady increase in the incidence of breast cancer among women has been established, and the negative impact of the coronavirus pandemic has been noted. The mortality rate of the Russian population from breast cancer continues to decrease. The localization and histological structure of the incidence of breast cancer in women remains unchanged. The one-year and five-year survival rate of breast cancer patients continues to grow.

Keywords: breast cancer, morbidity, mortality, localization and histological structure, index of accuracy, partial mortality, one-year and five-year survival

For citation: Merabishvili V.M., Semiglazov V.F., Komyakhov A.V. et al. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):16–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24

Последние публикации Международного агентства по исследованию рака (МАИР) свидетельствуют о том, что рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная онкологическая патология среди женского населения экономически развитых стран [1]. Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости женщин ($>100^0/_{0000}$) зарегистрированы в Бельгии, Германии и Дании, минимальные – в Индии ($32,7^0/_{0000}$). В России и Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ) этот показатель составляет 50,4 и $50,7^0/_{0000}$ соответственно [1], что позволяет нам экстраполировать расчеты показателей выживаемости больных, пролеченных в СЗФО РФ, на всю Россию.

На рис. 1 представлено сравнение уровней по-возрастных показателей заболеваемости женщин и мужчин РМЖ по 4 странам. Везде закономерности повозрастной распространенности опухолей схожи с наивысшими показателями по США.

Заболеваемость. В России ежегодно регистрируется >70 тыс. новых случаев РМЖ (70 208 в 2021 г.), в том числе учтено 495 случаев среди мужского населения. С 2008 г. абсолютное число новых случаев РМЖ возросло к 2019 г. на 64,8 % (с 44 840 до 73 918), грубый показатель увеличился с 58,1 до $94,0^0/_{0000}$, или на 61,8 % (оба пола). В 2020 г. в связи с пандемией коронавирусной инфекции в медицинские учреждения не смогли попасть около 8,5 тыс. больных. Динамика стандартизованных

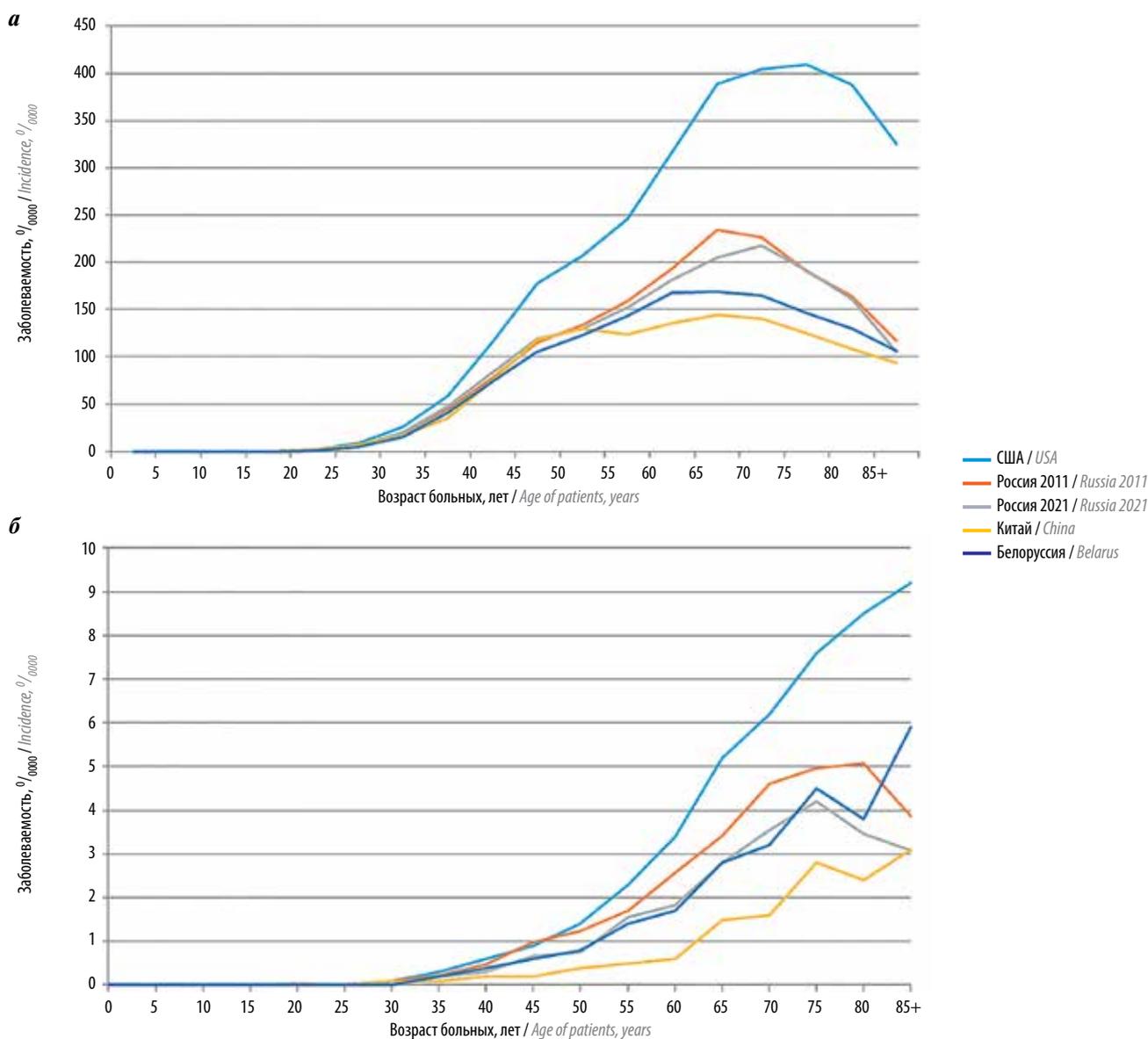


Рис. 1. Повозрастные показатели заболеваемости раком молочной железы женщин (а) и мужчин (б) в некоторых странах [1, 2]

Fig. 1. Age-related rates of breast cancer incidence in females (a) and males (б) in some countries [1, 2]

показателей заболеваемости женщин РМЖ представлена на рис. 2.

После резкого падения в 2021 г. мы наблюдаем постепенный рост заболеваемости [2–11]. Ранговое распределение уровней стандартизованных показателей заболеваемости женщин РМЖ в России в 2021 г. по административным территориям показало, что наивысшие показатели ($>100^0/0000$) выявлены в Севастополе ($116,8^0/0000$), в Ярославской, Тульской, Тверской и Нижегородской областях ($115,2$; $115,1$; $108,0$ и $106,9^0/0000$ соответственно). В г. Санкт-Петербурге этот показатель составил $106,1^0/0000$, в г. Москве – $82,4^0/0000$. Минимальные уровни заболеваемости женщин РМЖ установлены для Республики Дагестан ($40,1^0/0000$) и Чукотского автономного округа ($28,59^0/0000$).

Достоверность учета. Достоверность учета регулируется индексом достоверности учета, т. е. отношением числа умерших к числу заболевших [12, 13]. В 2000 г. этот показатель в РФ и в СЗФО РФ был $>0,4$, а к 2019 г. снизился до $0,29$, что свидетельствовало о существенном улучшении первичной регистрации больных РМЖ. В 2020 г. пандемия коронавирусной инфекции расстроила налаженную систему раннего выявления больных со злокачественными новообразованиями, были свернуты скрининговые программы, ограничен доступ больных в лечебно-профилактические и специализированные онкологические учреждения, в связи с чем индекс достоверности учета существенно возрос по РФ до $0,33$, в СЗФО РФ – до $0,36$, что соответствует уровню 2014–2015 гг. (рис. 3) [2, 6–11].

Исследование динамики погодичной летальности показало значительное снижение ее показателей за последние 20 лет.

Смертность. В РФ ежегодно погибает >20 тыс. больных РМЖ (20620 в 2021 г.), в том числе 140 мужчин. Стандартизованный показатель смертности женщин от РМЖ с 2000 по 2019 г. снизился с 17,24 до 13,6⁰/0000, или на 21,2 %, а затем, к 2021 г., еще на 6,5 % — до 12,5⁰/0000. На рис. 4 эти процессы представлены наглядно [2, 6–11].

Особенности локализационной и гистологической структуры больных РМЖ в СЗФО РФ. Особенности динамики детальной локализационной и гистологической структуры изложены нами подробно ранее [12]. По состоянию на 2022 г. они сохранились.

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

Для локализаций с высоким уровнем летальности медиана выживаемости вычисляется в месяцах; эти данные для рака печени, желудка, легких и некоторых других локализаций мы могли бы получить по состоянию на 2016–2017 гг. Для РМЖ на сегодняшний день сведения о медиане выживаемости возможно получить только по состоянию на 2011 г. Ее величина с 2000 г. находилась в пределах 8–9 лет. Никакого существенного увеличения медианы выживаемости в СЗФО РФ для РМЖ нами не обнаружено. Показатели медианы выживаемости на 2018 г. мы сможем получить не ранее 2028 г. [13, 14].

Наблюдаемая и относительная выживаемость. Расчеты показателей выживаемости на популяционном уровне осуществляются в соответствии с рекомендациями МАИР по программе Eurocare [15–21].

В табл. 1 представлены сведения из базы данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ о дина-



Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости женщин раком молочной железы [2–11]

Fig. 2. Standardized indicators of the incidence of breast cancer in women [2–11]

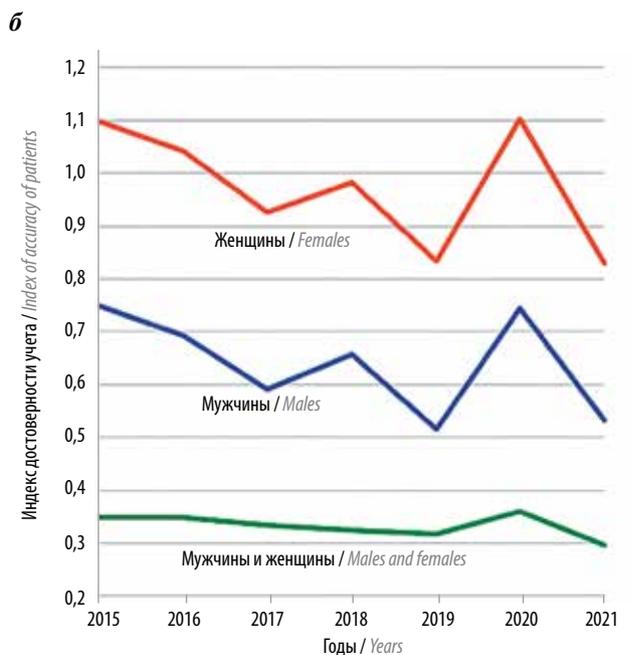
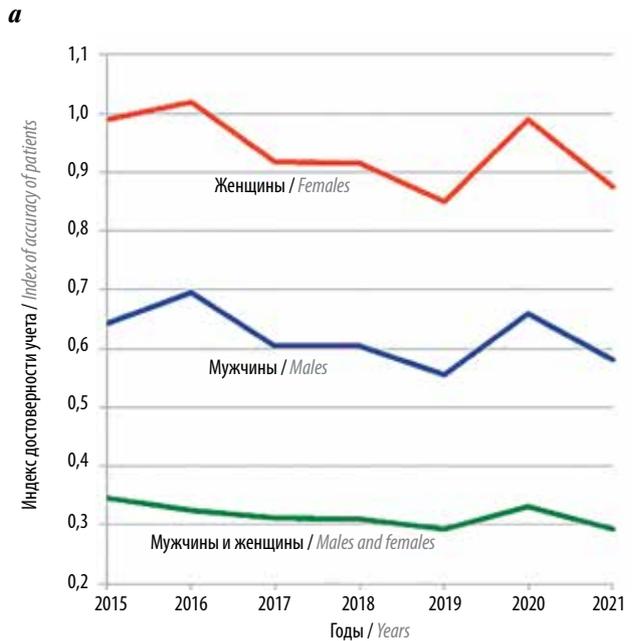


Рис. 3. Индекс достоверности учета больных раком молочной железы в Российской Федерации (а) и в Северо-Западном федеральном округе (б)

Fig. 3. Index of accuracy of patients with breast cancer in the Russian Federation (a) and in the North-Western Federal District (b)

мике наблюдаемой и относительной выживаемости женщин, страдающих РМЖ. Число ежегодно регистрируемых больных с 2000 по 2018 г. возросло с 4401 до 7438 (уточненные данные). Наблюдаемая выживаемость на 1-м году наблюдения возросла с 88,1 до 90,0 %, или на 2,2 %; относительная была практически на 2 % выше. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость к 2014 г. достигла 62,6 %, относительная составила 69,2 %.



Рис. 4. Динамика смертности населения от рака молочной железы (оба пола)

Fig. 4. Dynamics of mortality of patients with breast cancer (males and females)

В отдельные годы с учетом различия возрастного состава больных этот показатель достигал 73,4 % (2012 г.).

Важно отметить существенное влияние возраста на величину показателя выживаемости. Так, однолетняя наблюдаемая выживаемость женщин в возрасте до 55 и 55 лет и старше составляла 96,1 и 88,6 % соответственно против относительной (на 1–2 % выше). Пятилетняя выживаемость больных РМЖ женщин первой возрастной группы достигла 70,5 % (в отдельные годы >75 %). Больные второй, старшей, группы в 2014 г. имели уровень 5-летней выживаемости 57,6 % (в 2012–2013 гг. >60 %).

Проведенное исследование по базе данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ показало, что больные с локализованным опухолевым процессом

Таблица 1. Наблюдаемая и относительная выживаемость женщин, больных раком молочной железы (C50), в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра)

Table 1. Observed and relative survival of women with breast cancer (C50) in the North-Western Federal District of the Russian Federation (population cancer registry database)

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

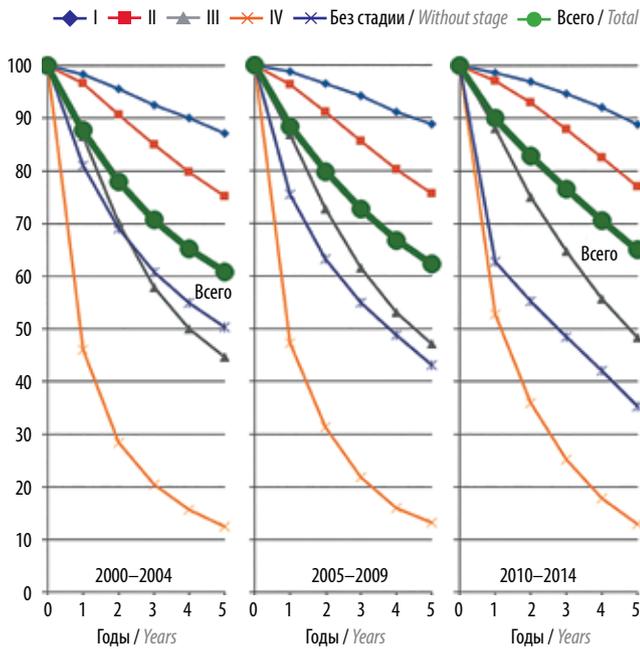


Рис. 5. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости женщин, больных раком молочной железы (C50), в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания (база данных популяционного ракового регистра)

Fig. 5. Dynamics of observed five-year survival rate of women with breast cancer (C50) in the North-Western Federal District, taking into account the stage of the disease (population cancer registry database)

(I–II стадия заболевания) имеют 1- и 5-летнюю выживаемость на уровне 97,5 и 77,9 % соответственно, а больные с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадия и больные с неуказанной стадией заболевания) в 1-й год выживают в 75–80 % случаев, за 5-летний период – в 40–42 %.

Динамика выживаемости больных РМЖ в СЗФО РФ по трем 5-летним когортам с учетом стадии заболевания отражена на рис. 5 и в табл. 2.

Всего за 3 периода наблюдения 5-летняя выживаемость больных РМЖ возросла на 6,9 %, максимальный рост выявлен среди больных с II–III стадией заболевания (+8,5 %) в связи с активным внедрением неoadъювантной и адъювантной системной терапии, основанной на учете молекулярно-генетических характеристик заболевания. Согласно международным и российским рекомендациям, выделяется 4 биологических подтипа РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2-положительный и трижды негативный. Практикующееся в последние годы применение ингибиторов ароматазы в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациентов с люминальными опухолями II–III стадий улучшило отдаленные результаты лечения. Так, в международном исследовании NATALEE с нашим участием применение ингибитора CDK4/6 рибоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы снизило риск рецидива на 25,2 % по сравнению с только стандартной адъювантной эндокринотерапией.

Таблица 2. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости женщин, больных раком молочной железы (C50), за 2000–2014 гг. в Северо-Западном федеральном округе с учетом стадии заболевания (база данных популяционного ракового регистра)

Table 2. Dynamics of observed five-year survival rate of women with breast cancer (C50) in 2000–2014 in the North-Western Federal District, taking into account the stage of the disease (population cancer registry database)

Период Period	Показатель Parameter	Стадия Stage		
		I	II	III
2000–2004	Число Number	2995	10 182	5308
	Доля, % Proportion, %	12,9	43,8	22,9
	1	98,4	96,6	86,5
	2	95,6	90,7	70,1
	3	92,5	85	57,8
	4	90	79,8	50,1
2005–2009	Число Number	4204	11 062	6996
	Доля, % Proportion, %	15,6	40,9	25,9
	1	98,8	96,4	86,9
	2	96,5	91,2	72,8
	3	94,2	85,6	61,6
	4	91,2	80,3	53,1
2010–2014	Число Number	6886	12 344	7675
	Доля, % Proportion, %	22,2	39,9	24,8
	1	98,7	97,1	88,1
	2	96,9	93	75,1
	3	94,6	87,9	64,8
	4	92,1	82,5	55,7
5	88,8	77	48,4	

У пациентов с трижды негативным РМЖ III стадии добавление к неoadъювантной химиотерапии иммунотерапии (атезолизумаб, пембролизумаб) увеличивает шанс достичь патоморфологического полного ответа (pCR) до 47 %. Особенно заметен прогресс терапии пациентов с HER2-положительным РМЖ после внедрения комбинированного таргетного лечения (трастузумаб + пертузумаб) вместе с химиотерапией. Это подтверждено в многоцентровом исследовании NeoSphere с нашим участием [22–24]. Важно обратить внимание на существенное снижение удельного веса больных, у которых стадия заболевания не была указана в медицинской документации, поступающей в базу данных популяционного ракового регистра (с 9,9 до 5,3 %).

База данных популяционного ракового регистра позволяет изучить закономерности динамики показателей

выживаемости больных с учетом места проживания больных. Эти сведения представлены впервые в России (табл. 3). За период с 2000 по 2019 г. 1-летняя наблюдаемая выживаемость больных РМЖ среди городских жителей (женское население) возросла с 88,0 до 92,9 %, или на 5,6 %, прирост показателя составил 5,1 %, а среди сельского населения — 10,0 %. К 2019 г. показатели 1-летней наблюдаемой выживаемости больных РМЖ в городской и сельской местности сравнялись, относительная была на 1 % выше. Учитывая сложности в получении специализированной медицинской помощи для сельского населения, 5-летняя выживаемость женщин, страдающих РМЖ, хуже таковой городских (60,5 % против 65,0 %), однако заметно (на 11,8 %) лучше, чем в 2000 г. Относительная 5-летняя выживаемость больных на 6–7 % выше наблюдаемой.

Таким образом, проведенное исследование показало существенное увеличение заболеваемости женщин СЗФО РФ и России в целом. Отмечено негативное влияние на систему оказания специализированной помощи пандемии коронавирусной инфекции. Отражено снижение смертности женщин от РМЖ. Отмечена положительная динамика показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных РМЖ, определенных на основании данных популяционно-ракового регистра СЗФО РФ. Впервые в России показано различие уровней выживаемости больных городской и сельской местности. Отражено воздействие проводимых клинических исследований на улучшение аналитических показателей на популяционном уровне.

Таблица 3. Однолетняя и 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы в Северо-Западном федеральном округе с учетом территории проживания жителей

Table 3. One- and five-year survival of patients with breast cancer in the North-Western Federal District taking into account the territory of residents

Однолетняя наблюдаемая выживаемость женского населения One-year observed survival of women			
Место жительства Territory of residence	2000	2019	Прирост, % Increase, %
Город + село Urbal + rural	88,0	92,9	5,6
Город Urbal	88,4	92,9	5,1
Село Rural	85,2	92,9	10,0
Пятилетняя наблюдаемая выживаемость женского населения Five-year observed survival of women			
Место жительства Territory of residence	2000	2015	Прирост, % Increase, %
Город + село Urbal + rural	60,3	64,5	7,0
Город Urbal	61,1	65,0	6,4
Село Rural	54,1	60,5	11,8

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase No. 166. Ed. by F. Bray et al. Lyon, 2021.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
3. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2002. 264 с. Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical
4. Злокачественные новообразования в России в 2005 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2007. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2005 (morbidity and mortality). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2007. 252 p. (In Russ.)
5. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2012. 260 с. Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the

- National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2012. 260 p. (In Russ.)
6. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2016. 250 p. (In Russ.)
 7. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.)
 8. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p. (In Russ.)
 9. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)
 10. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 214 p. (In Russ.)
 11. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)
 12. 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):291. Merabishvili V.M. The state of oncological care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, accounting reliability, detailed localization and histological structure (population study at the federal district level). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2022;68(3):291. (In Russ.)
 13. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учета. Вопросы онкологии 2018;64(3):445–52. Merabishvili V.M. Analytical indicators of index of accuracy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2018;64(3):445–52. (In Russ.)
 14. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных. Вопросы онкологии 2019;65(4):510–5. Merabishvili V.M. Index of accuracy – the main criteria for an objective assessment of the activity of the oncological service for all localities of malignant tumors, regardless of the level of lethality of patients. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2019;65(4):510–5. (In Russ.)
 15. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Часть I. Под ред. Ю.А. Шербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. 332 с. Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue two. Part I. Ed. by Yu.A. Shcherbuk. Saint Petersburg: LLC “KOSTA”, 2011. 332 p. (In Russ.)
 16. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Часть II. Под ред. Ю.А. Шербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. 408 с. Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue two. Part II. Ed. by Yu.A. Shcherbuk. Saint Petersburg: LLC “KOSTA”, 2011. 408 p. (In Russ.)
 17. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Ed. by F. Berrino et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
 18. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Ed. by F. Berrino et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
 19. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J. et al. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 5):1–155.
 20. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T. et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO CARE-4 study. *Eur J Cancer* 2009;45.
 21. De Angelis R., Sant M., Coleman M. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1
 22. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. и др. Органосохраняющее, реконструктивное и системное лечение рака молочной железы. М.: СИМК, 2022. Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazov V.V. et al. Organ-preserving, reconstructive and systemic treatment of breast cancer. М.: СИМК, 2022. (In Russ.)
 23. Gianni L., Semiglazov V.F., Viale G. et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative? Early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. SABCC 2019.
 24. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomized multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32.

Вклад авторов

В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов: разработка дизайна исследования, написание и научное редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Т.Ю. Семиглазова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование рукописи;

П.В. Криворотко: анализ полученных данных, написание и научное редактирование статьи;

А.М. Беляев: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

V.M. Merabishvili, V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov: development of research design, writing and scientific editing of the article, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

T.Yu. Semiglazov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, scientific editing of the article;

P.V. Krivorotko: analysis of the obtained data, writing and scientific editing of the article;

A.M. Belyaev: scientific editing of the article.

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://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-25-29>

Рак молочной железы, ассоциированный с внутрипротоковым папилломатозом

Ю.И. Гаман¹, В.И. Апанасевич¹, А.В. Лагурёва^{1,2}, О.М. Загрутдинова², Н.Г. Плехова¹, О.А. Аргисhev²,
В.И. Невожай¹, Е.П. Костив¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, проспект Острякова, 2а;

²ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59

Контакты: Юлия Ивановна Гаман gammi1505@ya.ru

Введение. Внутрипротоковый папилломатоз (ВПП) молочной железы считается факультативным предраковым новообразованием, сведения о перерождении в рак которого крайне немногочисленны.

Цель исследования – изучить возможное влияние ВПП в анамнезе на риск развития рака молочной железы (РМЖ) в будущем.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили ретроспективные данные обследования 608 пациенток, оперированных по поводу ВПП ($n = 304$) и по поводу других доброкачественных новообразований молочной железы ($n = 304$) в возрасте 22–82 лет в период с 2014 по 2022 г. После формирования групп был проведен поиск данных пациенток в канцер-регистре ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» с целью установления диагноза злокачественного новообразования любой локализации, в том числе РМЖ. По результатам анализа рассчитан риск развития РМЖ в обеих группах.

Результаты и выводы. Было установлено, что риск развития РМЖ в 2,4 раза выше у пациенток, имеющих в анамнезе диагноз ВПП. Злокачественные новообразования других локализаций были выявлены в одинаковом количестве в обеих исследуемых группах. Полученные результаты сопоставимы с данными аналогичных зарубежных исследований и могут свидетельствовать о наличии общего этиологического фактора ВПП и РМЖ или указывать на особенности бессимптомного течения ВПП.

Ключевые слова: рак молочной железы, внутрипротоковый папилломатоз, вирус папилломы человека, канцер-регистр

Для цитирования: Гаман Ю.И., Апанасевич В.И., Лагурёва А.В. и др. Рак молочной железы, ассоциированный с внутрипротоковым папилломатозом. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):25–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-25-29

Breast cancer associated with intraductal papilloma

Yu. I. Gaman¹, V. I. Apanasevich¹, A. V. Laguryova^{1,2}, O. M. Zagrutdinova², N. G. Plekhova¹, O. A. Argishev²,
V. I. Nevozhay¹, E. P. Kostiv¹

¹Pacific State Medical University; 2a Prospekt Ostryakova, Vladivostok 690002, Russia;

²Primorsky Regional Oncology Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia

Contacts: Yuliya Ivanovna Gaman gammi1505@ya.ru

Background. Intraductal papilloma (IDP) is not usually considered as an obligate precancerous lesion since the cases of its progression into cancer are exceedingly rare.

Aim. To analyze the impact of IDP on the risk of breast cancer in the future.

Materials and methods. This retrospective study included patients aged 22–82 years operated on for IDP ($n = 304$) and other benign breast tumors ($n = 304$) between 2014 and 2022. We checked these patients in the cancer registry of Primorsky Regional Oncology Dispensary to find out whether any of them developed any type of cancer, including breast cancer. Then we calculated the odds of developing breast cancer in both groups.

Results and conclusion. We found that patients with a history of IDP are 2.4 times more likely to develop breast cancer. The incidence of other cancer types did not differ significantly between the two groups. Our findings are consistent with the results of similar foreign studies and might indicate that IDP and breast cancer share the same etiological factor. They can also highlight specific characteristics of asymptomatic IDP.

Keywords: breast cancer, intraductal papilloma, human papillomavirus, cancer registry

For citation: Gaman Yu.I., Apanasevich V.I., Laguryova A.V. et al. Breast cancer associated with intraductal papilloma. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):25–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-25-29

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из главных проблем мирового здравоохранения. Согласно статистике International Agency for Research on Cancer (IARC) за 2020 г., самым распространенным ЗНО в мире является рак молочной железы (РМЖ) – 2 261 419 случаев, или 11,7 % в структуре общей онкологической заболеваемости [1]. В России в 2021 г. было выявлено 62 729 первичных случаев РМЖ, что составило 18,3 % в структуре общей онкологической заболеваемости [2].

В начале XXI века установление взаимосвязи между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и раком шейки матки продемонстрировало медицинскому сообществу механизм вирусного канцерогенеза. В настоящее время, согласно мировой оценке количества впервые возникших случаев рака, около 4,8 % от общего числа опухолей приходится на долю ВПЧ-ассоциированных [3]. В последние годы получены новые доказательства ассоциации с онкогенными типами ВПЧ рака легких, молочной железы, предстательной железы, пищевода, яичников, толстой кишки, мочевого пузыря [4–10]. При этом латентный период между заражением ВПЧ и клиническими проявлениями злокачественного процесса может составлять от 5 до 30 и более лет [11].

В клинической практике внутритротоковые папилломы (ВПП) молочной железы считаются факультативным предраковым новообразованием, однако в научной литературе отсутствуют достоверные сведения о перерождении ВПП в РМЖ. На момент написания статьи сведения об ассоциации ВПЧ и ВПП крайне немногочисленны [12]. Однако в 30 исследованиях, проведенных в 17 странах мира, было выявлено наличие онкогенных типов ВПЧ в тканях РМЖ [13, 14].

Цель настоящего исследования заключалась в попытке найти взаимосвязь между наличием или отсутствием в анамнезе у пациенток ВПП и последующим развитием РМЖ у этих же пациенток.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили ретроспективные данные обследования 608 пациенток в возрасте 22–82 лет (± 3 года), обратившихся в ООО «Маммологический центр» в период с 2014 по 2022 г. Всем пациенткам выполнялся общепринятый комплекс обследования, включавший физикальное исследование, маммографию, цитологическое исследование отделяемого из сосков, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез.

Пациентки были разделены на 2 группы: группа больных с гистологически подтвержденным ВПП и группа здоровых женщин (контрольная). К 1-й группе отнесены 304 пациентки, оперированные по поводу ВПП. Критерии включения в группу ВПП:

1. Женский пол.
2. Отсутствие узловых новообразований в молочной железе по данным маммографии или УЗИ. Результат маммографического исследования или УЗИ соответствует категории BI-RADS 1–2.
3. Наличие выделений из сосков коричневого цвета, геморрагического или серозного характера.
4. Выявляемые при дуктографии «дефекты наполнения» протоков, или симптом «ампутации» протоков, и/или наличие в протоке папилломы, выявленной при УЗИ.
5. Цитологическое подтверждение в уверенной или предположительной форме диагноза ВПП. В материале отделяемого из соска обнаруживаются папиллярные эпителиальные структуры, эритроциты или гемосидерофаги.
6. Подтвержденный при гистологическом исследовании операционного материала диагноз ВПП.
7. Наличие узловых новообразований, заключение BI-RADS 3–5 по данным УЗИ или маммографии, отсутствие гистологического подтверждения ВПП служили критериями исключения из группы ВПП. Пациентки группы ВПП были оперированы в объеме центральной резекции (пирамидальная резекция) в зоне рентгенологических (ультразвуковых) находок.

В контрольную группу были включены ретроспективные данные 304 пациенток, обратившихся на плановый прием в ООО «Маммологический центр». Критерии включения в данную группу:

1. Женский пол.
2. Отсутствие узловых новообразований в молочной железе по данным маммографии или УЗИ. Результат маммографического исследования или УЗИ соответствует категории BI-RADS 1–2.
3. Отсутствие жалоб на наличие выделений из соска.
4. При наличии выделений – отрицательный результат цитологического исследования отделяемого из соска. В материале обнаружены молозивные тельца, роговые чешуйки или оксифильные массы.
5. Возраст, сопоставимый с таковым пациентки группы ВПП, ± 3 года.
6. Наличие узловых новообразований, заключение BI-RADS 3–5 по данным УЗИ или маммографии

служили критериями исключения из контрольной группы.

Далее был проведен поиск ретроспективных данных всех пациенток обеих групп в базе канцер-регистра ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» с целью выявления наличия у этих пациенток установленного диагноза ЗНО любой локализации, в том числе РМЖ. По результатам анализа рассчитан риск развития РМЖ в обеих группах.

Результаты

Средний возраст пациенток в исследуемой и контрольной группах составил $50,4 \pm 11,1$ года (табл. 1). Средний возраст установления диагноза РМЖ в группе пациенток с наличием ВПП составил $63,1 \pm 8,2$ года, в то время как в контрольной – $51,0 \pm 6,2$ года. Интервал между установлением диагноза ВПП и моментом установления диагноза РМЖ составил $27,3 \pm 21,6$ мес. Нормальность распределения по возрасту в обеих группах доказана с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Данные пациенток обеих групп были проверены по базе канцер-регистра ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», и выявлены случаи ЗНО различных локализаций, в том числе РМЖ, у этих паци-

енток. Выяснилось, что у 7 пациенток группы ВПП (2,3 % от общего числа исследуемых) впоследствии развился РМЖ. В контрольной группе только у 3 (1,0 %) пациенток впоследствии был зарегистрирован РМЖ. В то же время ЗНО других локализаций были зарегистрированы у 6 (2,0 %) пациенток в каждой группе. Таким образом, в группе ВПП общее количество ЗНО различных локализаций составило 13 (4,3 %) случаев, в контрольной группе – 9 (3,0 %) случаев (табл. 2).

В нашем исследовании у 3 пациенток рак развился в той же молочной железе, где ранее был выявлен ВПП, в то же время у 4 пациенток стороны выявления ВПП и РМЖ не совпали.

Полученные данные можно использовать для расчета относительного риска развития РМЖ (табл. 3).

Результаты исследования указывают на наличие связи между выявлением в анамнезе диагноза ВПП молочной железы и вероятностью последующего развития РМЖ. Шанс заболеваемости РМЖ у пациенток с наличием ВПП в анамнезе в 2,4 раза выше, чем в контрольной группе у пациенток без предшествовавшего ВПП. Полученные данные статистически значимы, исходя из значения p (вероятности ошибки). Таким образом, наличие в анамнезе перенесенного ВПП повышает риск развития РМЖ в 2,4 раза.

Таблица 1. Характеристика групп пациенток по возрасту

Table 1. Characteristics of patient groups

Группа Group	Общее число пациенток Total number of patients	Средний возраст, лет Mean age, years	Средний возраст установления диагноза РМЖ, лет Mean age at BC diagnosis, years	Период с момента установления диагноза ВПП до установления диагноза РМЖ, мес Time between IDP diagnosis and BC diagnosis, months
ВПП IDP	304	$50,4 \pm 11,1$	$63,1 \pm 8,2$	$27,3 \pm 21,6$
Контроль Control	304	$50,4 \pm 11,1$	$51,0 \pm 6,2$	Не определен Undefined

Примечание. ВПП – внутрис протоковый папилломатоз; РМЖ – рак молочной железы.

Note. IDP – intraductal papilloma; BC – breast cancer.

Таблица 2. Характеристика групп пациенток по онкологическим патологиям

Table 2. Cancer types in the groups

Группа Group	Общее число пациенток Total number of patients	Число онкопатологий Number of cancers					
		Рак молочной железы Breast cancer		Злокачественные новообразования других локализаций Cancers of other locations		Всего Total	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Внутрис протоковый папилломатоз Intraductal papilloma	304	7	2,3	6	2,0	13	4,3
Контроль Control	304	3	1,0	6	2,0	9	3,0

Таблица 3. Относительный риск развития рака молочной железы в группах

Table 3. Odds of developing breast cancer in groups

Группа Group	Число пациенток с раком молочной железы Number of patients with breast cancer	Число пациенток без рака молоч- ной железы Number of patients without breast cancer	Всего Total
Внутрипротоковый папилломатоз Intraductal papilloma	7	297	304
Контроль Control	3	301	304
Отношение шансов = 2,4; <i>p</i> (вероятность ошибки) = 0,03 Odds ratio = 2.4; <i>p</i> (significance) = 0.03			

Период от момента установления диагноза ВПП до выявления РМЖ в среднем составил $27,3 \pm 21,6$ мес. Такой разброс данных обусловлен значительным различием в интервалах выявления РМЖ после установления диагноза ВПП (от 12 до 72 мес).

Обсуждение

Внутрипротоковые папилломы – доброкачественные опухоли молочной железы, возникающие из эпителия млечных протоков, т.е. системы, соединяющей долики молочной железы с верхушкой соска [15]. Данные нашего исследования показывают, что у пациенток с наличием в анамнезе ВПП РМЖ выявлен в 2,3 % случаев, в то время как среди аналогичной по численности группы пациенток без ВПП – только в 1,0 % (3 случая). Риск развития РМЖ у пациенток с ВПП в анамнезе в 2,4 раза выше.

Однако рассчитанный в нашем исследовании риск относится только к РМЖ и не связан с ЗНО другой локализации. ЗНО других локализаций были выявлены в одинаковом количестве – у 6 (2,0 %) пациенток в обеих группах. Таким образом, наличие у пациенток в анамнезе ВПП не оказало влияния на развитие ЗНО других локализаций.

Наши результаты и выводы соответствуют данным современной литературы. Так, китайском исследовании, включившем 4450 женщин, в 817 (18,36 %) случаях был диагностирован ВПП одновременно с ЗНО

в молочной железе [16]. Исследователи высказали мысль об однотипности причин, вызвавших оба заболевания, поскольку они выявлялись одновременно и в сочетании. Аналогичные данные были получены при изучении атипичных папиллом, когда гистологические данные показали, что ВПП с наличием атипичной гиперплазии эпителия сочетался с РМЖ в 22,5 %, а ВПП без атипии – только в 3 % случаев [17].

Наиболее вероятная причина взаимосвязи между ВПП и РМЖ – наличие общего этиологического фактора – ВПЧ, который может выявляться как при ВПП, так и при РМЖ [18, 19]. ВПЧ может инфицировать эпителии молочной железы, распространяясь как через протоковую систему, так и через систему лимфо- и кровообращения. В то же время нельзя полностью исключить бессимптомное течение ВПП, не диагностированное у пациенток по ряду причин и впоследствии приводящее к развитию РМЖ [20].

Выводы

Полученные нами данные показывают, что наличие в анамнезе перенесенного ВПП повышает риск развития РМЖ у женщин в 2,4 раза. Возможно, говоря о возникновении РМЖ без предшествующей клинической картины ВПП, мы имеем дело с бессимптомным течением ВПП, хотя это утверждение требует дополнительного исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today International Agency for Research on Cancer/Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. С. 4, 5. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. By A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. Pp. 4, 5. (In Russ.)
3. Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;5:12–23. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055
4. Xiong W.M., Xu Q.P., Li X. et al. The association between human papillomavirusinfection and lung cancer: A system review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(56):9–32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055

5. Yang L., Xie S., Feng X. et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus and relative risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:46–67. DOI: 10.1038/srep14667
6. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д. Обнаружение онкогена E7 вируса папиллом человека 18 типа у больных раком предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2019;18(1):37–41. Volgareva G.M., Ermilova V.D. Detection of human papillomavirus type 18 oncogen e7 in patients with prostate cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2019;18(1):37–41. (In Russ.)
7. Zhang S.K., Guo L.W., Chen Q. et al. The association between human papillomavirus16 and esophageal cancer in Chinese population: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:1–10. DOI: 10.1186/s12885-015-1096-1
8. Al-Shabanah O.A., Hafez M.M., Hassan Z.K. et al. Human papillomavirus genotyping and integration in ovarian cancer Saudi patients. *Virology J* 2013;10:13–23. DOI: 10.1186/1743-422X-10-343
9. Li Y.X., Zhang L., Simayi D. et al. Human papillomavirus infection correlates with inflammatory Stat3-signaling activity and IL-17 level in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10(2):11–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0118391
10. Li N., Yang L., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: A meta-analysis. *Infect Dis* 2011;204(2): 217–23. DOI: 10.1093/infdis/jir248
11. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Available at: <https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470204505700863/fulltext>.
12. Guo H., Idrovo J.P., Cao J. et al. Human papillomavirus (HPV) detection by chromogenic *in situ* hybridization (CISH) and p16 immunohistochemistry (IHC) in breast intraductal papilloma and breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2021;21(6):e638–e646. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.04.006
13. Li N., Bi X., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and sporadic breast carcinoma risk: A meta-analysis. *Breast Cancer Treat* 2011;126:515–20. DOI: 10.1007/s10549-010-1128-0
14. Simões P.W., Medeiros L.R., Simões Pires P.D. et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: A systematic review. *Int Gynecol Cancer* 2012;22:343–7. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31823c712e
15. Sakai T., Makita M., Akiyama F. et al. Intraductal papilloma with bloody discharge from Montgomery's areolar tubercle examined by ductoscopy from the areola. *Breast Cancer* 2006;13(1):104–6. DOI: 10.2325/jbcs.13.104
16. Li X., Wang H., Sun Z. et al. A retrospective observational study of intraductal breast papilloma and its coexisting lesions: A real-world experience. *Cancer Med* 2020;9(20):7751–62. DOI: 10.1002/cam4.3308
17. Ahmadiyeh N., Stoleru M.A., Raza S. et al. Management of intraductal papillomas of the breast: An analysis of 129 cases and their outcome. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2264–9. DOI: 10.1245/s10434-009-0534-1
18. Balci F.L., Uras C., Feldman S.M. Is human papillomavirus associated with breast cancer or papilloma presenting with pathologic nipple discharge? *Cancer Treat* 2019;19:40–52. DOI: 10.1016/j.ctarc.2019.100122
19. Kudela E., Kudelova E., Kozubik E. et al. HPV-associated breast cancer: Myth or fact? *Pathogens* 2022;11(12):10–5. DOI: 10.3390/pathogens11121510
20. De Villiers E.M., Sandstrom R.E., zur Hausen H. et al. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamilla and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 2005;7:1–11. DOI: 10.1186/bcr940

Вклад авторов

Ю.И. Таман: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
В.И. Апанасевич, Н.Г. Плехова: написание статьи;
А.В. Лагурёва, О.М. Загруднинова, О.А. Аргисhev, В.И. Невожай, Е.П. Костив: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.I. Gaman: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.I. Apanasevich, N.G. Plekhova: article writing;
A.V. Laguryova, O.M. Zagrutdinova, O.A. Argishev, V.I. Nevozhay, E.P. Kostiv: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Апанасевич / V.I. Apanasevich: <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>
А.В. Лагурёва / A.V. Laguryova: <https://orcid.org/0000-0002-4195-9184>
Н.Г. Плехова / N.G. Plekhova: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>
Е.П. Костив / E.P. Kostiv: <https://orcid.org/0000-0002-6484-7476>

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 ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the bio-medical ethics committee of the Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 27.07.2023. Принята к публикации: 17.08.2023.

Article submitted: 27.07.2023. Accepted for publication: 17.08.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-30-36>

Оценка экспрессии *ERBB2* и *HER2* при метастатическом раке молочной железы по результатам предиктивной 100-генной шкалы с использованием nCounter®

Р.М. Палтуев^{1,2}, О.А. Волынщикова², Ш.Р. Абдуллаева², С.Н. Алексахина², А.С. Артемьева², Э.А. Байчоров³, С.Ю. Бахарев⁴, Ю.А. Белая⁵, А.А. Божок⁶, В.А. Васин⁷, В.И. Владимиров⁸, А.Ю. Воронцов⁹, Е.А. Гайсина¹⁰, А.А. Гофман⁴, В.Н. Дмитриев¹¹, Е.Н. Имянитов², В.В. Клименко², А.В. Комяхов², М.М. Константинова¹, М.В. Копп¹², А.Г. Кудайбергенова², И.А. Лалак³, Д.Л. Матевосян⁹, Н.М. Муджири¹³, О.В. Полтарева⁷, О.И. Севрюкова³, В.Ф. Семиглазов², Т.Ю. Семиглазова², М.М. Урезкова², А.С. Чичканова⁹, Л.А. Чурилова⁴, М.В. Шомова¹⁴

¹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; Россия, 355047 Ставрополь, ул. Октябрьская, 182а;

⁴КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

⁵БУ ХМАО – Югра «Окружная клиническая больница»; Россия, 628011 Ханты-Мансийск, ул. Калина, 40;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁷ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 5;

⁸ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер»; Россия, 357502 Пятигорск, просп. Калинина, 31;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

¹⁰ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

¹¹ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»; Россия, 308010 Белгород, ул. Куйбышева, 1;

¹²Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227;

¹³ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

¹⁴ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390011 Рязань, ул. Спортивная, 11

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

Введение. Данные об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли служат основой для определения персонализированного подхода к лечению, прогнозирования течения и исхода заболевания при злокачественных новообразованиях, своевременной коррекции противоопухолевой терапии. Молекулярные методики оценки генетического профиля опухоли позволяют более точно изучить свойства опухоли индивидуально. Точное определение HER2-статуса опухоли молочной железы необходимо для принятия клинических решений в отношении стратегии терапии.

Цель исследования – повысить эффективность системной терапии рака молочной железы (РМЖ), снизить количество необоснованных назначений, обеспечить персонализированный подход к назначению системного лечения РМЖ с помощью данных об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли.

Материалы и методы. В 106 образцах опухолевой ткани пациенток с метастатическим РМЖ изучена экспрессия мРНК 100 генов, участвующих в развитии РМЖ. Анализ экспрессии генов проводили с использованием технологии nCounter, основанной на прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов. В рамках исследования был выполнен анализ экспрессии 28 генов с высокой предиктивной значимостью.

Результаты. Изучение образцов опухолевой ткани с использованием технологии nCounter позволило описать для каждого из выбранных 28 генов уровни экспрессии, соответствующие оценкам «1+», «2+» и «3+». Проведено

сравнение экспрессии *ERBB2* и HER2 в опухолевой ткани. Уровень экспрессии HER2 от 252,32 до 6000 штрих-меток соответствовал оценке HER2 (0); от 6000 до 9196,25 штрих-меток – HER2 (1+); от 9196,25 до 15022,46 – HER2 (2+/ISH±); от 15022,46 и выше – HER2 (3+). В случае HER2 (3+) при экспрессии *ERBB2* ниже 6000 штрих-меток результат считался ложноположительным, в случае HER2 (0) или (1+) при экспрессии *ERBB2* выше 15 000 штрих-меток – ложноотрицательным. В 18 случаях расхождения относились к подтипам опухоли РМЖ, для которых рекомендуются принципиально различные схемы лекарственной терапии, при этом в 2 случаях расхождения были в определении уровня экспрессии HER2.

Заключение. HER2-тестирование должно проводиться на образце для эксцизии (в идеале на том же блоке, который был представлен для геномного тестирования). Несмотря на корреляцию между молекулярным классом, обогащенным HER2, и ответом на терапию анти-HER2, окончательный результат определения HER2 в дискордантных случаях должен основываться на утвержденных в настоящее время анализах после валидации результатов.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, мультигенная панель, мультигенная сигнатура, молекулярная диагностика, экспрессия генов, HER2, nCounter

Для цитирования: Палтуев Р.М., Волинщикова О.А., Абдуллаева Ш.Р. и др. Оценка экспрессии *ERBB2* и HER2 при метастатическом раке молочной железы по результатам предиктивной 100-генной шкалы с использованием nCounter®. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):30–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-30-36

Assessment of *ERBB2* and HER2 expression in metastatic breast cancer using the nCounter® system and a 100-gene scale

R. M. Paltuev^{1, 2}, O. A. Volynshchikova², Sh. R. Abdullaeva², S. N. Aleksakhina², A. S. Artemyeva², E. A. Baychorov³, S. Yu. Bakharev⁴, Yu. A. Belaya⁵, A. A. Bozhok⁶, V. A. Vasin⁷, V. I. Vladimirov⁸, A. Yu. Vorontsov⁹, E. A. Gaysina¹⁰, A. A. Gofman⁴, V. N. Dmitriev¹¹, E. N. Imyaninov², V. V. Klimenko², A. V. Komyakhov², M. M. Konstantinova¹, M. V. Kopp¹², A. G. Kudaybergenova², I. A. Lalak³, D. L. Matevosyan⁹, N. M. Mudzhiri¹³, O. V. Poltareva⁷, O. I. Sevryukova³, V. F. Semiglazov², T. Yu. Semiglazova², M. M. Urezkova², A. S. Chichkanova⁹, L. A. Churilova⁴, M. V. Shomova¹⁴

¹Public organization “Russian Society of Oncomammologists”; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

²N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary; 182a Oktyabrskaya St., Stavropol 355047, Russia;

⁴Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;

⁵District Clinical Hospital; 40 Kalina St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia;

⁶Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁷Ivanovo Regional Oncology Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia;

⁸Pyatigorsk Regional Oncology Dispensary; 31 Prospekt Kalinina, Pyatigorsk 357502, Russia;

⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

¹⁰Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

¹¹Belgorod Regional Oncology Dispensary; 1 Kuybysheva St., Belgorod 308010, Russia;

¹²Private Medical University “Reaviz”; 227 Chapaevskaya St., Samara 443001, Russia;

¹³Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

¹⁴Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Sportivnaya St., Ryazan 390011, Russia

Contacts: Ruslan Malikovich Paltuev paltuev@mail.ru

Background. Individual molecular characteristics of a tumor can serve as a basis for a tailored approach to therapy, prediction of the disease course and outcome, and timely treatment correction in cancer patients. Tumor genomic profiling allows for a more precise tumor assessment in an individual manner. Accurate identification of the HER2 status of a breast tumor is crucial for clinical decisions and appropriate treatment strategy.

Aim. To increase the efficacy of systemic therapy for breast cancer, reduce inappropriate prescribing, and ensure a tailored approach to systemic breast cancer therapy using the information on individual molecular characteristics of the tumor.

Materials and methods. We explored the expression of 100 genes involved in breast cancer development in 106 tumor samples from patients with metastatic breast cancer. We used the nCounter technology based on direct digital target detection using color-coded molecular barcodes. We analyzed the expression of 28 genes with a high predictive value for breast cancer.

Results. The nCounter technology allowed us to perform semiquantitative assessment of the expression of 28 genes in tumor tissue samples. We compared the expression of *ERBB2* and HER2. The HER2 expression between 252.32 and 6000 barcodes was equivalent to HER2 (0) status; between 6000 and 9196.25 barcodes, to HER2 (1+); between 9196.25 and 15022.46, to HER2 (2+/ISH±); and ≥15022.46 barcodes, to HER2 (3+). In case of HER2 (3+) and *ERBB2* below 6000

barcodes, the result was considered false positive. In case of HER2 (0) or (1+) and *ERBB2* above 15 000 barcodes, the result was considered false negative. In 18 tumors, the discrepancies in the results meant two principally different breast cancer subtypes requiring different treatments; in 2 cases, the discrepancies were in the level of HER2 expression.

Conclusion. HER2 testing should be performed on an excision sample (ideally on the same block that was used for genomic testing). Despite the correlation between the HER2-enriched molecular class and the response to anti-HER2 therapy, the final result on HER2 status in discordant cases should be based on currently approved assays after results validation.

Keywords: metastatic breast cancer, multigene panel, multigene signature, molecular diagnostics, gene expression, HER2, nCounter

For citation: Paltuev R.M., Volynshchikova O.A., Abdullaeva Sh.R. et al. Assessment of *ERBB2* and HER2 expression in metastatic breast cancer using the nCounter® system and a 100-gene scale. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-30-36

Введение

Данные об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли служат основой для определения персонализированного подхода к лечению, прогнозирования течения и исхода заболевания при злокачественных новообразованиях, своевременной коррекции противоопухолевой терапии.

Молекулярная и иммуногистохимическая классификации совпадают лишь частично. Методики, позволяющие более точно определять принадлежность опухоли к тому или иному молекулярному подтипу, постоянно совершенствуются как для фундаментальных исследований, так и для рутинных клинических потребностей.

Молекулярные методики оценки генетического профиля опухоли позволяют более точно изучить свойства опухоли индивидуально.

Экспрессия гена — технический термин, обозначающий активность гена. Активность оценивается с помощью подсчета молекул мРНК в определенном типе клеток или ткани. Экспрессия всех генов в конкретном образце называется генетическим профилем (генной сигнатурой, генетическим портретом), большинство опухолей демонстрируют определенные профили экспрессии, связанные со специфическими биологическими свойствами [1, 2].

Общая черта всех генных сигнатур — комбинации генов, позволяющие сделать прогноз, поскольку, по-видимому, биологическое поведение опухоли имеет генетические предпосылки.

Анализ генетического материала с помощью молекулярных методик позволяет выявить новые прогностические и предиктивные маркеры, а также генные сигнатуры, которые превосходят по своей значимости стандартные рутинные методики [3].

Точное определение HER2-статуса опухоли молочной железы необходимо для принятия клинических решений в отношении стратегии терапии. В настоящее время в качестве стандартных методов определения статуса HER2 используются иммуногистохимический (ИГХ) анализ и метод флуоресцентной гибридизации

in situ (*in situ* hybridization, ISH), которые позволяют установить число копий *ERBB2* (гена, ответственного за формирование белка HER2).

Практическую ценность для определения HER2-статуса опухоли при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) может представлять технология nCounter, позволяющая осуществлять анализ экспрессии генов путем прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов.

Цель исследования — повысить эффективность системной терапии РМЖ, снизить количество необоснованных назначений, обеспечить персонализированный подход к назначению системного лечения РМЖ с помощью данных об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли.

Материалы и методы

В рамках исследования в образцах опухолевой ткани пациенток с метастатическим РМЖ (всего 106 образцов), изучена экспрессия мРНК 100 генов, участвующих в развитии РМЖ.

Образцы опухолевой ткани (биоптаты или операционный материал) были предоставлены медицинскими учреждениями, в которых пациентки находились под наблюдением и получали лечение: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», ГАУЗ Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; БУ ХМАО — Югра «Окружная клиническая больница»; ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»; ГБУ Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер». У всех пациенток было получено письменное согласие на исследование образцов опухолевой ткани.

Анализ экспрессии генов проводили с использованием технологии nCounter, основанной на прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов (nCounter Analysis System, NanoString Technologies, США) согласно протоколу производителя.

Основные этапы технологии nCounter включают гибридизацию, пробоподготовку (отмывку не связанных проб, иммобилизацию проб на картридже, выравнивание в электромагнитном поле), цифровой подсчет штрих-кодов, основанный на детекции отдельных флуоресцентных меток, специфически связывающихся с последовательностями РНК исследуемых проб.

Для получения РНК из залитых парафином образцов ткани использовали набор FFPE Total RNA Purification Kit (Norgen, Канада), выделение и очистку РНК проводили согласно протоколу производителя. Технология основана на хроматографии на спин-колонках с использованием в качестве сепарационной матрицы патентованной смолы Norgen. Преимущества данной технологии: возможность анализа до 800 мишеней в 1 пробе; не требуются предварительная обратная транскрипция и амплификация; высокая воспроизводимость результатов; автоматизированный рабочий процесс; простая обработка данных; низкая чувствительность к качеству образца. Продемонстрирована сопоставимость результатов технологии nCounter с данными количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, ИГХ-исследования и ISH [4].

Сначала процесс включал депарафинизацию образцов ткани посредством серии промываний ксилолом и этанолом. Затем образцы ткани гидролизовали протеиназой К и буферным раствором для гидролиза А. Далее к лизату добавляли буферный раствор RL и этанол, полученный раствор загружали на спин-колонку. Смола Norgen связывает нуклеиновые кислоты способом, который зависит от концентраций ионов. Таким образом, с колонкой связывалась только РНК, в то время как другие контаминанты удалялись с потоком или задерживались наверху смолы. Затем связанную РНК промывали прилагаемым раствором для промывания РНК А для удаления каких-либо примесей, и очищенную общую РНК элюировали раствором для элюирования А. Достоинством данной методики является очистка РНК от других клеточных компонентов без использования фенола или хлороформа, наличие и недостаточная отмывка которых могут негативно сказываться при дальнейших подсчетах количества РНК.

Состав изучаемой мультигенной сигнатуры представлен на рис. 1. Выбор генов был основан на результатах изучения данных литературы и опыта разработки других мультигенных сигнатур, а также

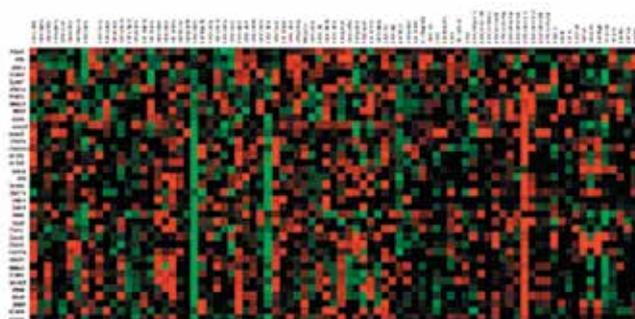


Рис. 1. Исследуемая 100-генная сигнатура для рака молочной железы (лечебно-ориентированная часть)

Fig. 1. A 100-gene signature for breast cancer (genes relevant to therapy)

оценки клинической значимости маркеров прогностических шкал.

Исследования с целью подтверждения мутации генов проводили методами секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в научном отделе биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В рамках исследования был выполнен анализ экспрессии 28 генов с высокой предиктивной значимостью: *ESR1*, *PGR*, *PIK3CA*, *BCAR4*, *BCAS2*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *FOXA1*, *ERBB2*, *EGFR*, *CDH3*, *FOXC1*, *KRT14*, *KRT5*, *CD274*, *CDK4*, *CDK6*, *P53*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *CLDN3*, *CLDN7*, *AR*, *TOP2a*, *TUBBIII*. По результатам анализа был определен молекулярный подтип опухоли, который сравнивали с результатами, полученными при проведении ИГХ-исследования в локальной лаборатории соответствующего медицинского учреждения (суррогатный подтип) [5].

Результаты

Выполнен молекулярно-генетический анализ с использованием технологии nCounter 106 образцов опухоли пациенток с метастатическим РМЖ.

Изучение образцов опухолевой ткани с использованием технологии nCounter позволило описать для каждого из выбранных 28 генов уровни экспрессии, соответствующие оценкам «1+», «2+» и «3+».

Проведено сравнение экспрессии *ERBB2* и *HER2* в опухолевой ткани.

Для гена *ERBB2* был установлен диапазон уровня экспрессии, соответствующий ложноположительным и ложноотрицательным результатам ИГХ-исследования статуса опухоли в отношении *HER2*-рецепторов, что позволяет обеспечить выбор оптимальной тактики лечения.

Уровень экспрессии *HER2* от 252,32 до 6000 штрих-меток соответствовал оценке *HER2* (0); от 6000 до 9196,25 штрих-меток – *HER2* (1+); от 9196,25 до 15022,46 – *HER2* (2+/ISH±); от 15022,46 и выше – *HER2* (3+).

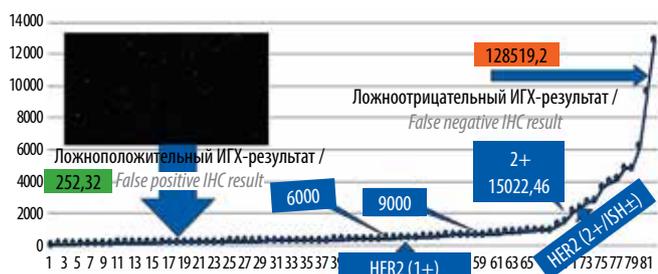


Рис. 2. Экспрессия *ERBB2* при метастатическом раке молочной железы, определенная с помощью технологии *nCounter*

Fig. 2. *ERBB2* expression in metastatic breast cancer analyzed using the *nCounter* technology

В случае HER2 (3+), наблюдаемом при экспрессии *ERBB2* ниже 6000 штрих-меток, результат считался ложноположительным, в случае HER2 (0) или (1+) при экспрессии *ERBB2* выше 15000 штрих-меток — ложноотрицательным (рис. 2).

В 18 случаях (из 106 исследованных образцов) расхождения относились к подтипам опухоли РМЖ, для которых рекомендуются принципиально различные схемы лекарственной терапии, при этом в 2 случаях расхождения были в определении уровня экспрессии HER2.

Обсуждение

HER2+ РМЖ характеризуется гиперэкспрессией при ИГХ-исследовании либо амплификацией при ISH. Гиперэкспрессия HER2 — показание к применению анти-HER2-терапии. Регистрация и внедрение в клиническую практику препаратов из группы конъюгатов моноклональных антител (antibody-drug conjugates, ADC), демонстрирующих эффективность при низком уровне экспрессии HER2, обуславливают важность точного определения HER2-статуса опухоли. В исследовании DESTINY-Breast04 трастузумаб дерукстекан (ADC-препарат) продемонстрировал снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 50 % (отношение рисков 0,50; 95 % доверительный интервал 0,40–0,63; $p < 0,001$) [6].

Однако клинические и молекулярные особенности РМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 (HER2-low) еще предстоит выяснить. F. Schettini и соавт. провели ретроспективное исследование клинико-патологических данных 3689 пациентов с HER2-отрицательным РМЖ в сравнении с результатами PAM50. Доля HER2-low была выше при гормоноположительном заболевании (65,4 %), чем при трижды негативном РМЖ (36,6 %). При HER2-low уровни экспрессии *ERBB2* были выше при гормоноположительном заболевании, чем при трижды негативном. Воспроизводимость результатов HER2-low среди патологоанатомов была субоптимальной [7]. Это исследование подчеркивает большую биологическую гетерогенность РМЖ

с низким уровнем экспрессии HER2 и необходимость внедрения воспроизводимых и чувствительных анализов для измерения низкой экспрессии HER2.

Высокая корреляция между генным статусом HER2 и уровнем мРНК HER2 хорошо документирована. Для анализа мРНК HER2 применяется несколько методик, в том числе количественные, такие как количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени. Однако эти методы не нашли широкого применения в клинической практике и в настоящее время не признаны в качестве альтернативных методов оценки HER2-статуса в диагностической практике.

Тесты на экспрессию генов, такие как Oncotype Dx и Prosigna, в настоящее время используются в некоторых случаях для оценки ER-положительного/HER2-статуса. Oncotype Dx позволяет определить уровень мРНК HER2, а Prosigna — внутренний подтип (например, HER2-обогащенный). Следует отметить, что существует лишь незначительная корреляция между внутренним подтипом, установленным с помощью профилирования экспрессии генов, и клиническим уровнем HER2-реакции; до трети HER2-обогащенных опухолей являются HER2-отрицательными при использовании общепринятых методик и примерно треть HER2-положительных опухолей классифицируются как не-HER2-обогащенные. Тем не менее в случае несоответствия результатов клинического теста на экспрессию генов данным клинического исследования необходимо пересмотреть результаты анализа на HER2, и, если первоначальный HER2-статус был установлен при трепанобиопсии, следует рассмотреть возможность проведения повторного HER2-тестирования.

HER2-тестирование должно быть проведено на образце для эксцизии (в идеале на том же блоке, который был представлен для геномного тестирования). Несмотря на корреляцию между молекулярным классом, обогащенным HER2, и ответом на анти-HER2-терапию, окончательный результат определения HER2 в дискордантных случаях должен основываться на утвержденных в настоящее время анализах после валидации результатов. Результаты геномных анализов не должны использоваться для определения HER2-статуса опухоли как положительного или отрицательного для клинического лечения.

Методы NGS, такие как секвенирование всего генома, находят все большее применение в клинической практике. Методы NGS могут помочь выявить *ERBB2*-активирующие мутации и увеличение количества копий HER2, а также составить список генов, предположительно коррелирующих с ответом или резистентностью к терапии HER2 [8]. Однако их использование в клинической практике для определения HER2-статуса еще предстоит оценить: надежность NGS-анализа для выявления HER2-статуса, критерии определения HER2-положительности и доказательства

в пользу применения NGS в качестве предиктора ответа на анти-HER2-терапию по сравнению с существующими утвержденными анализами. В опухолях, в которых результаты HER2 по данным NGS не совпадают с результатами одобренных анализов (ИГХ-исследование и/или ISH), HER2-статус определяется в соответствии с результатами одобренных анализов.

О. Martinez-Sáez и соавт. опубликовали исследование, основанное на результатах определения мутации *PIK3CA* у 6338 пациентов с РМЖ, в котором была определена группа пациентов с HER2-положительным РМЖ с мутацией *PIK3CA*. Доля пациентов, имеющих сопряжение 2 предикторов – HER2 и *PIK3CA*, составила 31 % [9].

В 2022 г. было начато исследование ALPHABET – рандомизированное исследование фазы III, в котором оценивается применение комбинации алпелисиб + трастузумаб с фулвестрантом или без него при ранее

леченном HER2-положительном распространенном РМЖ с мутацией *PIK3CA* [10].

Сведения об индивидуальном профиле опухоли расширяют представления о гетерогенности опухолевого процесса, позволяют проводить сбор данных о предиктивной и прогностической значимости отдельных биомаркеров и формировать базу для развития персонализированного подхода к терапии РМЖ [5].

Выводы

HER2-тестирование должно быть проведено на образце для эксцизии (в идеале на том же блоке, который был представлен для геномного тестирования). Несмотря на корреляцию между молекулярным классом, обогащенным HER2, и ответом на терапию анти-HER2, окончательный результат определения HER2 в дискордантных случаях должен основываться на утвержденных в настоящее время анализах после валидации результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bertucci F, Finetti P, Cervera N. Gene expression profiling and clinical outcome in breast cancer. *J Int Biology* 2006;4(10):429–43. DOI: 10.1089/omi.2006.10.429
- Cowin P.A., Anglesio M., Etemadmoghadam D. Profiling the cancer genome. *Ann Rev Gen Hum Genet* 2010;11:133–59. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141536
- Van de Vijver M.J. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Arch* 2014;464(3):283–91. DOI: 10.1007/s00428-014-1539-0
- Hurvitz S.A., Gonçalves A., Rugo H.S. Talazoparib in patients with a germline BRCA-mutated advanced breast cancer: detailed safety analyses from the phase III EMBRACA Trial. *Oncologist* 2020;25(3):439–50. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0493
- Палтуев Р.М., Алексахина С.Н., Артемьева А.С. и др. Предиктивная 100-генная шкала. Анализ диагностической эффективности при метастатическом раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):69–81. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81
Paltuev R.M., Aleksakhina S.N., Artemyeva A.S. et al. Predictive multigenic scale. Analysis of own results in metastatic breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):69–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81
- Modi Sh., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
- Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F. et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *Breast Cancer* 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41523-020-00208-2
- Rakha E.A., Tan P.H., Quinn C. et al. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol* 2023;76(4):217–27. DOI: 10.1136/jcp-2022-20863
- Martinez-Sáez O., Chic N., Pascual T. et al. Frequency and spectrum of *PIK3CA* somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):45. DOI: 10.1186/s13058-020-01284-9
- Perez-Fidalgo J.A., Criscitiello C., Carrasco E. et al. A phase III trial of alpelisib + trastuzumab ± fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in HER2+ *PIK3CA*-mutated breast cancer. *Future Oncol* 2022;18(19):2339–49. DOI: 10.2217/fon-2022-0045

Благодарность. Авторы выражают благодарность за поддержку исследования д.м.н., профессору, директору ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Беляеву Алексею Михайловичу; к.м.н., главному врачу ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Гамаюнову Сергею Викторовичу; д.м.н., главному врачу КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» Вихлянову Игорю Владиславовичу; к.м.н., главному врачу ОБУЗ ИО «Ивановский областной онкологический диспансер» Козлову Владимиру Александровичу; главному врачу ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер» Чистякову Валерию Михайловичу; главному врачу ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» Хурцеву Константину Владимировичу; главному врачу ОБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер» Шаманову Андрею Валерьевичу; д.м.н., главному врачу ГАУЗ Тюменской области МКМЦ «Медицинский город» Тамразову Расиму Ильхамовичу; главному врачу БУ ХМАО – Югра «Окружная клиническая больница» Кутефа Елене Ивановне; главному врачу ГБУ Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер» Григорьеву Алексею Викторовичу.

Acknowledgement. We thank A.M. Belyaev, PhD, MD, DSc, Director of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center; S.V. Gamayunov, PhD, MD, Head of Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; I.V. Vikhlyanov, PhD, MD, DSc, Head of Altai Regional Oncology Dispensary; V.A. Kozlov, PhD, MD, Head of Ivanovo Regional Oncology Dispensary; V.M. Chistyakov, Head of Pyatigorsk Regional Oncology Dispensary; K.V. Khurtsev, Head of Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary; A.V. Shamanov, Head of Belgorod Regional Oncology Dispensary; R.I. Tamrazov, PhD, MD, DSc, Head of the Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; E.A. Kutefa, Head of the District Clinical Hospital of Khanty-Mansi Autonomous Okrug—Yugra; A.V. Grigoryev, Head of Ryazan Regional Clinical Oncology Dispensary.

Вклад авторов

Р.М. Палтуев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.С. Артемьева, С.Ю. Бахарев, О.И. Севрюкова, М.М. Урезкова: проведение иммуногистохимических исследований;
С.Н. Алексахина, Е.Н. Имянитов, Н.М. Муджири: проведение молекулярно-генетических исследований;
А.Г. Кудайбергенова: проведение иммуногистохимических исследований, сбор и анализ данных;
О.А. Волинщикова, Ш.Р. Абдуллаева, Э.А. Байчоров, А.А. Божок, Ю.А. Белая, В.А. Васин, В.И. Владимиров, А.Ю. Воронцов, Е.А. Гайсина, А.А. Гофман, В.Н. Дмитриев, В.В. Клименко, А.В. Комяхов, М.М. Константинова, М.В. Копп, И.А. Лалак, Д.Л. Матевосян, О.В. Полтарева, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Чичканова, Л.А. Чурилова, М.В. Шомова: сбор и анализ данных.

Authors' contribution

R.M. Paltuev: developing the study design, performing data collection and analysis, writing the article;
A.S. Artemyeva, S.Yu. Bakharev, O.I. Sevryukova, M.M. Urezkova: performing immunohistochemical examinations;
S.N. Aleksakhina, E.N. Imyanitov, N.M. Mudzhiri: performing immunohistochemical examinations;
A.G. Kudaybergenova: performing immunohistochemical examinations, data collection and analysis;
O.A. Volynshchikova, Sh.R. Abdullaeva, E.A. Baychorov, A.A. Bozhok, Yu.A. Belaya, V.A. Vasin, V.I. Vladimirov, A.Yu. Vorontsov, E.A. Gaysina, A.A. Gofman, V.N. Dmitriev, V.V. Klimenko, A.V. Komyakhov, M.M. Konstantinova, M.V. Kopp, I.A. Lalak, D.L. Matevosyan, O.V. Poltareva, V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova, A.S. Chichkanova, L.A. Churilova, M.V. Shomova: data collection and analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
О.А. Волинщикова / O.A. Volynshchikova: <https://orcid.org/0009-0001-9454-1320>
Ш.Р. Абдуллаева / Sh.R. Abdullayeva: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>
С.Н. Алексахина / S.N. Aleksakhina: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>
А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
Э.А. Байчоров / E.A. Baychorov: <https://orcid.org/0000-0002-6292-1775>
Ю.А. Белая / Yu.A. Belaya: <https://orcid.org/0009-0006-0709-3686>
В.Н. Дмитриев / V.N. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-5523-5718>
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
В.В. Клименко / V.V. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>
М.В. Копп / M.V. Kopp: <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>
А.Г. Кудайбергенова / A.G. Kudaybergenova: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>
Н.М. Муджири / N.M. Mudzhiri: <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
М.М. Урезкова / M.M. Urezkova: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>
М.В. Шомова / M.V. Shomova: <https://orcid.org/0000-0002-6235-0925>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Компания «Новартис» предоставила грант на проведение исследования.

Funding. Novartis provided a grant for the study.

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. Все пациентки подписали информированное согласие на использование своих персональных данных.

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. All patients signed an informed consent to the use of their personal data.

Статья поступила: 14.08.2023. Принята к публикации: 19.09.2023.

Article submitted: 14.08.2023. Accepted for publication: 19.09.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-37-42>

Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. Опыт внедрения методики на региональном уровне. Вопросы приоритета

А.Ю. Воронцов, А.Н. Володин, М.А. Курочкина, В.В. Радовский, Т.В. Бурова, С.В. Гамаюнов

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1

Контакты: Алексей Юрьевич Воронцов doctorvorontsov@mail.ru

Введение. Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) при раке молочной железы (РМЖ), ставшая рутинным методом в диагностике и определении лечебной тактики во всем мире, по-прежнему вызывает живой интерес у исследователей, так как приоритетные вопросы выбора методики, оборудования, технологии, этапности применения могут по-прежнему обсуждаться. Несмотря на устранение всех препятствий для внедрения методики в широкую клиническую практику, применение технологии исследования сторожевого лимфатического узла (СЛУ) при локальных формах РМЖ выполняется далеко не во всех регионах РФ. Представлен опыт внедрения методики в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». Определены вопросы организационного, тактического и практического значения, минимизирующие количество ошибок в техническом плане, а также определяющие мультидисциплинарный подход в выработке регламента обследования и лечения пациентов с локальными формами РМЖ.

Цель исследования – оценка эффективности внедрения методики БСЛУ при локальных формах РМЖ на уровне региона РФ.

Материалы и методы. В исследование включили 500 больных инвазивным (T1–2) РМЖ с клинически отрицательными регионарными лимфатическими узлами, всех иммуногистохимических подтипов, которым выполнили БСЛУ и провели плановое гистологическое исследование. Детекцию СЛУ осуществляли с использованием радиоизотопного коллоида ^{99m}Tc -Нанотоп». Представлен регламент внедрения методики в широкую клиническую практику. Оценены ближайшие результаты применения.

Результаты. БСЛУ была выполнена 500 пациенткам. Первые 30 случаев были расценены как «пилотные», когда во всех случаях детекции СЛУ операция дополнялась проведением стандартной аксиллярной лимфатической диссекции. При сравнении результатов планового гистологического исследования установлено 100 % совпадение его результатов. В дальнейшем операция рутинно выполнялась всем пациенткам в данной категории. Оценка ближайших результатов оперативного вмешательства показала существенное улучшение течения послеоперационного периода, уменьшение количества послеоперационных осложнений в виде стойкой серомы аксиллярной области до 2,85 %, сокращение срока пребывания пациента в стационаре на 52,7 %, улучшение функциональных и эстетических результатов оперативного вмешательства у большинства (>62 %) пациенток.

Выводы. Представленный регламент использования БСЛУ при РМЖ в широкой клинической практике на региональном уровне позволяет в кратчайшие сроки осуществить внедрение методики, добиться снижения срока пребывания пациента в стационаре, улучшить функциональные и эстетические результаты операции, а также снизить количество стойких сером подмышечной области.

Ключевые слова: рак молочной железы, сторожевой лимфатический узел, биопсия сторожевого лимфатического узла

Для цитирования: Воронцов А.Ю., Володин А.Н., Курочкина М.А. и др. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. Опыт внедрения методики на региональном уровне. Вопросы приоритета. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):37–42. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-37-42

Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Experience in implementing at the regional level. Priority issues

A. Yu. Vorontsov, A. N. Volodin, M. A. Kurochkina, V. V. Radovskiy, T. V. Burova, S. V. Gamayunov

Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia

Contacts: Aleksey Yuryevich Vorontsov *doctorvorontsov@mail.ru*

Background. Despite the fact that sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer patients has become a routine diagnostic procedure, it is still of great interest to researchers, since the priority issues of choosing methodology, equipment, technology, and stages of use are still being discussed. Although all obstacles to this technique implementation into routine clinical practice have been eliminated, SLNB in locally advanced breast cancer is still rarely used. We describe the experience of implementing SLNB in Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. We also discuss organizational, tactical, and practical approaches aimed to minimize the number of errors in technical terms, as well as to choose a multidisciplinary approach to the development of regulations for the examination and treatment of patients with locally advanced breast cancer.

Aim. To assess the efficacy of SLNB implementation for patients with locally advanced breast cancer at the regional level.

Materials and methods. This study included 500 patients with invasive (T1–2) breast cancer with clinically negative sentinel lymph nodes of all immunohistochemical subtypes that had undergone SLNB and histological examination. Sentinel lymph nodes were visualized using the radioisotope colloid ^{99m}Tc -Nanotop. We present the implementation algorithm for this procedure into routine clinical practice and evaluate short-term results.

Results. A total of 500 patients have undergone SLNB. The first 30 cases were considered pilot cases, where all patients positive for sentinel lymph nodes additionally underwent standard axillary lymph node dissection. We observed a 100 % concordance of histological results. Then the surgery was routinely performed for all patients from this category. The assessment of short-term surgical outcomes demonstrated significant improvement of the postoperative period, reduced frequency of postoperative complications (persistent seroma of the axillary area to 2.85 %), reduced length of hospital stay (by 52.7 %) and improved functional and aesthetic results in the majority (>62 %) of patients.

Conclusion. Our algorithm of SLNB use in patients with breast cancer in routine clinical practice at the regional level allows for rapid method implementation, reduced length of hospital stay, better functional and aesthetic results, and lower incidence of persistent seroma of the axillary area.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node, sentinel lymph node biopsy

For citation: Vorontsov A.Yu., Volodin A.N., Kurochkina M.A. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Experience in implementing at the regional level. Priority issues. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):37–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-37-42

Введение

Операция на сторожевом лимфатическом узле (СЛУ), изначально разработанная для минимизации побочных эффектов вмешательства на лимфатических узлах, по-прежнему обеспечивает результаты, эквивалентные подмышечной лимфодиссекции [1–5]. Полученные данные свидетельствуют о том, что аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) можно благополучно избежать у тщательно отобранных пациентов с клинически отрицательными лимфатическими узлами (cN0) и при метастатическом подтверждении в 1 или 2 СЛУ [6]. Это ведет к изменению объема хирургического вмешательства в аксиллярной области и в целом к деэскалации хирургической агрессии. Сравнительное исследование отдаленных результатов лечения не показало существенно большего количества местных рецидивов или случаев прогрессирования опухоли при проведении биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) и рутинной АЛД [7–9]. Все больше вопросов вызывают и показания к применению методики. Так, изначально разработанная для cN0, что и утверждено большинством клинических рекомендаций, эта методика приобретает все больший интерес в контексте применения у пациенток с изначальной cN1,

перешедшей в ypN0 [10–13]. Объем операции по поводу первичной опухоли молочной железы также должен учитываться в соответствии с имеющимися планами по проведению послеоперационной лучевой терапии или отсутствием таковых. Выбор оптимального метода диагностики состояния СЛУ также может обсуждаться ввиду имеющихся преимуществ и недостатков у каждой из методик. Выбор оборудования, внедренного в широкую клиническую практику, имеет ряд ограничений, что также может иметь существенное значение. И следует отметить, что, несмотря на отсутствие каких-либо ограничений на применение основных методов изучения СЛУ, во многих регионах РФ данная методика по-прежнему не внедрена.

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», как и большинство других региональных диспансеров, не имел правовой базы и технической возможности для внедрения методики до 2018 г. ввиду отсутствия на тот момент легитимного оборудования и/или коллоида для применения [14]. Однако с момента регистрации первого доступного радиофармпрепарата (РФП) в РФ последние препятствия были преодолены, и было принято решение о скорейшем внедрении методики в широкую

клиническую практику. Также регистрационные удостоверения получили ряд производителей зарубежных и отечественных гамма-детекторов, что позволило создать регламент внедрения метода БСЛУ при раке молочной железы (РМЖ) в широкую клиническую практику [15, 16].

Цель исследования — оценка эффективности внедрения методики БСЛУ при локальных формах РМЖ на уровне региона РФ.

Материалы и методы

С октября 2020 г. по ноябрь 2021 г. в отделении хирургического лечения опухолей молочной железы ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» проведено клиническое исследование для диагностики состояния лимфатических узлов у больных ранним РМЖ. В план исследования было изначально включено 500 пациенток с РМЖ всех иммуногистохимических подтипов. С целью минимизации количества тактических и клинических ошибок мультидисциплинарной комиссией был разработан регламент внедрения методики в практику работы онкомамологической службы, так как включение относительно нового лечебного метода затрагивало все составляющие диагностики и лечения РМЖ.

Регламент внедрения БСЛУ при РМЖ в широкую клиническую практику:

1. Критерии включения.
2. Приоритетный метод исследования.
3. Оборудование и материалы.
4. Метод оценки опухолевого поражения.
5. Обучение кадров.
6. Процесс внедрения в практику.
7. Финансовые, организационные и правовые аспекты.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациенток раннего (T1–2) РМЖ любого иммуногистохимического подтипа и клинически отрицательных регионарных лимфатических узлов. Всем больным на предоперационном этапе проводили трепанобиопсию молочной железы под эндоскопическим контролем с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Из исследования исключались пациентки с мультицентричными опухолями, протоковыми поражениями, а также пациентки, ранее перенесшие операции на молочной железе.

После анализа данных литературы, опыта федеральных медицинских учреждений, с учетом доступности и легитимности приобретения оборудования и расходных материалов в рамках программы «Онкология» было принято решение о приоритете радиоизотопного метода диагностики СЛУ, во всяком случае на момент внедрения данного метода [17]. На основании этого решения был закуплен детектор радиоизо-

топов Gamma Finder II (Германия), а в последующем — гамма-детектор RadPointer (Россия). В качестве коллоида использовались препараты «Нанотоп», а в последующем — «Сентискан, ^{99m}Tc », имеющие регистрационное удостоверение.

Введение радиоизотопного препарата осуществлялось в срок от 3 до 12 ч до оперативного вмешательства. Через 30 мин после введения РФП, обогащенного ^{99m}Tc , выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), для верификации эффективности накопления РФП. Препарат вводился строго подкожно периареолярно из 4 точек. Вводимая доза РФП на 1 пациента варьировала от 80 до 120 МБк в зависимости от времени оперативного вмешательства.

Необходимо отметить, что радиационная нагрузка на пациентов при проведении БСЛУ не превышает, а во многих случаях и существенно ниже радиационной нагрузки, имеющей место при проведении рентгенодиагностических процедур. Доза радиации, получаемая пациентами при проведении БСЛУ (при введении препарата за 12 ч до удаления СЛУ), составляет 0,06–0,24 мЗв за процедуру.

При выборе аппарата для осуществления гамма-детекции должны учитываться многие факторы, ведущим из которых является чувствительность. Чувствительность детектора влияет на качество проведения БСЛУ, обеспечивает быстрое нахождение СЛУ при введении даже минимальных доз радиоактивного препарата. Сравнительная характеристика чувствительности оборудования представлена в таблице.

Чувствительность аппарата определяет его быстродействие, а также возможность диагностировать максимальный уровень облучения исследуемой зоны. Это помогает хирургу иметь ориентир для поиска наиболее активного СЛУ даже спустя >24 ч после проведения маркировки СЛУ (введения РФП).

Для подтверждения метастатического поражения лимфатических узлов использовалось и используется исключительно плановое гистологическое исследование как наиболее точное [18, 19]. При отрицательных СЛУ проводилось иммуногистохимическое исследование для определения микрометастазов.

Два специалиста ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» прошли обучение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, после чего решением мультидисциплинарного консилиума был начат отбор пациенток для выполнения БСЛУ.

Внедрение в практику стартовало с серии оперативных вмешательств, при которых БСЛУ дополнялась стандартной АЛД для уточнения возможности получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов:

Сравнительная характеристика чувствительности детекторов радиоизотопов
Comparing the sensitivity of radioisotope detectors

Показатель Parameter	RadPointer, Россия RadPointer, Russia	Gamma Finder II, Германия Gamma Finder II, Germany	«Радикал», Россия Radical, Russia	«Гамма-Детектор», Россия Gamma Detector, Russia
Чувствительность к ^{99m} Tc, отсч/с на 1 МБк Sensitivity to ^{99m} Tc, count/s per 1 MBk	≈60 000	≈50 000	≈10 000	≈1000

- 19 случаев органосохраняющей операции + БСЛУ с АДД;
- 11 случаев ампутации молочной железы + БСЛУ с АДД.

Было получено полное совпадение результатов биопсии и лимфодиссекции, после чего серия обязательных АДД была прекращена.

При анализе финансовых аспектов методики была однозначно установлена ее экономическая эффективность, фокус-группой по диагностике и лечению РМЖ проведено заседание для отработки маршрутизации пациентов, а для исключения правовых конфликтов разработано информированное добровольное согласие для больных данной группы.

Оценка ближайших результатов оперативного вмешательства показала существенное улучшение течения послеоперационного периода, снижение количества используемых препаратов для обезболивания, отсутствие (в большинстве случаев) необходимости в активном дренировании раны. Срок пребывания пациента в стационаре при органосохраняющей операции с БСЛУ снизился до 3,7 койко-дня (на 38,4 %), при ампутации молочной железы с БСЛУ – до 5,2 койко-дня (на 35,2 %); улучшение функциональных и эстетических результатов отметили большинство (>62 %) пациентов в сравнении с контрольной группой. Сокращение сроков пребывания больного в стационаре составило 52,7 %, уменьшение количества послеоперационных осложнений в виде стойкой серомы аксиллярной области – до 2,85 %.

Результаты и обсуждение

Из 500 пациенток, которым была выполнена БСЛУ, во время проведения ОФЭКТ/КТ у 17 не выявлено накопления РФП, однако во время проведения оперативного лечения СЛУ были обнаружены у 11. По данным ОФЭКТ/КТ у 74,6 % пациенток определялся 1 очаг накопления РФП, у 21,2 % – 2 очага накопления, у 0,8 % – 3 очага накопления, и у 3,4 % пациенток накопления выявлено не было (рис. 1).

Разработанный под руководством главного онколога Нижегородской области регламент в полной мере оправдал себя с точки зрения количества и качества выполненных оперативных вмешательств (рис. 2).

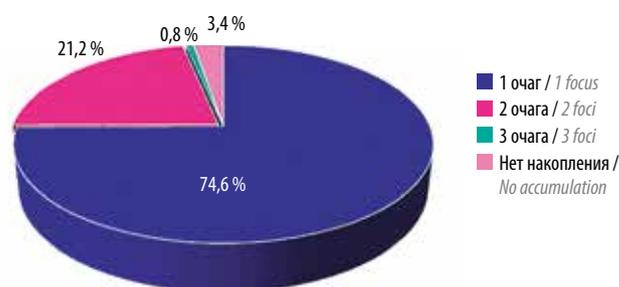


Рис. 1. Накопление радиофармпрепарата в аксиллярной области
Fig. 1. Contrast agent accumulation in the axillary area

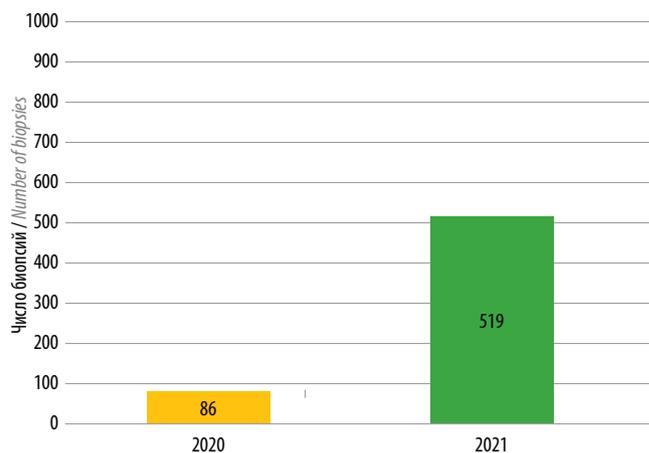


Рис. 2. Динамика прироста числа биопсий сторожевого лимфатического узла в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» в 2020–2021 гг.

Fig. 2. Dynamics of the increase in the number of sentinel lymph node biopsies in Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary in 2020–2021

Для большей эффективности проведения методики применялось двухсменное введение препарата, что позволило осуществить более широкий охват пациенток путем разделения их на 2 потока и обеспечить оптимальный срок от введения РФП до оперативного вмешательства.

Макрометастатическое поражение определялось у 54 (10,8 %) пациенток, что потребовало проведения стандартной АДД (1,5 уровня). При гистологическом исследовании всех удаленных лимфатических узлов макрометастазы определялись у 28 (5,6 %) пациенток.

Микрометастазы в СЛУ были выявлены у 46 пациентов, 22 выполнена лимфаденэктомия, остальные оставлены под наблюдение ввиду исключения из клинических рекомендаций обязательной лимфаденэктомии при микрометастазах и 1–2 макрометастазах. Всем этим пациенткам проведена послеоперационная лучевая терапия. 387 пациенткам была выполнена органосохраняющая операция с БСЛУ, 113 – ампутация молочной железы с БСЛУ.

Следует отметить, что первоначально в отделение поступали пациентки с предполагаемой БСЛУ, но в процессе стационарного дообследования (ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон в день поступления) у них определялись и верифицировались цитологически аксиллярные метастазы, что меняло стадию опухолевого процесса и зачастую приводило к смене всей лечебной тактики. Для предотвращения подобной ситуации в настоящее время всем пациенткам – кандидаткам на БСЛУ в обязательном порядке выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия максимально измененного аксиллярного лимфатического узла.

При сравнении результатов практического применения предпочтение следует отдавать аппарату Rad-Pointer. Не акцентируясь на деталях, следует отметить его большую чувствительность, отсутствие необходимости в технически сложной перезарядке, а также возможность при помощи данного оборудования оценивать в целом всю зону детекции, заранее определяя примерное значение активности СЛУ и тем самым сужая параметры поиска. При сравнении коллоидов для

маркировки СЛУ, имеющих регистрационное удостоверение, не выявлено значимых различий в особенностях распределения и качестве проводимых исследований. Критическими параметрами являются стоимость и страна производства препаратов. При использовании в рабочей практике российского набора «Сентискан, ^{99m}Tc» исключаются риски, связанные с непоставкой препарата в отделение радионуклидной диагностики медицинского учреждения, и, как следствие, обеспечивается плановое бесперебойное выполнение лечения пациентов по методике БСЛУ, а также уменьшаются затраты на ее проведение.

Выводы

В настоящее время БСЛУ при РМЖ является рутинной технологией в работе онкомамологической службы и позволяет значимо деэскалировать хирургическую агрессию в зоне операции, уменьшить количество послеоперационных осложнений, улучшить качество жизни пациентов и эстетический результат операции. Выверенное и тщательно организованное введение данной технологии в широкую клиническую практику, основанное на строгом соблюдении действующих регламентов, дает возможность в кратчайший срок внедрить данную технологию без риска ухудшения ближайших и отдаленных результатов лечения. Методика легитимна в РФ, имеется доступное российское оборудование и РФП для маркировки лимфатических узлов. Это делает методику БСЛУ доступной для большого числа медицинских учреждений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Криворотко П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2016;4(спецвыпуск 1):4–8. Krivorotko P.V., Dashyan G.A., Paltuev R.M. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. Zlokachestvennye opukhohi = Malignant Tumors 2016;4(special issue 1):4–8. (In Russ.)
2. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymphnode dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010;11:927–33.
3. Canavese G., Catturich A., Vecchio C. et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: Results of randomized trial. Ann Oncol 2009;20:1001–7.
4. Albertini J.J., Lyman G.H., Cox C. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996;276:1818–22.
5. Lyman G.H., Somerfield M.R., Giuliano A.E. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: 2016 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update summary. J Oncol Pract 2017;13(3):196–8. DOI: 10.1200/jop.2016.019992
6. Исмагилов А.Х., Аснина Н.Г., Азаров Г.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):38–46. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-38-46
7. Ismagilov A.Kh., Asnina N.G., Azarov G.A. Sentinel lymph node biopsy: history and current concepts. Opukhohi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(1):38–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-38-46
8. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA 2011;305:569–75.
9. Galimberti V., Cole B.F., Zurrada S. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14:297–305.
10. Veronesi U., Viale G., Paganelli G. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: tenyear results of a randomized controlled study. Ann Surg 2010;251:595–600.

10. Бит-Сава Е.М., Анчабадзе М.Г., Моногарова М.А., Моисеенко В.М. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Практическая онкология 2018;19(2):138–48. Bit-Sava E.M., Anchabadze M.G., Monogarova M.A., Moiseenko V.M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2018;19(2): 138–48. (In Russ.)
11. Семилазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20 Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):12–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20
12. Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;(30):96–102.
13. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer, version 1.2014.
14. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Комбинированное использование скintiграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и эхографии в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2013;59(1):52–8. Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Simultaneous use of metastatic lymph node lesions in breast cancer patients. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2013;59(1):52–8. (In Russ.)
15. Giammarile F., Alazraki N., Aarsvold J.N. et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40(12):1932–47. DOI: 10.1007/s00259-013-2544-2
16. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994;220:391–8. discussion 398–01.
17. Brogi E., Torres-Matundan E., Tan L.K., Cody H.S. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: A study in 133 breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2005;12;173–80.
18. Старкова М.В., Зирияходжаев А.Д., Грушина Т.И. и др. Диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(6):422–7. Starkova M.V., Zikiryakhodzhayev A.D., Grushina T.I. et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer. Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2019;8(6):422–7. (In Russ.)
19. Layfield D.M., Agrawal A., Roche H., Cutress R.I. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. Br J Surg 2010;98(1):4–17. DOI: 10.1002/bjs.7229

Вклад авторов

А.Ю. Воронцов, А.Н. Володин, М.А. Курочкина, В.В. Радовский, Т.В. Бурова, С.В. Гамаюнов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Vorontsov, A.N. Volodin, M.A. Kurochkina, V.V. Radovskiy, T.V. Burova, S.V. Gamayunov: development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the article.

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 ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». 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 the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 28.08.2023. Принята к публикации: 19.09.2023.

Article submitted: 28.08.2023. Accepted for publication: 19.09.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-43-53>

Современные возможности коррекции менопаузальных симптомов у больных раком молочной железы с учетом молекулярно-биологических характеристик опухоли (обзор литературы)

И.В. Высоцкая, Е.А. Ким, М.В. Гелетко, Ф.Э. Мисриханова, В.Ю. Кирсанов

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vsotskaya.irinavic63@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Для успешного лечения РМЖ в зависимости от молекулярного типа опухоли и стадии заболевания используют химиотерапию, побочные эффекты которой проявляются менопаузальными симптомами, сексуальной дисфункцией, депрессивными состояниями. Однако не все пациентки получают правильно подобранную терапию менопаузальных симптомов, ассоциированных с терапией РМЖ, что значительно ухудшает их качество жизни. Одним из симптомов, приносящих наиболее сильный дискомфорт, является вазомоторный симптом – форма температурной дисфункции, связанной с периферической вазодилатацией, усилением кожного кровотока и повышением температуры тела, что приводит к чрезмерной потере тепла. Для предотвращения менопаузальных симптомов у пациенток, получающих адъювантную гормонотерапию, рассматриваются различные препараты, многие из которых находятся на экспериментальном этапе разработки. В данном обзоре мы рассмотрели доказанно эффективные и безопасные методы коррекции менопаузальных симптомов у женщин, перенесших химио- и гормонотерапию при РМЖ.

Ключевые слова: менопаузальные симптомы, рак молочной железы, вазомоторные симптомы, адъювантная гормонотерапия, коррекция менопаузальных симптомов, химиотерапия, эндокринная терапия, ингибиторы обратного захвата серотонина, габапентин, фезолинетант, Климадинон, трижды негативный рак молочной железы, BRCA-мутации, HER2-положительный рак молочной железы, цимицифуга

Для цитирования: Высоцкая И.В., Ким Е.А., Гелетко М.В. и др. Современные возможности коррекции менопаузальных симптомов у больных раком молочной железы с учетом молекулярно-биологических характеристик опухоли (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):43–53. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-43-53

Modern possibilities for the correction of menopausal symptoms in patients with breast cancer, depending on the molecular biological characteristics of the tumor (literature review)

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim, M.V. Geletko, F.E. Misrihanova, V.Yu. Kirsanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Irina Viktorovna Vysotskaya vsotskaya.irinavic63@gmail.com

Breast cancer (BC) ranks first in cancer incidence among women. For successful treatment of BC, depending on the molecular type and stage of the disease, chemotherapy is used, the side effects of which are manifested by menopausal symptoms, sexual dysfunction, and depressive states. However, not all patients after BC receive appropriate therapy for menopausal symptoms, what significantly worsens their quality of life. One of the symptoms that brings the most severe discomfort is the vasomotor symptom, a form of temperature dysfunction with peripheral vasodilation and increased cutaneous blood flow that results in increased heat loss. There are several types of drugs that are used to prevent

menopausal symptoms in patients taking endocrine chemotherapy, many of which are in the experimental phase of development. In this review, we will try to identify proven effective and safe methods for correcting menopausal symptoms in women who underwent chemotherapy and endocrine therapy for BC.

Keywords: menopausal symptoms, breast cancer, vasomotor symptoms, adjuvant hormonal therapy, correction of menopausal symptoms, chemotherapy, endocrine therapy, serotonin reuptake inhibitors, gabapentin, fesolinetant, Klimadynon, triple negative breast cancer, *BRCA* mutations, HER2-positive breast cancer, cemicifuga

For citation: Vysotskaya I.V., Kim E.A., Geletko M.V. et al. Modern possibilities for the correction of menopausal symptoms in patients with breast cancer, depending on the molecular biological characteristics of the tumor (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):43–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-43-53

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,3 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) в женской популяции. Считается, что в течение жизни заболеть раком данной локализации может каждая 12-я женщина. По данным Всемирной организации здравоохранения, на конец 2020 г. в живых оставались 7,8 млн женщин, у которых за последние 5 лет был диагностирован РМЖ. При этом наиболее многочисленной является группа больных, получающих системное лечение в объеме химио- и гормонотерапии, провоцирующее эстрогеновый дефицит. Симптомы менопаузы в этой когорте часто возникают раньше возраста физиологического наступления менопаузы и могут быть более серьезными, чем при естественной менопаузе. Треть пациенток с онкологическими заболеваниями сообщают о неудовлетворенности качеством обсуждений между врачом и пациентом вопросов репродуктивного здоровья, включая менопаузу. Примерно 60–100 % женщин, перенесших РМЖ, испытывают по крайней мере 1 симптом, связанный с менопаузой [1].

В исследовании M. Peate и соавт. оценивалась распространенность менопаузальных симптомов у пациенток, получавших ранее или получающих в настоящее время лечение по поводу РМЖ. Средний возраст пациенток в группе составил 55,2 года, среднее время с момента постановки диагноза – 5,7 года. Большинство опрошенных получали химиотерапию (66 %) и эндокринную терапию препаратами с антиэстрогенной активностью (64 %). Наиболее распространенными симптомами были приливы/ночная потливость и нарушение сна (оба симптома отмечались в 89 % случаев), сухость влагалища (75 %), перепады настроения (62 %) и сексуальные проблемы (60 %). Симптомы были легкими в 21–33 % случаев, умеренными – в 21–38 %, тяжелыми – в 8–26 % случаев. Снижение качества жизни отмечали 36 % опрошенных. При этом только 32 % было предложено специальное лечение для коррекции проявлений менопаузы [2].

Исходя из вышеприведенных данных, можно заключить, что менопаузальные симптомы и их коррекция – одна из основных проблем данной категории пациенток, требующая эффективного решения.

Сама по себе классическая менопаузальная гормонотерапия (МГТ) неоднократно обсуждалась в контексте риска развития РМЖ. Не далее как в I и II декадах XXI века было проведено большое количество разноплановых исследований, которые, однако, до сих пор не привели к консенсусу. Тем не менее благодаря им можно с определенной степенью уверенности констатировать следующее: МГТ скорее не провоцирует развитие РМЖ, а стимулирует рост изначально имеющейся опухоли. Как полагают эксперты Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS), МГТ если и повышает риск развития РМЖ, то совсем незначительно – менее чем на 0,1 % в год, что составляет <1 случая на 1000 женщин на год использования. Этот уровень схож с риском развития РМЖ при наличии таких очевидных факторов риска, как гиподинамия, ожирение, употребление алкоголя, или даже ниже такового. Таким образом, при назначении МГТ важно учитывать уже имеющиеся у женщины риски и ориентировать ее в первую очередь на устранение управляемых рисков.

Еще одно важное положение, касающееся компонентов классической МГТ: в рекомендациях IMS сказано, что препараты натурального прогестерона обладают специфическими положительными свойствами. В клинических руководствах таких международных сообществ, как Североамериканское общество по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS), Эндокринологическое общество (Endocrine Society), Европейское общество по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society, EMAS) и IMS, отмечено, что риск развития РМЖ на фоне приема гестагенов зависит от типа прогестагена в составе заместительной гормонотерапии (ЗГТ).

В работе S. Rozenberg и соавт. (2021) была проанализирована индивидуализация гормональной терапии в период менопаузы в контексте риска развития РМЖ у женщин с преждевременной недостаточностью яичников и менопаузой в репродуктивном возрасте. У женщин в пери- и постменопаузе с симптомами менопаузы и/или факторами риска остеопороза, нуждающихся в МГТ, индивидуальный риск оценивался с помощью интернет-калькуляторов. Авторы констатировали, что

в большинстве случаев 5-летний риск развития РМЖ низок (<3 %), и МГТ является безопасным вариантом. МГТ следует назначать с осторожностью женщинам с промежуточным риском (3–6 %) и не следует назначать тем, у кого высок риск развития РМЖ (>6 %). МГТ, содержащая только эстрогены, и МГТ, содержащая эстроген–прогестаген, в частности микронизированный прогестерон или дидрогестерон, связаны с более низким риском развития РМЖ по сравнению с другими комбинированными режимами [3].

С другой стороны, приведенные S.M. Wang и соавт. в 2020 г. данные не столь обнадеживают. Авторы исследовали влияние терапии только эстрогенами и эстрогенами совместно с прогестинами на риск развития РМЖ в целом, а также в зависимости от гистологии, статуса рецепторов стероидных гормонов и частоты заболевания раком *in situ*. Участниками были 118 760 женщин в постменопаузе (50–71 год), из которых 75 398 (63,5 %) предоставили информацию об использовании МГТ на начальном этапе в 1996 г. и в ходе последующего обследования в 2004 г. Группа терапии только эстрогенами включала 50 476 женщин с гистерэктомией (31 439 с данными последующего наблюдения), группа комбинированной терапии эстрогеном и прогестероном (ЭПТ) – 68 284 женщины с интактной маткой (43 959 с данными последующего наблюдения). Скорректированные коэффициенты риска (отношение рисков, ОР) оценивались по модели Кокса с использованием возраста в качестве временного показателя с последующим наблюдением до 2011 г. В изученной группе было зарегистрировано 8333 случая РМЖ, из них 2479 у женщин с данными последующего наблюдения. Риск развития РМЖ не был повышен у пациенток на фоне терапии только эстрогенами на исходном этапе (ОР 1,05; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,16), но был выше у женщин, продолжавших использовать ее до 2004 г. (ОР 1,35; 95 % ДИ 1,04–1,75). Любое применение ЭПТ в начале исследования было связано с повышенным риском заболевания в целом (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,44–1,64), причем риск удваивался у женщин с 10 и более годами применения ЭПТ вне зависимости от рака *in situ* и во всех подтипах, определяемых гистологией и статусом эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (все $p < 0,004$). Риск сохранялся у женщин, продолжавших ЭПТ до 2004 г. (ОР 1,80; 95 % ДИ 1,39–2,32). Напротив, никакой связи не наблюдалось у женщин, прекративших ЭПТ до 2004 г. (ОР 1,14; 95 % ДИ 0,99–1,30), из чего авторы сделали вывод о практической значимости интервала применения менопаузальной эстроген-гестагенной терапии [4].

Еще одна когорта, которая всегда активно обсуждалась, – носительницы *BRCA*-мутаций, т.е. категория высокого риска развития РМЖ.

В 2018 г. был опубликован один из первых крупных метаанализов, посвященных выяснению возможного отрицательного влияния ЗГТ после профилактического удаления яичников на риск развития РМЖ у женщин – носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [5]. В базах данных PubMed и Scopus был осуществлен поиск статей с выявлением исследований, сравнивающих сальпингоовариэктомию с ЗГТ или без нее. В последующий анализ вошли только те публикации, где отмечались случаи возникновения РМЖ. Риск возникновения заболевания был основной конечной точкой. В результате в группу анализа вошли 1100 пациенток. Не отмечено более высокого риска развития РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2*, получавших ЗГТ после сальпингоовариэктомии (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,63–1,52). Наблюдалась небольшая незначительная польза в снижении риска на фоне ЗГТ с одним эстрогеном по сравнению с эстроген-гестагенной терапией (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,25–1,15) [5].

В похожей работе S. Rozenberg и соавт. (2021) попытались определить оптимальный возрастной интервал применения МГТ у данной категории пациенток. Результат был получен следующий: носительницы мутаций *BRCA1/2* после двусторонней сальпингоовариэктомии, снижающей риск, без наличия рака в личном анамнезе имеют повышенный риск развития РМЖ. Тем не менее авторы считают возможным ее применение в возрасте до 50 лет [6].

В 2021 г. было проведено подробное эпидемиологическое исследование (19 413 702 участника) на основе анализа публикаций в следующих базах данных: PubMed, Web of Science и Scopus. Анализ включал проспективные когортные исследования, посвященные ассоциации между возникновением РМЖ и наличием 15 факторов (рис. 1).

Из представленных данных следует, что эстроген-гестагенная терапия в менопаузе является наиболее значимым фактором риска последующего развития заболевания (полученный коэффициент риска 1,6 – один из самых высоких).

Неоднозначность представленных данных свидетельствует о том, что до настоящего времени вопрос использования МГТ в обычной женской популяции не может считаться решенным, а ее роль как негативного фактора риска представляет собой определенную проблему [7].

По существующим рекомендациям как российских, так и международных сообществ гинекологов, классическая МГТ в группе пациенток, перенесших РМЖ с положительными стероидными рецепторами, противопоказана. Данная рекомендация не требует особых обсуждений, поскольку учитывает основы патогенеза гормоночувствительных опухолей. Другой вопрос – есть ли альтернатива? Без сомнения, особенно если мы говорим о вазомоторной симптоматике.

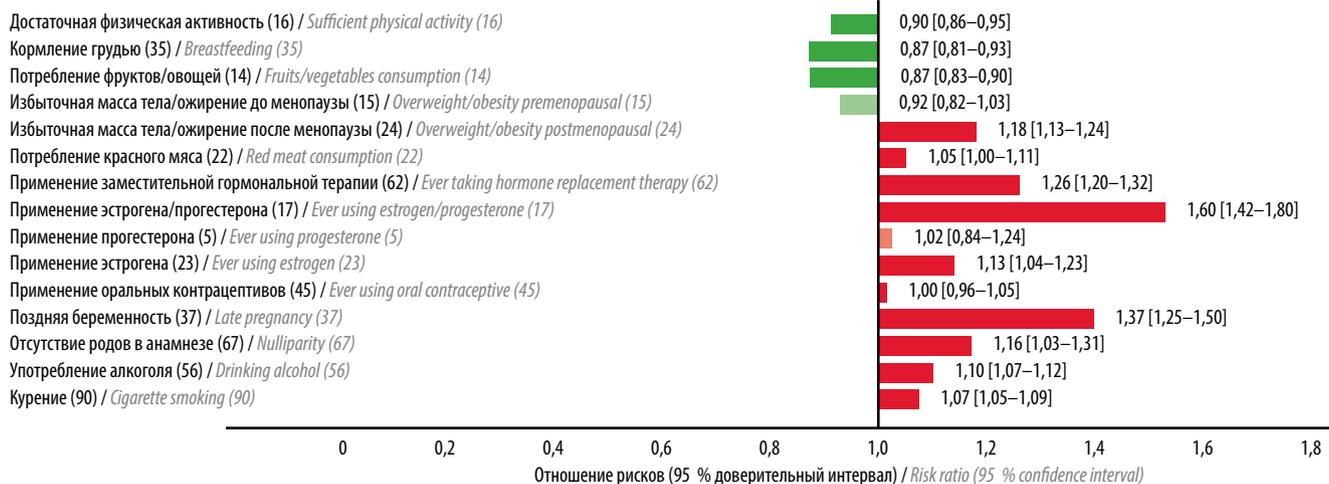


Рис. 1. Наиболее значимые факторы риска развития рака молочной железы

Fig. 1. Most significant risk factors for breast cancer

В разные годы в ряде экспериментальных и клинических исследований были изучены причинно-следственные взаимосвязи возникновения нейровегетативных симптомов при естественном снижении уровня циркулирующих эстрогенов [8–14]. В них было показано, что тахикинины являются одним из крупнейших семейств пептидов, участвующих в нейротрансмиссии и воспалительных процессах. Тремя классическими членами семейства тахикининов являются вещество P (substance P, SP), нейрокинин А (neurokinin A, NKA) и нейрокинин В (neurokinin B, NKВ). Рецепторы тахикинина разделены на 3 различных типа: рецепторы нейрокинаина 1 (NK1), NK2 и NK3, которые имеют преимущественное (но не исключительное) сродство к SP, NKA и NKВ соответственно.

N. E. Rance и соавт. выдвинули гипотезу, что приливы могут быть вызваны специфическими гипоталамическими нейрональными путями, которые включают киссептин/NKB/динорфин-нейроны (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin, KNDy). Авторы показали, что абляция нейронов KNDy уменьшает вазодилатацию и частично блокирует влияние дефицита эстрогена на терморегуляцию. Рецептор NK3 и его лиганд NKВ также вовлечены в этот процесс. Так появился, а сейчас уже вошел в клиническую практику препарат фезолинтант — селективный антагонист рецепторов NK3 [10].

На этом создание направленных агентов не остановилось. К следующему поколению подобных лекарственных препаратов относится экспериментальный препарат NT-814, мишенями для которого являются рецепторы NK1 и NK3.

M. Trower и соавт. (2020) в своей работе привели результаты RELENT-1 — 14-дневного рандомизированного контролируемого исследования II фазы, посвященного изучению безопасности, эффективности и фармакокинетики NT-814 (50, 100, 150 и 300 мг/сут)

в сравнении с плацебо у 76 женщин в постменопаузе с приливами средней и тяжелой степени. Из полученных результатов следует, что по завершении исследования частота приливов снизилась на 84 % ($p < 0,001$) от исходного уровня в группе приема NT-814 в дозе 150 мг/сут по сравнению с 37 % в группе плацебо и 24 % ($p = 0,048$), 59 % ($p = 0,155$) и 66 % ($p = 0,022$) в группах приема NT-814 в дозах 50, 100 и 300 мг/сут соответственно. Аналогичной была результативность в отношении улучшения качества сна [13].

Схожими оказались результаты исследования SWITCH-1, опубликованные также в 2020 г. Данное 12-недельное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование II фазы с участием женщин в постменопаузе с вазомоторными симптомами средней и тяжелой степени было разработано для определения оптимальных доз NT-814. Пациентки были рандомизированы в группы плацебо или приема NT-814 в разных дозах (40, 80, 120 или 160 мг/сут). Статистически значимые улучшения настроения, сна и уменьшение приливов наблюдались в группах, где NT-814 применялся в дозах 120 и 160 мг/сут. Никаких серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, зарегистрировано не было.

Один из известных механизмов появления менопаузальных симптомов связан с нейромедиатором серотонином. Эстрогены стимулируют выработку серотонина и эндорфинов, следовательно, уровень серотонина снижается на 50 % после менопаузы, что соответствует изменению уровня эстрогена. Снижение уровня серотонина приводит к повышению уровня норадреналина, что изменяет параметры термонейтральной зоны в гипоталамусе. С данными фактами связана эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в терапии климактерия и коррекции вазомоторной симптоматики менопаузального периода.

Несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований красноречиво продемонстрировали статистически значимое снижение тяжести и/или частоты приливов при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [15].

Противосудорожный препарат габапентин также применялся по поводу вазомоторных симптомов в менопаузе. При его использовании в дозе 300 мг зарегистрировано снижение частоты приливов на 44 % и снижение их тяжести на 46 %, в то время как в группе плацебо снижение частоты и тяжести приливов составило 15 и 30 % соответственно. На результаты не влияли возраст пациенток и использование тамоксифена. Габапентин может иметь преимущества перед другими видами лечения, поскольку не ингибирует ферменты цитохрома P450, играющие важную роль в метаболизме тамоксифена и других препаратов [16].

Препараты растительного происхождения, к которым относится оригинальный лекарственный растительный препарат Климадинон[®], также являются разумной альтернативой с точки зрения коррекции нейровазомоторных симптомов. В базовых исследованиях были определены основные эффекты препарата (рис. 2, 3).

В ходе крупного международного исследования, проведенного К. Raus и соавт. (2006), с участием 375 женщин, принимавших Климадинон[®] в течение 52 нед, выявлено снижение среднего количества приливов на 80,7 % (см. рис. 2) [17].

По данным исследования, проведенного Г.Д. Гордеевой (2003) и включавшего 94 женщины, по окончании курса лечения Климадиноном[®] зафиксировано улучшение эмоционального состояния более чем у 80 % пациенток: частота перепадов настроения снизилась на 82 %, раздражительность – на 82 %, признаки депрессии – на 88 % (см. рис. 3) [18].

С целью изучения влияния Климадинона[®] на сон было проведено исследование, в котором фитопрепа-

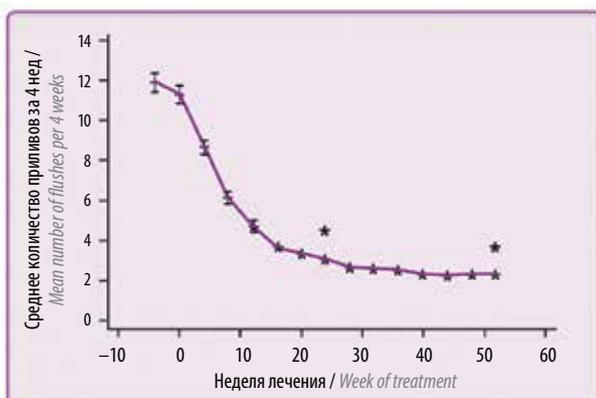


Рис. 2. Динамика количества приливов при лечении Климадиноном[®]
Fig. 2. Dynamics of flushes frequency during therapy with Klimadynon[®]

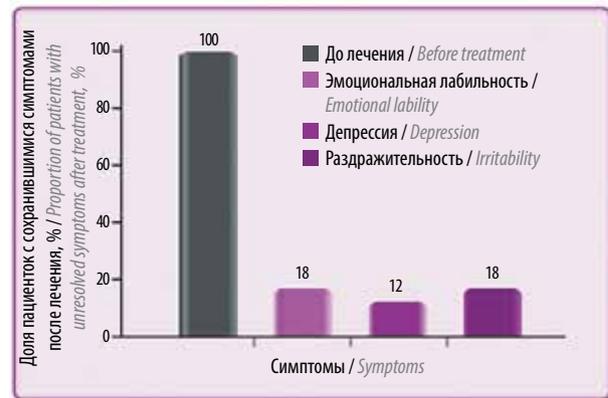


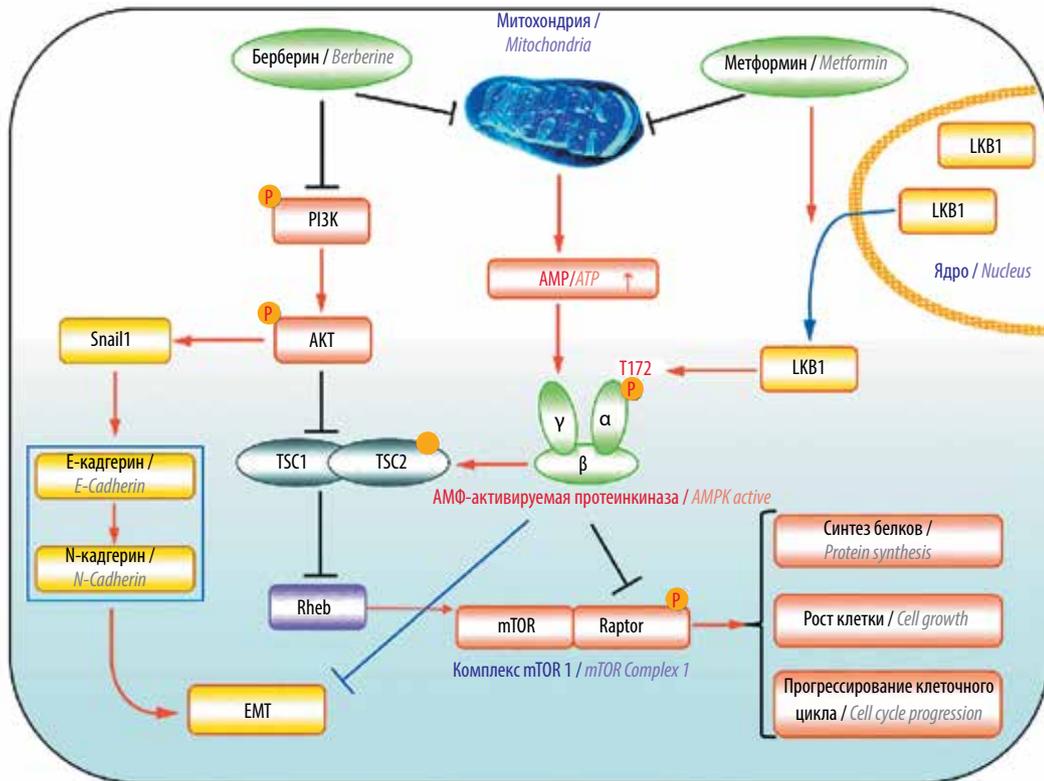
Рис. 3. Динамика эмоциональной симптоматики менопаузы при лечении Климадиноном[®]

Fig. 3. Dynamics of emotional symptoms of menopause during treatment with Klimadynon[®]

рат сравнивали с гормональным средством. Оба улучшали качество сна женщин, при этом Климадинон[®] был более эффективен. На фоне его приема начиная с 4-й недели терапии сократилось число ночных пробуждений и на 23 % снизилась частота ранних пробуждений [19].

В 2022 г. были опубликованы не менее интересные результаты. Авторы использовали Климадинон[®] у 31 пациентки с верифицированным протоковым преинвазивным раком в течение 15–36 дней. Основной целью было определить в предоперационном исследовании влияние экстракта цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) на объем опухоли и клеточную пролиферацию, измеренную по экспрессии маркера активности опухоли Ki-67. Результаты были следующими: экспрессия Ki-67 уменьшилась незначительно, объем опухоли, уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона существенно не изменились. О нежелательных явлениях III или IV степени тяжести не сообщалось. По итогам исследования ученые пришли к выводу о том, что применение экстракта цимицифуги не оказало существенного влияния на клеточную пролиферацию, объем опухоли или частоту прогрессирования до инвазивного заболевания у пациенток с протоковой карциномой *in situ* [20].

В этом же году появились результаты еще одного исследования под названием «Новые терапевтические возможности *Cimicifuga racemosa* благодаря АМПК-зависимым метаболическим эффектам» [21]. Был проведен всесторонний обзор литературы с использованием базы данных PubMed для статей, опубликованных до сентября 2021 г. Результаты исследования таковы: менопауза – проявление общего процесса старения со специфическими метаболическими изменениями, которые усугубляют ее симптомы, ускоряющиеся из-за истощения эстрогена и связанной с ним дисрегуляции нейротрансмиттеров. Экстракты цимицифуги с их метаболическими эффектами смягчают

Рис. 4. Метаболические эффекты *Cimicifuga racemosa*Fig. 4. Metabolic effects of *Cimicifuga racemosa*

Ключевая идея когнитивно-поведенческой терапии: / Key idea of cognitive behavioral therapy:

То, что ты думаешь и делаешь, влияет на то, что ты чувствуешь / What you think and do affects how you feel



Рис. 5. Концепция когнитивно-поведенческой терапии

Fig. 5. Concept of cognitive behavioral therapy

климактерические симптомы, но могут также модулировать сам процесс старения. Центральное место в этих эффектах занимает воздействие на ключевой метаболический регулятор – AMP-активируемую протеинкиназу (рис. 4). AMP-активируемая протеинкиназа способствует клеточной аутофагии, энергосберегающему механизму выживания в низкоэнергетических состояниях, ингибированию mTOR – механической мишени рапамицина (PI3K/АКТ/mTOR – основной сигнальный каскад, контролирующий рост, деление и пролиферацию клеток, через него также осуществляется репрограммирование опухоль-ассоциированных макрофагов).

В ряде случаев, особенно когда пациентка по определенным причинам не планирует использование те-

рапевтической поддержки, возможно применение когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) (рис. 5). КПТ – научно обоснованный метод лечения тревожных расстройств, расстройств сна и настроения и т. д.

В исследованиях MENOS1 и MENOS2 была проанализирована эффективность КПТ как варианта негормональной коррекции вазомоторных симптомов менопаузы [22, 23].

В исследование MENOS1 вошли 96 пациенток с симптомами менопаузы, вызванными лечением РМЖ, 47 из которых были случайным образом распределены в группу КПТ, а 49 – в группу обычного ухода. Анкеты заполнялись на начальной стадии, через 9 и 26 нед после рандомизации. КПТ была эффективна в снижении рейтинга проблем через 9 нед независимо от

возраста пациентки, индекса массы тела, времени с момента постановки диагноза РМЖ, состояния менопаузы на момент постановки диагноза или типа лечения рака (лучевая терапия, химио- или гормонотерапия). Эффект лечения был значительно выше у женщин, не получавших химиотерапию, у женщин с более высоким уровнем психологического стресса на исходном этапе и у темнокожих женщин [22].

Как и MENOS1, исследование MENOS2 показало преимущество в снижении тяжести приливов, но не их частоты у пациенток с РМЖ. NAMS рекомендует подобную терапию некоторым женщинам в качестве безрискового лечения под руководством сертифицированного лечащего врача [24].

В течение последних лет было опубликовано несколько работ, в которых в стандартизированной форме приведены возможные варианты альтернативной коррекции менопаузальной симптоматики, приемлемые для пациенток, перенесших РМЖ. Приводим одну из них (табл. 1) [25].

Современная классификация РМЖ, определяемая молекулярными подтипами, свидетельствует о чрезвычайной неоднородности заболевания как в биологическом, так и в статистическом смысле (рис. 6). Численно доминируют люминальные опухоли, поэтому вышеприведенные исследования касались прежде всего рецептороположительных новообразований, хотя качество жизни — фактор, который не может игнорироваться и в других группах заболевших. Если же учесть тот факт, что в случае лечения трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) доминирующей опцией будут цитостатики, индуцирующие менопаузу у молодых пациенток, то данный вопрос для них столь же актуален.

К сожалению, число источников литературы, посвященных данному вопросу, весьма ограничено.

В нескольких экспериментальных и клинических исследованиях обсуждаются эффекты мелатонина, хорошо известного корректора циркадных механизмов. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) — основной гормон, вырабатываемый шишковидной железой под влиянием цикла темноты/света, обладает большим количеством терапевтических возможностей. Он использовался в нескольких странах для лечения нарушений циркадного ритма, нарушений сна при смене часовых поясов и нарушений цикла сон — бодрствование у слепых людей и сменных рабочих. Рецепторы мелатонина MT1 и MT2 являются основными медиаторами его физиологического действия. В дополнение к хронобиологической роли мелатонин у млекопитающих обладает седативным, антиоксидантным, анксиолитическим, антидепрессивным, противосудорожным и обезболивающим действием [26].

Изучая механизмы влияния мелатонина на биохимические и биологические процессы в клетке, M. Ez-zati и соавт. показали, что он является мощным поглотителем свободных радикалов и влияет на функцию репродуктивной системы и женское бесплодие через рецепторы MT1 и MT2. Исследования на опухолевых клеточных линиях показывают, что мелатонин модулирует сигнальные пути опухолевых клеток, что приводит к ингибированию роста как *in vivo*, так и *in vitro* моделей. Основной вывод авторов следующий: использование мелатонина в комбинации с адъювантной терапией может принести пользу благодаря уменьшению побочных эффектов лучевой и химиотерапии [27].

В связи с необходимостью эффективной гормональной терапии для лечения симптомов менопаузы без увеличения риска развития РМЖ совместное с естественной низкой дозой гормональной терапии введение мелатонина в ночное время было оценено V.R. Dodda и соавт. (2019) у мышей, у которых развил-

Базальноподобный РМЖ (БПРМЖ) (5 %) /
Basal-like breast cancer (BLBC) (5 %)

Экспрессия маркеров, экспрессированных
в нормальных базальных/миоэпителиальных
клетках / Expression of markers produced in normal
basal/myoepithelial cells

Ассоциация с ER-, PR-, HER2-, CKs / 6+,
EGFR+ / Association with ER-, PR-, HER2-,
CKs/6+, EGFR+

Редко, но может быть экспрессия ER, PR и HER2 /
Rarely: expression of ER, PR and HER2

80–90 % БПРМЖ — мутированный BRCA1 /
80–90 % BLBC — mutated BRCA

К Трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ)
(15–20 %) / Triple-negative breast
cancer (15–20 %)

ER-, PR- и HER2- в общем ER- /
ER-, PR- и HER2- in total ER-

В среднем ERa-, но /
On average ERa-, but

может быть ERp+ / ERp+ is possible

CXCL8+

PARP1+++

Ассоциация с BRCA1- и BRCA2-
недостаточностью — 11 % / Association
with BRCA1 and BRCA2 insufficiency — 11 %



HER2-положительный
(11 %) / HER2 positive
(11 %)

HER2+++,
ER-, PR-

Люминальный A /
Luminal A

ER+, PR+, HER2-
Низкий Ki-67 /
Low Ki-67

Люминальный B /
Luminal B

ER+, PR+, HER2+
FoxA1+++
+ Ki-67+, CCNB1+,
MYBL2+

(73 %)

**Классификация постоянно развивается /
The classification is constantly being developed**
**Характеристика БПРМЖ и ТНРМЖ является решающей /
Characteristics of BLBC and triple negative breast cancer are crucial**

Рис. 6. Молекулярная классификация рака молочной железы (РМЖ). ER — эстрогеновые рецепторы, PR — прогестероновые рецепторы
Fig. 6. Molecular classification of breast cancer. ER — estrogen receptors, PR — progesterone receptors

Таблица 1. Методы медикаментозной коррекции симптомов менопаузы [25]

Table 1. Pharmacotherapy for menopause symptoms [25]

Класс препарата Drug class	Доза Dose	Клинические эффекты Clinical effects
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Selective serotonin reuptake inhibitors		
Пароксетина соль Paroxetine salt	7,5 мг/сут 7.5 mg/day	Снижение частоты и тяжести приливов, увеличение продолжительности сна. Ограниченное влияние на массу тела и сексуальную функцию. Reduced frequency and severity of flushes; longer sleep. Limited effect on body weight and sexual function
Пароксетин Paroxetine	10–25 мг/сут 10–25 mg/day	Снижение частоты и тяжести приливов Reduced frequency and severity of flushes
Циталопрам Citalopram	10–20 мг/сут 10–20 mg/day	Снижение частоты и тяжести сердечной недостаточности, но результаты неоднозначны Reduced frequency and severity of heart failure; however, the results are controversial
Эсциталопрам Escitalopram	10–20 мг/сут 10–20 mg/day	Снижение частоты и тяжести приливов, повышение качества сна. Ограниченное влияние на сексуальную функцию (10 мг/сут) Reduced frequency and severity of flushes; improved sleep. Limited effect on sexual function (10 mg/day)
Флуоксетин Fluoxetine	20 мг/сут 20 mg/day	Умеренные или незначительные улучшения Moderate or minor improvements
Сертралин Sertraline	—	Умеренные или незначительные улучшения Moderate or minor improvements
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors		
Десвенлафаксин Desvenlafaxine	75 мг/сут или 2 раза в день 75 mg/day or twice a day	Снижение частоты и тяжести приливов Reduced frequency and severity of flushes
Венлафаксин Venlafaxine	37,5–75,0 мг/сут 37.5–75.0 mg/day	Снижение частоты и тяжести приливов, повышение качества сна. Ограниченное влияние на сексуальную функцию Reduced frequency and severity of flushes; better sleep. Limited effect on sexual function
Габапентиноиды Gabapentinoids		
Габапентин Gabapentin	300–900 мг/сут 300–900 mg/day	Снижение частоты и тяжести приливов Reduced frequency and severity of flushes
Прегабалин Pregabalin	75–150 мг 2 раза в день 75–150 mg twice a day	Снижение частоты и тяжести приливов Reduced frequency and severity of flushes
Оксибутинин Oxybutynin	2,5–5,0 мг 2 раза в день 2.5–5.0 mg twice a day	Снижение еженедельного показателя Reduced weekly parameter
Клонидин (пластырь) Clonidine transdermal (skin patch)	0,1–0,3 мг/нед 0.1–0.3 mg/week	Умеренное улучшение по сравнению с плацебо и другими негормональными фармакологическими средствами Moderate improvement compared to placebo and other non-hormonal treatments

ся первичный и метастатический HER2-положительный РМЖ. Авторами исследования получены интересные и, возможно, перспективные результаты: по отдельности мелатонин и ЭПТ существенно не влияли на развитие РМЖ в интервале до 14 мес, но в сочетании терапия мелатонином, эстрадиолом и прогестероном значительно подавляла образование опухоли.

Это подавление было связано с влиянием на частоту возникновения опухоли, но не на латентность [28].

Мелатонин и ЭПТ взаимодействуют, изменяя баланс изоформ рецепторов прогестерона и значительно увеличивая экспрессию белка PRA только в молочных железах. Добавки мелатонина влияли на морфологию молочной железы, увеличивая третичное разветвление

в молочных железах мыши и дифференцировку в культурах эпителиальных клеток молочной железы человека.

Масса матки в лютеиновой фазе была повышена после длительного воздействия ЭПТ, но не терапии мелатонином, эстрадиолом и прогестероном, что указывает на то, что добавки мелатонина могут уменьшить стимуляцию матки, вызванную эстрогеном.

Добавление мелатонина значительно снизило частоту метастазов в легкие у мышей, т.е. мелатонин задерживает образование метастатических поражений и/или снижает агрессивность в модели HER2-положительного РМЖ.

Сейчас, говоря о РМЖ, мы не имеем в виду одно заболевание. Мы понимаем, что каждый раз встречаемся с конкретным подтипом с конкретным течением, набором биологических особенностей и лечебных подходов. Это особенно наглядно демонстрирует ТНРМЖ (табл. 2).

К большому сожалению, нам не удалось обнаружить литературу, которую можно было бы использовать для анализа тенденций лекарственной коррекции метапаузальных симптомов у пациенток, имеющих диагноз ТНРМЖ. Ниже мы приводим обзор, где авторы пытаются в какой-то степени прояснить проблему.

Справедливо констатируя, что ТНРМЖ чаще встречается у молодых женщин, а лечение почти всегда

Таблица 2. Молекулярные характеристики трижды негативного рака молочной железы
Table 2. Molecular characteristics of triple negative breast cancer

Подтип Subtype	Характеристика Characteristics
Базальноподобный 1 Basal-like 1	<i>BRCA1/2</i> . Мутации в гене <i>p53</i> , избыток экспрессии генов, связанных с пролиферацией (<i>myc</i> и <i>Ki67</i>), низкая экспрессия белков ретинобластомы (RP), повышенные уровни протеинов, участвующих в моделировании ответов на повреждение ДНК <i>BRCA1/2</i> . Mutations in the <i>p53</i> gene; overexpression of genes associated with cell proliferation (<i>myc</i> and <i>Ki67</i>); low retinoblastoma protein (RP) expression; increased levels of DNA damage response proteins
Базальноподобный 2 Basal-like 2	<i>BRCA1/2</i> . Мутации в гене <i>p53</i> , избыток экспрессии генов, связанных с пролиферацией (<i>myc</i> и <i>Ki67</i>), низкая экспрессия белков ретинобластомы (RP), повышенные уровни протеинов, участвующих в моделировании ответов на повреждение ДНК <i>BRCA1/2</i> . Mutations in the <i>p53</i> gene; overexpression of genes associated with cell proliferation (<i>myc</i> and <i>Ki67</i>); low retinoblastoma protein (RP) expression; increased levels of DNA damage response proteins
Иммуномодулирующий Immunomodulatory	<i>TP53</i> . Повышенные уровни транскрипционных факторов, включающих интерфероны и фактор некроза опухоли (TNF), а также гиперактивные янус-киназы (JAK)/сигнальные передатчики и активаторы транскрипции (STAT), и ядерный фактор <i>κB</i> (<i>NF-κB</i>) <i>TP53</i> . Increased expression of transcription factors including interferons and tumor necrosis factor (TNF), as well as hyperactive janus kinases (JAK)/signal transmitters, transcription activators (STAT), and nuclear factor <i>κB</i> (<i>NF-κB</i>)
Мезенхимальный стволовой Mesenchymal stem cell	Избыточные уровни рецептора эпидермального фактора роста, фосфорилированного протеина киназы B (АКТ) и мутированной формы <i>PI3K</i> . Повышенная экспрессия факторов роста (TGF-β), рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецептора фактора роста фибробластов (FGFR). Сверхвыраженные пути сигнальной трансдукции: <i>PI3K</i> и <i>mTOR</i> , Wnt/β-катенин. Повышенная эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация (EMT) и клеточная подвижность Overexpression of epidermal growth factor receptor, phosphorylated protein kinase B (AKT) and <i>PI3K</i> mutations. Overexpression of growth factors (TGF-β), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR). Overexpressed signal transduction pathways: <i>PI3K</i> and <i>mTOR</i> , Wnt/β-catenin. Increased epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cellular motility
Мезенхимальный Mesenchymal	Высокая экспрессия протеинов, регулирующих пролиферацию клеток (Ki-67), повышенная экспрессия факторов роста: TGF-β, PDGFR и FGFR, сверхвыраженные пути сигнальной трансдукции: <i>PI3K</i> и <i>mTOR</i> , Wnt/β-катенин. Повышенная эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация (EMT) и клеточная подвижность Overexpression of proteins regulating cell proliferation (Ki-67) and growth factors: TGF-β, PDGFR and FGFR; overexpressed signal transduction pathways: <i>PI3K</i> and <i>mTOR</i> , Wnt/β-catenin. Increased epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cellular motility
Люминальный андроген-рецептор-положительный Luminal androgen-receptor positive	Повышенный уровень андрогеновых рецепторов (AR), сверхэкспрессия эндогенных AR-лигандов и мутации в генах <i>PIC3CA</i> , <i>PTEN</i> . AR преобладают при карциномах ранних стадий и метастатических карциномах, но их уровень и активность отличаются у разных пациентов в зависимости от содержания рецепторов эстрогена Overexpression of androgen receptors (ARs), overexpression of endogenous AR ligands, and mutations in <i>PIC3CA</i> and <i>PTEN</i> genes. ARs prevail in early-stage carcinomas and metastatic carcinomas; however, their level and activity differ in patients depending on the level of estrogen receptors

включает химиотерапию, которая может привести к преждевременной недостаточности яичников и серьезно повлиять на качество жизни, М. van Varele и соавт. (2021) задаются вопросом о возможной коррекции [29]. Применение в этих целях классической МГТ, по их мнению, не оправдано в связи с неубедительностью данных о ее безопасности. В нескольких рандомизированных исследованиях было зарегистрировано повышение коэффициента риска рецидивирования после МГТ у больных ТНРМЖ. Авторы отмечают недоказанность утверждения о нечувствительности данного подтипа к гормонам. В этом случае как для эстрогенов, так и для прогестагенов существуют потенциальные альтернативы для оказания их воздействия, начиная от преобразования ре-

цепторов и заканчивая альтернативными рецепторами, способными связывать эстрогены, а также паракринными путями, такими как RANK/RANKL, которые могут заставить прогестагены косвенно стимулировать рост и метастазирование ТНРМЖ. И еще один факт: МГТ может влиять и на другие гормоны, такие как андрогены, особенно если мы имеем в виду люминальный андрогеночувствительный подтип.

Подытоживая вышеизложенное, необходимо отметить, что поиск опций, корригирующих симптомы менопаузы у пациенток с HER2-положительным и трижды негативным вариантами РМЖ, — одно из важнейших и перспективных направлений дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mazor M., Lee K., Dhruva A. et al. Menopausal-related symptoms in women one year after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage* 2018;55(4):1138–51.e1. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.11.030
- Peate M., Saunders C., Cohen P. et al. Who is managing menopausal symptoms, sexual problems, mood and sleep disturbance after breast cancer and is it working? Findings from a large community-based survey of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2021;187:427–35. DOI: 10.1007/s10549-021-06117-7
- Rozenberg S., Di Pietrantonio V., Vandromme J. Hormone therapy during menopause and the risk of breast cancer. *Best Pract Clin Endocrinol* 2021;35(6):101577. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101577
- Wang S.M., Pfeiffer R.M., Gierach G.L. et al. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. *Breast Cancer Res* 2020;22(129). DOI: 10.1186/s13058-020-01365-9
- Marchetti C., De Felice F., Boccia S. et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111–5. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.018
- Rozenberg S., Di Pietrantonio V., Vandromme J., Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35(6):101577. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101577
- Poorolajal J., Heidarimoghis F., Karami M. et al. Factors for the primary prevention of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Res Health Sci* 2021;21(3):e00520. DOI: 10.34172/jrhrs.2021.57
- Garcia-Recio S., Gascón P. Biological and pharmacological aspects of the NK1-receptor. *Biomed Res Int* 2015;2015:495704. DOI: 10.1155/2015/495704
- Page N.M. New challenges in the study of the mammalian tachykinins. *Peptides* 2005;26(8):1356–68. DOI: 10.1016/j.peptides.2005.03.030
- Rance N.E., Dacks P.A., Mittelman-Smith M.A. et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol* 2013;34(3):211–27. DOI: 10.1016/j.yfrne.2013.07.003
- Romero A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L., Rance N.E. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2744–50. DOI: 10.1210/jc.2007-0553
- Rance N.E., Young W.S. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology* 1991;128(5):2239–47. DOI: 10.1210/endo-128-5-2239
- Trower M., Anderson R.A., Ballantyne E. et al. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial. *Menopause* 2020;27(5):498–505. DOI: 10.1097/GME.0000000000001500
- Simon J., Anderson R.A., Ballantyne E. et al. OR11-03 NT-814, a non-hormonal dual neurokinin 1,3 receptor antagonist markedly improves vasomotor symptoms in post-menopausal women; results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study (SWITCH-1). *J Endocr Soc* 2020;4(Suppl 1):OR11-03. DOI: 10.1210/jendso/bvaa046.2071
- Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: A concise review. *J Midlife Health* 2019;10(1):6–13. DOI: 10.4103/jmh.JMH_7_19
- Walling A.D. Gabapentin reduces hot flashes in breast cancer survivors. *Am Fam Physician* 2006;73(6):1100–2.
- Raus K., Brucker C., Gorkow C., Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea or Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006;13(4):678–91. DOI: 10.1097/01.gme.0000196813.34247.e2
- Гордеева Г.Д. Эффективность применения фитопрепарата Климадинон у женщин с менопаузальным синдромом различного генеза. *Репродуктивное здоровье женщины* 2003;1(13):84–90.
- Gordeeva G.D. Efficacy of phyto-pharmaceutical climadinon in women with menopausal syndrome of various genesis. *Reproduktivnoe zdorovye zhenshchiny = Women's Reproductive Health* 2003;1(13):84–90. (In Russ.)
- Wuttke W., Raus K., Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006;55S:S83–S91. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.06.020
- Trant A.A., Chagpar A., Wei W. et al. The effect of Black cohosh on Ki67 expression and tumor volume: A pilot study of ductal carcinoma *in situ* patients. *Integr Cancer Ther* 2022;21:15347354221137290. DOI: 10.1177/15347354221137290

21. Drewe J., Boonen G., Culmsee C. Treat more than heat – New therapeutic implications of *Cimicifuga racemosa* through AMPK-dependent metabolic effects. *Phytomedicine* 2022;100:154060. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154060
22. Mann E., Smith M., Hellier J., Hunter M.S. A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment (MENOS 1): Trial protocol. *BMC Cancer* 2011;11:44. DOI: 10.1186/1471-2407-11-44
23. Ayers B., Smith M., Hellier J. et al. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): A randomized controlled trial. *Menopause* 2012;19(7):749–59. DOI: 10.1097/gme.0b013e31823fe835
24. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22(11):1155–72; quiz 1173–4. DOI: 10.1097/GME.0000000000000546
25. Sahni S., Lobo-Romero A., Smith T. Contemporary non-hormonal therapies for the management of vasomotor symptoms associated with menopause: A literature review. *TouchREV Endocrinol* 2021;17(2):133–7. DOI: 10.17925/EE.2021.17.2.133
26. Rios E.R., Venâncio E.T., Rocha N.F. et al. Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends. *Int J Neurosci* 2010;120(9):583–90. DOI: 10.3109/00207454.2010.492921
27. Ezzati M., Velaei K., Kheirjou R. Melatonin and its mechanism of action in the female reproductive system and related malignancies. *Mol Cell Biochem* 2021;476(8):3177–90. DOI: 10.1007/s11010-021-04151-z
28. Dodda B.R., Bondi C.D., Hasan M. et al. Co-administering melatonin with an estradiol-progesterone menopausal hormone therapy represses mammary cancer development in a mouse model of HER2-positive breast cancer. *Front Oncol* 2019;9:525. DOI: 10.3389/fonc.2019.00525
29. Van Barele M., Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Louwers Y.V. et al. Estrogens and progestogens in triple negative breast cancer: Do they harm? *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2506. DOI: 10.3390/cancers13112506

Вклад авторов

И.В. Высоцкая, Е.А. Ким: концепция, обзор данных литературы и написание статьи;
М.В. Гелетко: анализ данных, поиск литературы, редактирование статьи;
Ф.Э. Мисриханова: анализ данных, редактирование статьи;
В.Ю. Кирсанов: концепция, анализ данных.

Authors' contributions

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim: concept, review of literature data and writing the article;
M.V. Geletko: data analysis, research literature, editing the article;
F.E. Misrikhanova: data analysis, editing the article;
V.Yu. Kirsanov: concept, data analysis.

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.В. Гелетко / M.V. Geletko: <https://orcid.org/0000-0001-9432-1064>
Ф.Э. Мисриханова / F.E. Misrikhanova: <https://orcid.org/0009-0005-6328-9109>
В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>

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://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62>

Комбинация нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) в профилактике тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получающих антрациклинсодержащую химиотерапию

А.Г. Кедрова^{1,2}, А.И. Бершвили²

¹Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России); Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²кафедра акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com;
Александр Ильич Бершвили aberishvili@yandex.ru

Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, являются распространенной проблемой во время лечения рака, особенно у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию антрациклином и циклофосфамидом (АС). Нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) представляет собой комбинацию 2 препаратов в фиксированных дозах (нетупитант, антагонист рецепторов нейрокина 1, и палонсетрон, антагонист рецепторов серотонина 3), которые воздействуют на 2 различных сигнальных пути, участвующих в индукции рвоты. Одобренный к применению для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, у взрослых, нетупитант/палонсетрон вводят перорально или путем внутривенной инфузии в виде однократной дозы перед химиотерапией. В клинических испытаниях значительная часть пациентов, получавших нетупитант/палонсетрон (в комбинации с кортикостероидом дексаметазоном) до начала химиотерапии, сообщали об отсутствии рвоты, потребности в экстренных лекарствах и значительной тошноты в течение 5 дней после химиотерапии. Как пероральные, так и внутривенные формы комбинации препаратов хорошо переносятся. Таким образом, нетупитант/палонсетрон – простая, удобная и эффективная комбинация лекарственных средств для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию, обладающую умеренным или высоким эметогенным потенциалом.

Ключевые слова: нетупитант, палонсетрон, НЕПА, Акинзео, химиотерапия, рак молочной железы, рвота, тошнота, профилактика

Для цитирования: Кедрова А.Г., Бершвили А.И. Комбинация нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) в профилактике тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получающих антрациклинсодержащую химиотерапию. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):54–62. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62

Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynzeo®) combination in prevention of the nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracyclinebased chemotherapy

A.G. Kedrova^{1,2}, A.I. Berishvili²

¹Department of Oncology, 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;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com;
Alexander Ilyich Berishvili aberishvili@yandex.ru

Chemotherapy-induced nausea and vomiting is a common problem during cancer treatment, especially in breast cancer patients with anthracycline/cyclophosphamide (AC) chemotherapy. Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynzeo®) is

a fixed-dose combination of two drugs (netupitant, a neurokinin 1 receptor antagonist; and palonosetron, a serotonin 3 receptor antagonist) which target two different signalling pathways involved in the induction of vomiting. Approved for use in the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults, netupitant/palonosetron is given orally or via intravenous infusion as a single dose prior to chemotherapy. In clinical trials, high proportions of patients who received netupitant/palonosetron (used in combination with the corticosteroid dexamethasone) prior to chemotherapy reported no vomiting, no requirement for rescue medication, and no significant nausea in the 5 days post chemotherapy. Both the oral and intravenous formulations of the drug combination are well tolerated. Thus, netupitant/palonosetron is a simple, convenient and effective drug combination for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy that has a moderate to high emetogenic potential.

Keywords: netupitant, palonosetron, NEPA, Akynzeo, chemotherapy, breast cancer, vomiting, nausea, prevention

For citation: Kedrova A.G., Berishvili A.I. Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynzeo®) combination in prevention of the nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracyclinbased chemotherapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):54–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62

В настоящее время наметился четкий вектор ориентации на сохранение качества жизни онкологического пациента. Это стало возможным благодаря появлению в онкологии новых классов препаратов с улучшенными показателями безопасности, а именно средств для проведения таргетной, гормональной и иммунотерапии. Но нельзя сказать, что их применение лишено побочных эффектов (ПЭ) – у части пациентов оно сопровождается такими распространенными сопутствующими симптомами, как тошнота и рвота, общая слабость, диарея и т.д. Однако отказаться от химиотерапии в пользу лечения с лучшей переносимостью в ряде случаев не представляется возможным. По этой причине поддерживающая терапия остается обязательной составляющей противоопухолевых программ, причем большое внимание здесь уделяется коррекции тошноты и рвоты как наиболее неприятных и изнуряющих ПЭ противоопухолевого лечения.

К сожалению, с этими симптомами сталкиваются до 80 % пациентов при химиотерапии злокачественных новообразований. Тошнота и рвота оказывают значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и эффективность проводимого лечения. Они могут приводить к анорексии, снижению работоспособности и ежедневной активности, метаболическому дисбалансу, разрывам пищевода, дефициту макро- и микронутриентов, снижению или полному отсутствию эффекта препаратов, принимаемых перорально. Особенно это актуально у пациенток с ожирением, имеющих зачастую целый ряд сопутствующих патологий: сахарный диабет, артериальную гипертензию и т.д. В современной литературе отсутствуют отдельные данные о профилактике химиоиндуцированных тошноты и рвоты (ХИТР) именно у больных раком молочной железы (РМЖ) с ожирением, получающих эметогенную химиотерапию, поэтому мы рассмотрим эту тему в целом.

Химиотерапевтически индуцированные тошнота и рвота опосредуются взаимодействием нейромедиа-

торных путей, включая пути серотонина и вещества Р [1]. Современные рекомендации по профилактике ХИТР у пациентов, которым назначена высокоэметогенная химиотерапия (ВЭХ) или умеренно эметогенная химиотерапия (УЭХ), включают комбинированную профилактику препаратами, воздействующими на различные пути [2–5]. В настоящее время это дофамин и антагонист серотониновых рецепторов 5-НТ₂ оланзапин, антагонисты рецепторов нейрокина 1 (NK1) (например, фосапрепитант, фоснетупитант, роллапитант), антагонисты серотониновых рецепторов 5-НТ₃ (например, доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон) и кортикостероиды (обычно дексаметазон).

Нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) представляет собой комбинацию в фиксированных дозах антагониста NK1-рецепторов нетупитанта и антагониста 5-НТ₃-рецепторов II поколения палонсетрона, обоснованную не только удобством введения 2 препаратов в фиксированной комбинации (в виде однократной дозы), но и возможным потенцированием их лечебных эффектов [6–8]. Нетупитант/палонсетрон одобрен в США и Европейском союзе к применению (в комбинации с дексаметазоном) для профилактики ХИТР у взрослых и доступен в виде пероральных и, с недавних пор, внутривенных препаратов (с фоснетупитантом, водорастворимым пролекарством нетупитанта, используемым при внутривенном введении) [6, 9].

Фармакодинамические свойства. Нетупитант, мощный и селективный антагонист рецепторов NK1, предотвращает тошноту и рвоту путем ингибирования взаимодействия между веществом Р и рецепторами NK1, тем самым нарушая передачу сигналов, вызывающих отсроченную рвоту [6, 7]. Через 6 ч после введения разовой дозы нетупитанта, составляющей 300 мг, здоровым субъектам мужского пола активность рецепторов NK1 составляла ≥90 % в нескольких областях головного мозга (включая затылочную кору, лобную

кору и полосатое тело) [9]. Мониторинг в течение 96 ч показал медленное снижение активности рецепторов.

Палоносетрон, сильнодействующий и высокоселективный антагонист 5-НТ₃-рецепторов, действует главным образом путем ингибирования передачи сигналов серотонина, который участвует в развитии острой рвоты [6, 7, 10]. Кроме того, палоносетрон проявляет активность в профилактике отсроченной рвоты [11]. Палоносетрон не только связывает 5-НТ₃-рецепторы с большей аффинностью, чем антагонисты 5-НТ₃-рецепторов I поколения ондансетрон и гранисетрон, но и, как показали исследования *in vitro*, проявляет, в отличие от ондансетрона и гранисетрона, аллостерическое связывание и положительную кооперативность при связывании с 5-НТ₃-рецепторами [10, 12]. Также имеются доказательства того, что палоносетрон, опять же в отличие от ондансетрона и гранисетрона, ингибирует перекрестные помехи между NK1- и 5-НТ₃-рецепторными путями, ответственные, как предполагается, за предотвращение отсроченной рвоты [13].

Имеются также доказательства того, что нетупитант и палоносетрон действуют синергически, с усиленным ингибированием опосредованных эффектов вещества Р на рецепторы NK1, когда присутствуют оба антагониста [14]. Механистические исследования показывают, что нетупитант и палоносетрон запускают интернализацию рецепторов NK1 и 5-НТ₃ соответственно [15, 16].

Фармакокинетические свойства. Фоснетупитант/палоносетрон — это комбинация фиксированных доз, состоящая из нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг при пероральном приеме и фоснетупитанта 235 мг, и палоносетрона 0,25 мг при внутривенном введении [6, 7]. Фоснетупитант является водорастворимым фосфорилированным пролекарством нетупитанта [17].

Потенциальные лекарственные взаимодействия. Нетупитант является умеренным ингибитором СYP3A4, и существует потенциальная возможность клинически значимых лекарственных взаимодействий между препаратами, которые метаболизируются СYP3A4, и фоснетупитантом/палоносетроном [6, 7]. Из-за длительного периода полувыведения нетупитант может вызывать повышенное воздействие одновременно вводимых субстратов СYP3A4 в течение 6 дней после однократного приема фоснетупитанта/палоносетрона. Учитывая его метаболизм СYP3A4, дексаметазон, назначаемый в комбинации с фоснетупитантом/палоносетроном, следует применять в сниженных дозах. Также необходимо особо отметить, что пациенты, получающие химиотерапевтические препараты, которые метаболизируются в основном СYP3A4 (например, доцетаксел, паклитаксел, этопозид, циклофосфамид), должны находиться под пристальным наблюдением на предмет потенциальных ПЭ, вызванных повышен-

ным воздействием химиотерапевтического средства. Одновременное применение сильного индуктора СYP3A4 (например, рифампицина) может снижать воздействие и эффективность фоснетупитанта/палоносетрона [6, 7]. Аналогичным образом одновременное применение фоснетупитанта с сильным ингибитором СYP3A4 (например, кетоконазолом) может увеличить воздействие нетупитанта, входящего в комбинацию фиксированных доз.

Данные *in vitro* показали, что фоснетупитант является ингибитором переносчика Р-гликопротеина (Р-рр) [6, 7]. Однако одновременное применение нетупитанта и дигоксина (субстрата Р-рр) существенно не влияло на фармакокинетику дигоксина у здоровых лиц, и клинически значимое взаимодействие между фоснетупитантом/палоносетроном и субстратов Р-рр *in vivo* не ожидается (хотя может быть более вероятно у онкологических больных, особенно с нарушением функции почек) [6, 7].

Эффективность нетупитанта/палоносетрона в сравнении с палоносетроном была оценена М. Аарго и соавт. в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании III фазы NCT01339260 у пациентов ($n = 1455$), получавших свой первый курс химиотерапии по схеме АС [18]. В ходе исследования взрослые, не получавшие химиотерапию (~98 % женщин) и имевшие солидные опухоли (в ~97 % случаев — РМЖ), были рандомизированы для получения нетупитанта/палоносетрона в дозе 300 мг/0,5 мг или палоносетрона в дозе 0,5 мг. Примерно у 2/3 пациентов в ходе исследования режим химиотерапии состоял из доксорубина с циклофосфамидом, а оставшиеся получали эпирубицин + циклофосфамид. Первичной конечной точкой исследования был уровень полного ответа (ПО) во время отсроченной фазы 1-го курса химиотерапии.

Аналогично результатам исследования II фазы с подбором дозы у пациентов, получавших ВЭХ, пероральный нетупитант/палоносетрон превосходил палоносетрон в предотвращении ХИТР у пациентов, получавших 1-й курс химиотерапии по схеме антрациклин + циклофосфамид (АС) [18]. Показатели ПО были значительно выше у реципиентов нетупитанта/палоносетрона, чем у реципиентов палоносетрона во время острой, отсроченной и общей фаз после 1-го курса химиотерапии. По сравнению с палоносетроном комбинация нетупитант/палоносетрон ассоциировалась со значительно более высокими показателями отсутствия рвоты, значительной тошноты и полной защитой в каждой из острых, отсроченных и общих фаз, за исключением незначительной тошноты и полной защиты в острой фазе, где различия между группами были незначительными.

В дополнительном исследовании М. Аарго и соавт., в котором приняли участие 1455 пациентов,

эффективность нетупитанта/палоносетрона в профилактике ХИТР поддерживалась в течение 4 курсов химиотерапии по схеме АС, при этом показатели ПО и доля пациентов, не испытывавших значительной тошноты, были значительно выше в группе приема нетупитанта/палоносетрона, чем в группе палоносетрона в общей фазе каждого из курсов [19].

В отчете R.J. Gralla и соавт. эффективность в течение нескольких курсов наряду с профилями безопасности НЕПА была подтверждена у 413 пациентов, которым была запланирована ВЭХ [20]. Кроме того, было показано, что качество жизни улучшилось у пациентов, получавших противорвотную терапию, поддерживающую НЕПА.

В проспективном исследовании W. Yeо и соавт. основной целью была оценка эффективности и безопасности НЕПА среди китайских пациенток, страдающих РМЖ и проходивших курс химиотерапии по схеме АС [21]. Второстепенной целью было проведение сравнения эффективности и переносимости противорвотного режима НЕПА с таковыми в исторической контрольной группе, получавшей противорвотный режим на основе апрепитанта в ранее опубликованном проспективном рандомизированном исследовании [22]. Шестьдесят пациентов были включены в группу НЕПА. Показатели комплаентности этих 60 пациентов на протяжении 4 курсов химиотерапии по схеме АС составили 100 %. Средний возраст пациентов составил 56 лет, у 35 % в анамнезе была морская болезнь, у 40 % в анамнезе отмечалась рвота во время беременности, у 91,7 % была инвазивная протоковая карцинома и у 66 % – РМЖ II стадии. ПЭ II класса и выше, которые наблюдались более чем у 3 % обследованных пациентов, включали нейтропению (35 %), кашель (5 %), диспепсию (5 %), инфекции (3,3 %), мукозит полости рта (3,3 %), боль (3,3 %), ректальное кровотечение (3,3 %) и инфекцию верхних дыхательных путей (8,3 %). У 11 пациентов наблюдались серьезные ПЭ, включавшие лихорадку с нейтропенией ($n = 7$ (11,7 %)), лихорадку ($n = 2$ (3,3 %)), инфекцию верхних дыхательных путей ($n = 1$ (1,7 %)) и раневую инфекцию ($n = 1$ (1,7 %)). В отсроченной фазе значительно большая доля пациентов в группе НЕПА достигла ПО (85,7 % против 64,4 % в группе апрепитанта, $p = 0,023$), полной защиты (85,0 % против 56,1 %, $p = 0,004$), общего контроля (76,3 % против 45,5 %, $p = 0,008$), отсутствия значительной тошноты (90,4,7 % против 74,1 %, $p = 0,029$) и отсутствия тошноты (76,2 % против 47,3 %, $p = 0,008$). Это привело к значительному увеличению доли пациентов в группе НЕПА, достигших полной защиты (56,7 % против 38,7 %, $p = 0,047$), полного контроля (48,3 % против 25,8 %, $p = 0,010$) и отсутствия тошноты (53,3 % против 30,6 %, $p = 0,011$) в общей фазе. Среднее время до первой рвоты после начала химиотерапии в группе НЕПА достигнуто не было (диапазон

57,5 ч не достигнут) и составило 64,4 ч (диапазон 39,0 ч не достигнут) в группе апрепитанта (отношение рисков 0,660; 95 % доверительный интервал 0,388–1,121; $p = 0,1238$). У пациентов в группе НЕПА были значительно более низкие показатели нейтропении \geq II степени (35,0 % против 56,5 % в группе апрепитанта, $p = 0,0088$) и нейтропенической лихорадки (0 % против 8,1 %, $p = 0,0312$), но более высокая частота инфекций верхних дыхательных путей (8,3 % против 0 %, $p = 0,0263$). Существенных различий в других ПЭ обнаружено не было. Не было выявлено различий в частоте серьезных ПЭ между 2 группами (18,3 % против 11,3 %, $p = 0,2728$).

Несколько исследований были нацелены на пациентов, получающих АС или химиотерапию, подобную АС. В плацебоконтролируемом исследовании, в ходе которого пациенты были рандомизированы в 2 группы: с апрепитантом и без него, показано, что апрепитант более эффективен как при первом, так и при многократных курсах химиотерапии, подобной АС, со значительно более высокими показателями ПО, отсрочкой времени до появления первой рвоты и улучшением качества жизни [23, 24]. Однако следует отметить, что, несмотря на эти положительные результаты, фактическая доля пациентов, не достигших ПО во время многократного цикла обследования, составила 65 %, в то время как почти 40 % все еще страдали от значительной тошноты [23, 24]. При применении одних и тех же противорвотных схем в однородной группе китайских пациенток, страдающих РМЖ и проходящих химиотерапию по схеме АС, исследование W. Yeо и соавт. показало, что, хотя качество жизни при оценке по рвоте было значительно лучше в группе пациенток, принимавших апрепитант, не было никакой разницы между апрепитантом и неапрепитантом по другим конечным точкам исследования [22]. В частности, несмотря на применение апрепитанта, только у 47 % исследуемой популяции наблюдался ПО, у 39 % пациенток была полная защита, у 26 % – полный контроль, в то время как у 45 % наблюдалась рвота и у 69 % – тошнота, что свидетельствует о том, что, несмотря на апрепитант, контроль ХИТР оставался неоптимальным.

Текущий отчет W. Yeо и соавт. состоял из 2 групп пациентов, которые были привлечены к участию в 2 отдельных проспективных исследованиях [21]. Ограничение состояло в том, что в каждом исследовании участвовало относительно небольшое число пациентов, и в качестве исторического контроля использовались результаты более раннего исследования. Тем не менее нынешний отчет подкрепляется тем фактом, что как в исследовании НЕПА, так и в историческом исследовании участвовала однородная популяция пациентов, а именно страдающие РМЖ пациентки китайской национальности, у которых была ранняя стадия заболевания,

и все они получали химиотерапию по схеме АС. Несмотря на то, что использовались те же классы противорвотных препаратов, режим, основанный на НЕПА, привел к высоким показателям ПО, полной защите, полному контролю и отсутствию значительной тошноты во время 1-го курса химиотерапии по схеме АС. Как следствие, влияние ХИТР на повседневную жизнь было значительно меньшим в группе НЕПА.

Эти данные об эффективности НЕПА в достижении контроля над ХИТР перекликаются с выводами G. Badalamenti и соавт. [25]. С другой стороны, в отличие от знакового исследования М. Аарго и соавт., в настоящем сообщении контрольные показатели ХИТР в отсроченной фазе были более высокими, чем в острой фазе, среди пациентов, получавших НЕПА [18]. О подобном наблюдении сообщалось и в других исследованиях [22, 25]. Авторы предположили, что это может быть результатом синергетического эффекта 2 эффективных противорвотных средств, при этом НЕПА характеризуется относительно более длительным периодом полувыведения, а дексаметазон вводят в течение длительного периода, составляющего 3 дня, с момента начала химиотерапии. Примечательно, что, хотя улучшение результатов в группе НЕПА можно было бы объяснить более высокой эффективностью НЕПА, другим фактором, способствующим этому, могло быть включение различных противорвотных средств на 2–3-й день после химиотерапии по схеме АС с апрепитантом в группе апрепитанта и дексаметазоном в группе НЕПА. Первоначальные исследования на пациентах, получавших АС, сочетали НЕПА с дексаметазоном в 1-й день химиотерапии [18, 22, 24], и такая практика была рекомендована Европейским обществом медицинской онкологии и Американским обществом клинической онкологии [26, 27]. С другой стороны, руководство Национальной комплексной сети по борьбе с раком расценило химиотерапию по схеме АС как ВЭХ и, как следствие, рекомендовало использовать дексаметазон в течение более длительного периода [28]. Основываясь на настоящем исследовании с НЕПА, авторы склонны поддержать продолжение приема дексаметазона в попытке добиться лучшего контроля ХИТР в отсроченную и общую фазы.

В исследовании J. Schilling и соавт. НЕПА-профилактика была оценена в общей сложности у 1197 пациентов с различными демографическими характеристиками и особенностями заболевания в условиях обычной клинической практики [29]. Большинство пациентов были женщинами (99 %), средний возраст которых составил 52,5 года (66 % пациентов были моложе 60 лет). Оценка качества жизни (первичная конечная точка) показала, что ХИТР в целом хорошо контролировались на 1-м курсе химиотерапии. У большинства пациентов (84 %) рвота отсутствовала, в то время как 53 % сообщили о нулевом уровне тошноты;

у 64 % пациентов не отмечалось влияния на ежедневном уровне из-за сочетания тошноты и рвоты. В целом показатели качества жизни сохранялись и на последующих курсах химиотерапии, демонстрируя небольшое, но последовательное улучшение. Эти результаты почти полностью отражают предыдущий отчет авторов о пациентах, получавших различные схемы ВЭХ, включая пациентов, получавших химиотерапию по схеме АС, представленных в этом субанализе (86 %), пациентов, получавших химиотерапию на основе цисплатина (13 %) и АС при других солидных опухолях (1 %) [30]. Полученные результаты позволили предположить, что влияние НЕПА на показатели качества жизни может быть распространено на различные схемы ВЭХ. Примечательно, что реальные ежедневные результаты согласуются с предыдущими наблюдениями в рандомизированных контролируемых исследованиях у больных РМЖ, не получавших химиотерапию [30, 31]. Аналогичным образом противорвотная эффективность НЕПА с точки зрения частоты ПО, отсутствия рвоты и необходимости в экстренных лекарствах была высокой и сопоставимой с той, о которой сообщалось для населения в целом [30]. Эти результаты также согласуются с предыдущими отчетами о рандомизированных клинических испытаниях III фазы у больных РМЖ, получавших химиотерапию по схеме АС [18, 30]. Противорвотная эффективность при незначительной тошноте была ниже по сравнению с таковой, отмеченной в рандомизированных контролируемых исследованиях, особенно в острой фазе. Эта разница может частично объясняться включением в исследование пациентов, не получавших ранее химиотерапию, которые имеют более высокую вероятность дополнительных сопутствующих заболеваний и исключены из контролируемых исследований. Тем не менее показатели незначительной тошноты и полного ее отсутствия в этом анализе были несколько ниже по сравнению с общей популяцией, получавшей ВЭХ/УЭХ [30]. Это подчеркивает высокие профилактические потребности и особую проблему контроля тошноты у больных РМЖ, получающих химиотерапию по схеме АС. Противорвотный эффект НЕПА распространяется на пациентов, которые подвергаются более высокому риску развития ХИТР и, как правило, исключаются из клинических испытаний, включая пациентов с ожидаемой тошнотой (8 %) и лиц, нечувствительных к химиотерапии, которые, возможно, ранее испытывали ХИТР, что может объяснять небольшие различия, наблюдаемые между рандомизированными контролируемыми исследованиями и настоящим исследованием. Следует отметить, что 66 % пациентов были моложе 60 лет, и, как и ожидалось, как качество жизни, так и эффективность лечения были ниже в этой возрастной группе по сравнению с пациентами старше 60 лет.

В ретроспективном исследовании, включавшем 1247 первичных пациенток, получавших при лечении РМЖ химиотерапию по схеме АС, профилактика апрепитантом—палоносетроном—дексаметазоном не привела к развитию ХИТР у 61 % пациенток [17]. Хотя прямое сравнение эффективности между исследованиями провести невозможно, анализ J. Schilling и соавт. показал общий показатель ПО, равный 81 %, у пациентов, не получавших ранее химиотерапию [29]. Более сложный график администрирования схемы лечения на основе апрепитанта, которая требует домашнего введения апрепитанта на 2-й и 3-й дни после химиотерапии и дексаметазона на 2–4-й дни, может быть более труден для реализации в реальном мире, чем лечение на основе НЕПА [32]. В настоящем анализе противорвотная эффективность НЕПА была оценена в основном как очень хорошая как врачами, так и пациентами в ходе 3 проанализированных курсов химиотерапии. Вопреки предыдущим сообщениям наше исследование показало хорошую корреляцию между восприятием пациентов и врачей [33]. НЕПА хорошо переносится в реальных условиях пациентами с различными сопутствующими заболеваниями, многим из которых требовалось сопутствующее медикаментозное лечение, и его профиль безопасности соответствовал показателям ключевых исследований [18, 31].

Потенциальная кардиотоксичность ограничивает кумулятивную дозу антрациклинов для лечения РМЖ и выбор сопутствующих препаратов [34]. В то время как сердечная токсичность свойственна классу антагонистов 5-НТ₃-рецепторов I поколения, палоносетрон, антагонист 5-НТ₃-рецепторов II поколения, включенный в НЕПА, не связан с кардиотоксическими эффектами [35]. Соответственно, частота клинически значимых кардиотоксических явлений в этом анализе была низкой (0,7 %).

Авторы пришли к заключению, что профилактика с помощью НЕПА у больных РМЖ, получающих химиотерапию по схеме АС, обладает благоприятным воздействием на качество жизни и эффективна при хорошем профиле безопасности в реальных условиях, что позволяет использовать НЕПА в этой популяции в повседневной клинической практике.

Исследование II фазы, проведенное R. Caputo и соавт., было разработано для оценки того, сохранится ли противорвотная эффективность НЕПА с однократной дозой дексаметазона, наблюдавшаяся в 1-м цикле химиотерапии, в течение последующих курсов химиотерапии по схеме АС у больных РМЖ ранних стадий [36]. Кроме того, в этом исследовании описана взаимосвязь между противорвотной эффективностью в течение всего периода исследования (5 дней после введения химиотерапии) и контролем симптомов в течение очень позднего периода (с 6-го по 21-й день цикла) в сложных условиях ХИТР. В ходе исследования

были отобраны женщины, страдающие ранним РМЖ и получавшие химиотерапию по схеме АС. Важно подчеркнуть, что большинство пациенток (55 %), обследованных в этом исследовании, были моложе 50 лет, у 32 % в анамнезе была морская болезнь, а у 38 % пациенток в анамнезе была утренняя тошнота, связанная с беременностью. Известно, что все эти факторы связаны с более высоким риском развития ХИТР [23]. Данное проспективное исследование показало важность достижения ПО в течение всего периода химиотерапии для контроля явлений ХИТР в течение очень позднего периода (с 6-го по 21-й день) в каждом курсе химиотерапии по схеме АС. В предварительном анализе у 94 % пациенток с ПО на 1-м курсе не было случаев ХИТР и в очень позднем периоде, с несколько меньшей частотой на более поздних курсах химиотерапии. В подгруппе пациенток без ПО значительно меньшее число пациенток не страдали от ХИТР в течение очень позднего периода на всех курсах химиотерапии. Эти результаты свидетельствуют о том, что ПО в течение 5-дневного периода наибольшего риска ХИТР играет важную роль в профилактике ХИТР в очень поздний период каждого курса химиотерапии. Таким образом, популяцию исследованных пациенток можно отнести к группе особенно высокого риска развития ХИТР. Профилактика с помощью НЕПА с однократной дозой дексаметазона привела к ПО у 71 % пациенток в течение всего периода исследования на 1-м курсе химиотерапии и поддерживалась до 4-го курса. Хорошо известно, что развитие ХИТР на первом же курсе химиотерапии является сильным предиктором ХИТР на последующих курсах [37]. В свете этого обнадеживает тот факт, что доля пациенток, у которых наблюдался ПО на 1-м курсе и которые его сохраняли до 4-го курса, составила 53 %.

Интересно, что в рандомизированном ключевом исследовании с участием пациентов, получавших химиотерапию по схеме АС и тройной режим, состоящий из ондансетрона, дексаметазона и 3-дневного приема апрепитанта, привел к ПО 51 % в течение всего периода исследования в течение 1-го курса, в то время как у 35 % пациентов эффект сохранялся в течение 2–4 курсов химиотерапии [27]. Важно подчеркнуть, что эффективность НЕПА с однократной дозой дексаметазона, наблюдаемая в этом исследовании, в целом соответствовала эффективности, наблюдаемой в недавно опубликованном ключевом исследовании, оценивающим эффективность одного и того же противорвотного режима в течение нескольких курсов химиотерапии по схеме АС в относительно однородной популяции пациентов [19]. Однако показатели исключения из исследования, которые могут негативно повлиять на интерпретацию результатов в многоцикловых исследованиях, в исследовании J. Herrstedt и соавт. были относительно высокими, варьируя от 12 до 24 %

на 2–4-м курсах [27]. В исследовании R. Caputo и соавт. 98 % пациентов завершили запланированные 4 курса химиотерапии по схеме АС, и очень низкая частота исключения из исследования подтверждает клиническую значимость результатов исследования [36].

Совсем недавно, в регистрационном исследовании, в котором оценивалась безопасность внутривенного НЕПА по сравнению с пероральным (оба в комбинации с однократной дозой дексаметазона) у больных РМЖ, получавших химиотерапию по схеме АС, доля пациентов, получавших пероральный НЕПА ($n = 202$), с общим ПО, составила 77–87 % в течение 1–4-го курсов [17]. Однако лишь около 50 % пациентов завершили все 4 курса химиотерапии в этом исследовании.

Несмотря на появление противорвотных средств с новыми механизмами действия, таких как антагонисты рецепторов NK1, контроль тошноты все еще остается неудовлетворенной клинической потребностью [19]. Поскольку в настоящее исследование была включена популяция пациентов с очень высоким риском развития ХИТР, показатели отсутствия значительной тошноты на протяжении всего лечения можно считать обнадеживающими. Интересно отметить, что в исследовании K. Kubota и соавт. было продемонстрировано, что палонсетрон в сочетании с дексаметазоном превосходит антагонисты 5-НТ₃-рецепторов I поколения в сочетании с дексаметазоном в отношении контроля тошноты при применении химиотерапии по схеме АС [38].

Дополнительным преимуществом противорвотной профилактики с помощью НЕПА является предоставление возможности преодолеть ограничения, препятствующие соблюдению рекомендаций по приему препаратов в клинической практике. Совсем недавно проведенный наблюдательный перспективный многофакторный регрессионный анализ предикторов ХИТР в очень поздний период показал, что профилактика тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией по схеме АС, является субоптимальной в итальянской клинической практике, при этом профилактика апрепитантом в течение отсроченного периода назначалась менее чем половине из 246 больных РМЖ [39]. Этот вывод согласуется с данными предыдущего европейского наблюдательного исследования, в котором оценивалось использование соответствующей рекомендациям профилактики у пациентов, получающих эметогенные режимы химиотерапии [19].

И последнее, но не менее важное: однодневная профилактика с помощью НЕПА может помочь преодолеть несоблюдение режима приема лекарств, включая отсроченные противорвотные средства, что является распространенной проблемой среди больных РМЖ, особенно молодых, и может оказывать кумулятивное влияние на возникновение и тяжесть ХИТР [33]. В свете этого применение НЕПА могло бы улучшить соблюдение рекомендаций по приему таблеток

пациентами, которые опасаются, что само проглатывание вызовет у них тошноту и рвоту.

Среди пациентов с ПО прогностическая ценность хорошо известных факторов риска развития ХИТР была изучена в ходе многофакторного анализа для каждого курса химиотерапии по схеме АС. Единственным независимым фактором, негативно повлиявшим на контроль очень поздних ХИТР, была тошнота перед химиотерапией, с эффектом, наблюдаемым после 3-го курса. Тошнота перед химиотерапией является известным фактором риска развития ХИТР, и ряд факторов могут повышать у пациентов риск развития тошноты перед химиотерапией, включая возраст, наличие ХИТР при предыдущем курсе химиотерапии, укачивание и женский пол. Недавно крупное проспективное наблюдательное исследование показало, что тошнота перед химиотерапией является предиктором ПО в остром, отсроченном и общем периодах наряду с соблюдением соответствующих рекомендаций по профилактике, более молодым возрастом и неполным ответом на ХИТР на предыдущем курсе лечения [37]. Следует отметить, что 21 % пациентов, участвовавших в исследовании R. Caputo и соавт., сообщили о тошноте на 1 балл или выше непосредственно перед началом 1-го курса химиотерапии [36].

Эффективность в реальных условиях. Доказательства эффективности перорального нетупитанта/палонсетрона в профилактике ХИТР в реальных условиях получены в результате проспективного неинвазивного исследования, проведенного M. Karthaus и соавт. в Германии и включавшего 2429 взрослых пациентов, получавших ВЭХ или УЭХ в течение 3 курсов [30]. Основной целью исследования была оценка качества жизни, измеренного с помощью опросника Functional Living Index-Emesis (FLIE). Среди пациентов, включенных в полный анализ ($n = 2173$), 85 % составляли женщины, РМЖ (66 %) был наиболее распространенным типом рака, примерно 2/3 пациентов получали ВЭХ (преимущественно АС) и примерно 1/3 – УЭХ (преимущественно карбоплатин). В группах ВЭХ и УЭХ 84–88 и 82–87 % пациентов сообщили об отсутствии влияния на повседневную жизнь рвоты на курсах 1–3, при этом частота тошноты составляла 54–58 и 59–66 % соответственно. В целом высокие показатели ПО также наблюдались на протяжении курсов 1–3 (89,2–90,9; 86,9–87,1 и 82,5–83,6 % в острую, отсроченную и общую фазу соответственно).

Переносимость НЕПА. На основании имеющихся данных фоснетупитант/палонсетрон переносится хорошо, при этом безопасность и переносимость препаратов для приема внутрь и внутривенного введения одинаковы [18, 31]. Комбинация фиксированных доз (вводимая с сопутствующим применением дексаметазона) была оценена в контролируемых клинических испытаниях у пациентов, получавших ВЭХ или УЭХ

(включая схемы химиотерапии на основе АС и без АС), и применялась в течение 1 или нескольких циклов. Кроме того, еще одно неинвазивное исследование показало, что профиль безопасности и переносимости перорального нетупитанта/палоносетрона в реальных условиях соответствовал показателям, наблюдавшимся в клинических испытаниях [30].

В клинических испытаниях ПЭ, связанные с лечением, были зарегистрированы у ~6–15 % реципиентов фоснетупитанта/палоносетрона, что было аналогично частоте, наблюдаемой в группах пациентов, получавших палоносетрон без нетупитанта или схемы на основе апрепитанта [18, 20]. В объединенном анализе, включавшем пациентов, получавших пероральный нетупитант/палоносетрон, наиболее частыми жалобами (частота ≥ 1 %) были головная боль (3,6 %), запор (3,0 %) и усталость (1,2 %) [7].

В ходе 2 испытаний III фазы, посвященных изучению безопасности внутривенного введения фоснетупитанта/палоносетрона, побочные реакции в месте инфузии были зарегистрированы у 2 % реципиентов фоснетупитанта/палоносетрона [17, 25].

Во всех ключевых клинических испытаниях фоснетупитанта/палоносетрона серьезные осложнения были нечастыми (частота < 1 %) [18, 20]. Кроме того, не наблюдалось увеличения частоты, тяжести или общего спектра осложнений, связанных с лечением, когда фоснетупитант/палоносетрон применялся в течение нескольких (до 4 и более) курсов химиотерапии.

Хотя были высказаны некоторые опасения по поводу потенциальных проблем с безопасностью сердца,

связанных с приемом антагонистов 5-HT₃-рецепторов, никаких существенных проблем с сердечной безопасностью при применении фоснетупитанта/палоносетрона не выявлено [19, 21]. Однако следует отметить, что пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или предрасположенностью к нарушениям сердечной проводимости были исключены из клинических испытаний.

В рандомизированном плацебо- и положительно (моксифлоксацин) контролируемом исследовании интервала QT у 197 пациентов показано, что нетупитант/палоносетрон не оказывал существенного влияния на индивидуально скорректированный интервал QT, частоту сердечных сокращений, интервал PR, интервал QRS или морфологию сердца даже в супратерапевтических дозах (600 мг; не используется в клинике) [40]. Сообщалось о развитии серотонинового синдрома (включая случаи со смертельным исходом) в связи с применением антагонистов 5-HT₃-рецепторов, главным образом при одновременном применении серотонинергических препаратов [6, 7]. Наконец, сообщалось о реакциях гиперчувствительности (включая очень редкие случаи анафилаксии) у пациентов, получавших палоносетрон [6, 7].

В заключение следует отметить, что профилактика ХИТР у больных РМЖ, получавших химиотерапию по схеме АС, с помощью НЕПА оказала выраженный эффект на качество жизни пациентов и продемонстрировала безопасность применения в описанных выше исследованиях, что позволило рекомендовать препарат к внедрению в ежедневную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care* 2017; 23(14 Suppl):S259–65.
2. Botteman M., Nickel K., Corman S. et al. Cost-effectiveness of a fixed combination of netupitant and palonosetron (NEPA) relative to aprepitant plus granisetron (APR+GRAN) for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a trial-based analysis. *Support Care Cancer* 2020;28(2):857–66. DOI: 10.1007/s00520-019-04824-y
3. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E. et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2782–97.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Antiemesis. Version 1.2021. 2020.
5. Roila F., Warr D., Hesketh P.J. et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25(1):289–94.
6. US FDA. Akynzeo® (netupitant and palonosetron capsules; fosnetupitant and palonosetron for injection; fosnetupitant and palonosetron injection): US prescribing information. 2020.
7. European Medicines Agency. Akynzeo: summary of product characteristics. 2021.
8. Keating G.M. Netupitant/palonosetron: a review in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2015;75(18):2131–41. DOI: 10.1007/s40265-015-0512-9
9. European Medicines Agency. Akynzeo: EPAR – public assessment report. 2015.
10. Wong E.H., Clark R., Leung E. et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, *in vitro*. *Br J Pharmacol* 1995;114(4):851–9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13282.x
11. Yang L.P., Scott L.J. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 2009;69(16):2257–78.
12. Rojas C., Stathis M., Thomas A.G. et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT₃ receptor. *Anesth Analg* 2008;107(2):469–78. DOI: 10.1213/ane.0b013e318172fa74
13. Rojas C., Li Y., Zhang J. et al. The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist palonosetron inhibits substance P-mediated responses *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(2):362–8.
14. Stathis M., Pietra C., Rojas C. et al. Inhibition of substance P-mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects. *Eur J Pharmacol* 2012;689(1–3):25–30.
15. Thomas A.G., Stathis M., Rojas C. et al. Netupitant and palonosetron trigger NK1 receptor internalization in NG108-15 cells. *Exp Brain Res* 2014;232(8):2637–44.

16. Rojas C., Thomas A.G., Alt J. et al. Palonosetron triggers 5-HT3 receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol* 2010;626(2–3):193–9.
17. Schwartzberg L., Roeland E., Andric Z. et al. Phase III safety study of intravenous NEPA: a novel fixed antiemetic combination of fosnetupitant and palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(7):1535–40.
18. Aapro M., Rugo H., Rossi G. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328–33.
19. Aapro M., Karthaus M., Schwartzberg L. et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Support Care Cancer* 2017;25(4):1127–35.
20. Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A. et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333–9.
21. Yeo W., Lau T., Kwok C. et al. NEPA efficacy and tolerability during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin. *BMJ Support Palliat Care* 2022;12:e264–e270.
22. Yeo W., Mo F.K.F., Suen J.J.S. et al. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:529–35. DOI: 10.1007/s10549-008-9957-9
23. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J. et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822–30.
24. Herrstedt J., Muss H.B., Warr D.G. et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005;104:104:1548–55.
25. Badalamenti G., Incorvaia L., Messina C. et al. One shot NEPA plus dexamethasone to prevent multiple-day chemotherapy in sarcoma patients. *Support Care Cancer* 2019;27:3593–7. DOI: 10.1007/s00520-019-4645-3
26. Hesketh P.J., Bohlke K., Lyman G.H. et al. Antiemetics: American Society of clinical oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016;34:381–6.
27. Herrstedt J., Roila F., Warr D. et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25:277–88.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 1, 2019.
29. Schilling J., Kurbacher Ch., Hanusch C. et al. Quality of life effects of an oral fixed combination of netupitant and palonosetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: real-world evidence in patients with breast cancer receiving anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Breast Care* 2022;17:130–6. DOI: 10.1159/000514891
30. Karthaus M., Oskay-Özcelik G., Wülfing P. et al. Realworld evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life. *Future Oncol* 2020;16(14):939–53. DOI: 10.2217/fon-2020-0187
31. Schwartzberg L., Navari R., Clark-Snow R. et al. Phase IIIb safety and efficacy of intravenous NEPA for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with breast cancer receiving initial and repeat cycles of anthracycline and cyclophosphamide (AC) chemotherapy. *Oncologist* 2020;25(3):e589–97.
32. Emend (aprepitant) capsules, for oral use; Emend (aprepitant) for oral suspension: prescribing information. Whitehouse Station: Merck Sharp & Dohme Corp., 2019.
33. Vidall C., Fernández-Ortega P., Cortinovis D. et al. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3297–305. DOI: 10.1007/s00520-015-2750-5
34. McGowan J.V., Chung R., Maulik A. et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(1):63–75.
35. Aapro M., Zhang L., Yennu S. et al. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting with netupitant/palonosetron, the first fixed combination antiemetic: current and future perspective. *Future Oncol* 2019;15(10):1067–84. DOI: 10.2217/fon-2018-0872
36. Caputo R., Cazzaniga M., Sbrana A. et al. Netupitant/palonosetron (NEPA) and dexamethasone for prevention of emesis in breast cancer patients receiving adjuvant anthracycline plus cyclophosphamide: a multi-cycle, phase II study. *BMC Cancer* 2020;20:232–41. DOI: 10.2217/fon-2018-0872
37. Molassiotis A., Aapro M., Dicato M. et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:839–48.
38. Kubota K., Saito M., Aogi K. et al. Control of nausea with palonosetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in patients receiving cisplatin or anthracycline plus cyclophosphamide-based regimens. *Support Care Cancer* 2016;24:4025–33. DOI: 10.1007/s00520-016-3203-5
39. De Laurentiis M., Bonfadini C., Lorusso V. et al. Incidence of nausea and vomiting in breast cancer patients treated with anthracycline plus cyclophosphamide-based chemotherapy regimens in Italy: NAVY observational study. *Support Care Cancer* 2018;26(12):4021–9. DOI: 10.1007/s00520-018-4259-1
40. Spinelli T., Moresino C., Baumann S. et al. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. *Springerplus* 2014;3(389):1–11. DOI: 10.1186/2193-1801-3-389

Вклад авторов

А.Г. Кедрова, А.И. Бершвили: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

A.G. Kedrova, A.I. Berishvili: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

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: 05.09.2023. **Принята к публикации:** 23.09.2023.

Article submitted: 05.09.2023. **Accepted for publication:** 23.09.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-63-76>

Трастузумаб дерукстекан в лечении больных распространенным раком молочной железы с HER2-low экспрессией: по следам исследований последних лет

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 представленном обзоре дано определение HER2-low статуса, показана его клиническая и биологическая роль у больных распространенным раком молочной железы. Раскрыт уникальный механизм действия трастузумаба дерукстекана и потенциал применения препарата при распространенном раке молочной железы с HER2-low экспрессией. Представлены ключевые результаты открытого многоцентрового исследования III фазы DESTINY-Breast04 (DB-04), в том числе данные по безопасности терапии. Отражены впервые представленные в 2023 г. результаты эффективности препарата у больных с наличием маркеров гормонорезистентности, а также место трастузумаба дерукстекана в обновленном алгоритме ESMO 2023 по лечению распространенного гормонозависимого рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы с HER2-low экспрессией, трастузумаб дерукстекан, многоцентровое исследование DESTINY-Breast04, гормонорезистентность, мутация *ESR1*, мутация *PIK3CA*, ER-low экспрессия, алгоритм лечения распространенного рака молочной железы

Для цитирования: Колядина И. В. Трастузумаб дерукстекан в лечении больных распространенным раком молочной железы с HER2-low экспрессией: по следам исследований последних лет. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):63–76. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-63-76

Trastuzumab deruxtecán in the treatment of patients with advanced breast cancer with HER2-low expression: Recent studies review

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

The review gives the definition of HER2-low status, shows its clinical and biological role in patients with advanced breast cancer. A unique mechanism of action of trastuzumab deruxtecán and potential for its use in advanced breast cancer with HER2-low expression are described. The key results of the open multicenter phase III DESTINY-Breast04 (DB-04) trial including safety data are presented. Results on the effectiveness of the drug in patients with markers of hormone resistance first presented in 2023 and the place of trastuzumab deruxtecán in the updated ESMO 2023 algorithm of hormone-positive breast cancer treatment are considered.

Keywords: breast cancer with HER2-low expression, trastuzumab deruxtecán, multicenter DESTINY-Breast04 trial, hormone resistance, *ESR1* mutation, *PIK3CA* mutation, ER-low expression, treatment algorithm for advanced breast cancer

For citation: Kolyadina I.V. Trastuzumab deruxtecan in the treatment of patients with advanced breast cancer with HER2-low expression: Recent studies review. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):63–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-63-76

Лечение раннего и распространенного рака молочной железы (РМЖ) основывается на клинических и морфологических характеристиках, а также принадлежности к биологическому подтипу опухоли. Оценка HER2-статуса при РМЖ является обязательным и важным этапом не только постановки диагноза и определения биологического подтипа опухоли, но и выработки алгоритма лечебной стратегии и оценки прогноза [1–3]. Согласно рекомендациям ASCO-CAP, градация статуса HER2 проводится на основании доли (в процентах) положительно окрашенных мембран опухолевых клеток и степени полноты их окрашивания; в соответствии с полученным результатом возможны следующие варианты статуса экспрессии рецепторов HER2 [4]:

- HER2 (0): отсутствие окрашивания или слабое неполное окрашивание $\leq 10\%$ опухолевых клеток;
- HER2 (1+): слабое неполное окрашивание $> 10\%$ опухолевых клеток;
- HER2 (2+): полное окрашивание от слабой до умеренной интенсивности $> 10\%$ опухолевых клеток;
- HER2 (3+): интенсивное полное окрашивание $> 10\%$ опухолевых клеток.

В соответствии с общепринятой классификацией ASCO-CAP статус HER2 трактуется как HER2-отрицательный при экспрессии HER2 (0) или (1+), как HER2-положительный – при наличии гиперэкспрессии HER2 (3+) [4]. Экспрессия, соответствующая HER2 (2+), является неопределенным результатом и требует проведения генетического исследования для

оценки наличия амплификации (удвоения копий гена *HER2*) методом *in situ* гибридизации (*in situ* hybridization, ISH); при отсутствии амплификации HER2-статус трактуется как HER2-отрицательный, при ее наличии – как HER2-положительный [4]. Как итог, только 15–20 % карцином молочной железы после стандартного тестирования относятся к HER2-положительным подтипам РМЖ (с наличием или отсутствием экспрессии стероидных рецепторов), в то время как 75–80 % опухолей имеют статус HER2-отрицательных карцином (люминальный или трижды негативный рак) [4]. Однако большинство HER2-отрицательных опухолей все же имеют небольшое число рецепторов HER2 (больше, чем при HER2 (0), но недостаточное для трактования статуса как HER2 (3+)); понимание биологии данного феномена и, главное, появление таргетной терапии для такого варианта заболевания привели к необходимости выделения таких карцином в отдельную группу – РМЖ с HER2-low экспрессией [5]. Таким образом, в настоящее время после иммуногистохимической (ИГХ) оценки HER2-статуса (и дополнительной оценки наличия амплификации гена *HER2* при неопределенном результате ISH) можно уверенно выделить большую группу РМЖ с HER2-low экспрессией (HER2 (1–2+) с отсутствием амплификации гена при ISH) [4, 5] (рис. 1).

Анализ распределения HER2-low статуса среди пациенток с отсутствием гиперэкспрессии HER2 в опухоли показал, что 2/3 больных люминальным РМЖ имеют статус HER2-low (около 44 % – HER2 (1+)

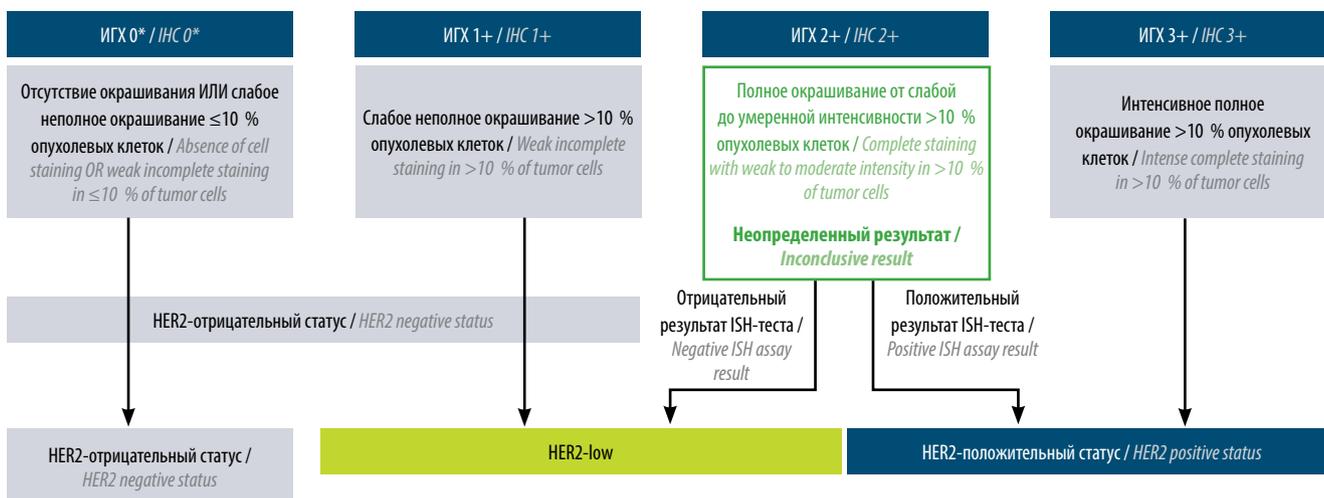


Рис. 1. Оценка HER2-статуса при раке молочной железы [4, 5]. *Результат ИГХ 0 может указывать на искусственное ограничение методики анализа, а не на полное отсутствие белка HER2 на мембране, и может расцениваться как низкий уровень экспрессии HER2. ИГХ – иммуногистохимия

Fig. 1. Evaluation of HER2 status in breast cancer [4, 5]. *IHC 0 results can indicate artificial limits of analysis technique in contrast to total absence of HER2 protein in the membrane and can be considered low HER2 expression level. IHC – immunohistochemistry

и 22 % – HER2 (2+/ISH–)), и около 1/3 больных трижды негативным раком также имеют статус HER2, соответствующий HER2-low (27 % – HER2 (1+) и 10 % – HER2 (2+/ISH–)). Таким образом, пул пациентов с наличием не нулевой экспрессии HER2 оказывается весьма весомым [5–7].

Значение HER2-low статуса для роста и эволюции опухоли трудно переоценить. С одной стороны, наличие даже небольшого числа рецепторов эпидермального фактора роста на мембране опухолевых клеток позволяет реализовать преимущества активизации HER2-зависимого сигнального пути для деления и выживания клеток. С другой стороны, наличие HER2-low статуса может стать пусковым механизмом для опухолевой селекции и клональной эволюции, а также роста ранее не доминирующего, но крайне агрессивного клона клеток с экспрессией HER2 при отсутствии стандартного применения анти-HER2 блокады [5–7]. Результатом такой эволюции может стать появление в рецидивирующих опухолевых очагах уже «классического» статуса HER2+ (HER2 (3+)/HER2 (2+/ISH+)) при наличии HER2-low статуса в первичной опухоли и ранее существовавших метастазах. Более того, потеря гиперэкспрессии HER2 на фоне анти-HER2 терапии также является вполне закономерным результатом опухолевой селекции за счет разрушения чувствительного к терапии клона клеток, в результате чего при биопсии метастазов констатируется наличие лишь HER2-low экспрессии. Таким образом, HER2-low статус опухоли является, скорее всего, не отдельным биологическим подтипом РМЖ, а важнейшим этапом эволюции опухоли и развития резистентности к проводимой терапии [5–7].

На конференции ASCO в 2023 г. было представлено несколько интереснейших исследований по оценке динамики изменения статуса HER2 у пациентов с распространенным РМЖ [8, 9]. Первое из исследований – HEROD-BC study, в котором авторы выполнили попарное сравнение HER2-статуса в первичной опухоли и в метастазах у 1299 больных РМЖ и пришли к выводу о том, что дискордантность статуса HER2 между первичной опухолью и первым рецидивом достигает 28,5 %, в том числе и за счет появления HER2-low статуса при стартовом HER2 (0) или наличии гиперэкспрессии HER2 [8]. Более того, у 17 % больных дискордантный статус имеется и при втором рецидиве заболевания. Авторы исследования обратили внимание на еще одну интересную деталь: при HER2 (0) статусе метастаза показатели общей выживаемости (ОВ) достоверно ниже, чем при HER2-low статусе для всей когорты больных и для пациентов с гормон-отрицательным РМЖ. Таким образом, повторное тестирование опухоли с целью оценки HER2-статуса позволяет выявить когорту больных с конверсией статуса HER2 (0) → HER2-low, что открывает возможности для современной таргетной терапии [8].

Второе исследование было представлено коллегами из США и включало 512 пациентов с трижды негативным РМЖ, у которых течение заболевания прослежено от момента лечения раннего РМЖ до нескольких последовательных эпизодов прогрессирования на фоне проведенной терапии [9]. Авторы попарно сравнили HER2-статус в опухолевой ткани, полученной при биопсии опухоли на момент установления диагноза, в операционном материале у больных без неоадьювантной химиотерапии (ХТ) и с таковой, а также сопоставили HER2-статус на момент верификации первого и последующих рецидивов заболевания. Результаты были весьма интригующими: повторное ИГХ-исследование опухоли, проведенное на операционном материале у больных трижды негативным РМЖ, позволяет выявить 26 % несовпадений статуса HER2 по сравнению с первичной core-биопсией до начала лечения, причем 55 % «новых» HER2-low карцином были выявлены при HER2 (0) статусе опухоли (по данным стартовой core-биопсии). Следует отметить, что дискордантность между HER2-статусом по данным core-биопсии и операционного материала была стабильна и не зависела от наличия/отсутствия неоадьювантной ХТ. Выполнение биопсии первого рецидива позволило авторам выявить расхождение по HER2-статусу у 44 % больных (в 26 % случаев – появление HER2-low статуса, в 6 % – появление гиперэкспрессии HER2) при первичном трижды негативном РМЖ. Выполнение повторной биопсии при метастатическом РМЖ позволило авторам выявить расхождение по HER2-статусу у 33 % больных (в 63 % случаев – появление HER2-low статуса, в 6 % – появление гиперэкспрессии HER2) при ранее подтвержденном метастатическом HER2 (0) раке. Каждая последующая биопсия при рецидиве заболевания демонстрировала стабильный результат: около 1/3 пациентов имели конверсию статуса HER2 (0) → HER2-low, и к 5-й биопсии у всех пациентов была найдена экспрессия HER2-low в опухоли. Результаты данных исследований подтверждают непрекращающиеся эволюционные изменения в биологии опухоли на протяжении всего заболевания и под воздействием проводимой терапии, а также высокую клиническую значимость ретестирования HER2-статуса в опухоли с целью поиска новых возможностей для таргетной терапии [9].

Механизм действия трастузумаба дерукстекана и потенциал применения препарата при распространенном раке молочной железы с HER2-low экспрессией

Трастузумаб дерукстекан (Т-DXd) является конъюгатом нового поколения с уникальными характеристиками, позволяющими препарату демонстрировать высокую противоопухолевую активность у больных с предлеченным HER2+ РМЖ: Т-DXd содержит

трастузуподобные антитела к рецептору HER2 и цитостатик дерукстекан, мощный ингибитор топоизомеразы I типа [10, 11]. С помощью линкера молекула цитостатика соединена с антителом, при этом линкер способствует отщеплению цитостатика непосредственно в опухоли, а число молекул цитостатика на 1 антитело (индекс DAR – drug/antibody ratio) в T-DXd достигает 8, что обеспечивает накопление высокой концентрации препарата в целевых опухолевых клетках (рис. 2). И главное, для T-DXd характерна высокая

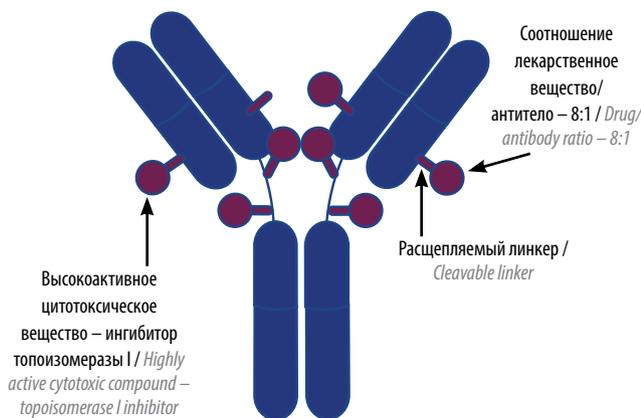


Рис. 2. Структура молекулы трастузумаба дерукстекана [7, 10, 11]

Fig. 2. Structure of trastuzumab deruxtecan molecule [7, 10, 11]

мембранная проницаемость, благодаря которой в полной мере реализуется «эффект свидетеля» [7, 10, 11].

В совокупности механизм противоопухолевой активности T-DXd и «эффект свидетеля» сводятся к последовательному каскаду [7, 10, 11]: после присоединения антитела к рецептору HER2 и блокады HER2-зависимого сигнального пути T-DXd поглощается опухолевой клеткой, после чего под действием внутриклеточных ферментов линкер расщепляется и высвобождается мощный цитостатик дерукстекан, который благодаря мембранной проницаемости вытекает из целевой клетки и проникает в соседние опухолевые клетки, которые могут даже не иметь рецепторов HER2, и так уничтожает и целевые, и соседние опухолевые клетки (рис. 3). Таким образом, T-DXd демонстрирует высокий противоопухолевый потенциал при гетерогенном опухолевом пуле, что может быть использовано не только для терапии HER2-положительного РМЖ, но и для карцином с HER2-low экспрессией [7, 10, 11].

Доклинические исследования, проведенные на опухолевых культурах *in vivo*, показали, что дерукстекан обладает высокой проницаемостью через клеточные мембраны, что позволяет уничтожать как опухолевые клетки-мишени, так и окружающие их опухолевые клетки независимо от статуса HER2 [10, 11], в связи с чем были инициированы исследования I фазы для изучения клинической эффективности T-DXd при

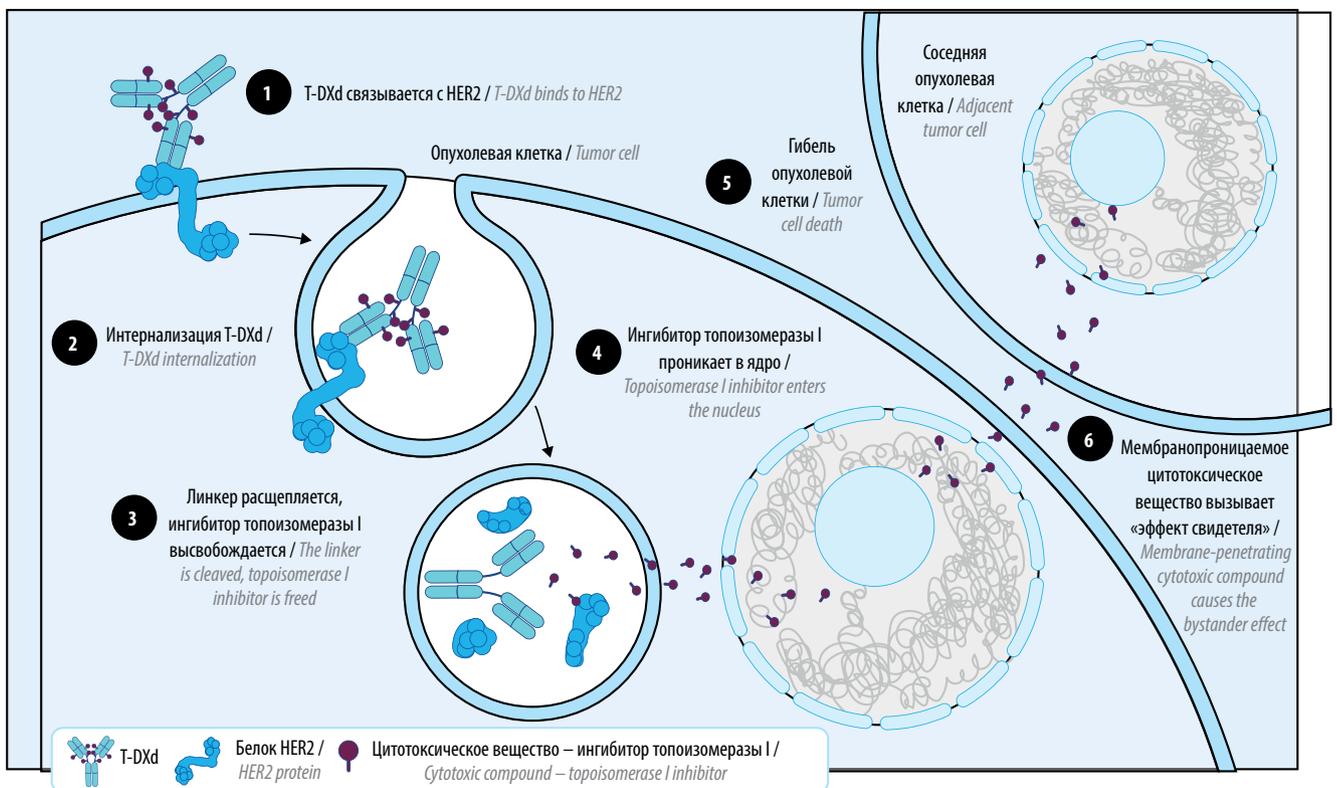


Рис. 3. Механизм противоопухолевой активности трастузумаба дерукстекана и «эффект свидетеля» [7, 10, 11]

Fig. 3. Mechanism of trastuzumab deruxtecan antitumor activity and the bystander effect [7, 10, 11]

распространенном РМЖ с HER2-low экспрессией [7]. Так, в открытом исследовании I фазы J101 у 54 больных с HER2-low распространенным РМЖ терапия T-DXd показала высокую эффективность у сильно предлеченных пациентов (медиана числа предшествующих линий терапии – 7,5) [7]. Доля пациентов с частичным ответом на терапию T-DXd, по данным централизованной оценки, составила 37 %, частота контроля заболевания – 87 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 11,1 мес, а медиана продолжительности ответа – 10,4 мес. Следует отметить, что ответ на лечение не зависел от количества рецепторов HER2 в опухолевой клетке (HER2 (1–2+)) [7]. Такие беспрецедентные результаты эффективности конъюгата нового поколения T-DXd в исследовании I фазы послужили основанием для инициации рандомизированного контролируемого исследования III фазы по сравнению эффективности T-DXd против ХТ по выбору врача у больных с предлеченным метастатическим РМЖ с HER2-low экспрессией.

Дизайн исследования DESTINY-Breast04

В открытое многоцентровое исследование III фазы DESTINY-Breast04 (DB-04) было включено 557 пациентов (женщин и мужчин) с неоперабельным и/или метастатическим РМЖ с наличием экспрессии HER2-low (ИГХ 1+ или 2+ /ISH–), получивших 1–2 линии ХТ по поводу распространенной стадии; в случае наличия гормоноположительного (HR+) статуса опухоль должна была считаться рефрактерной к эндокринотерапии

(рис. 4) [12]. Факторами стратификации были статус HER2 согласно централизованной оценке (ИГХ 1+ или ИГХ 2+ /ISH–); 1 или 2 предшествующие линии ХТ; HR+ статус опухоли (при предшествующем применении ингибитора CDK4/6 или без него) или гормон-отрицательный (HR–) статус.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы:

- 1) терапия T-DXd в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n = 373$);
- 2) ХТ по выбору врача (капецитабин, эрибулин, гемцитабин, паклитаксел, наб-паклитаксел) ($n = 184$).

Критериями исключения из исследования были наличие гиперэкспрессии HER2 в анамнезе (ИГХ 2+ / ISH+, ИГХ 3+), предшествующая анти-HER2 терапия, перенесенные или предполагаемые интерстициальные болезни легких (ИБЛ)/пневмониты, а также активные симптомные метастазы в центральной нервной системе.

Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) для пациентов с HR+ вариантом заболевания, вторичной конечной точкой – ВБП для всех пациентов и ОВ [12].

Медиана возраста пациентов в исследовании DB-04 составила 56 лет (99 % – женщины). Метастазы в печень имели >70 % пациентов, метастазы в легкие – около 33 %, неактивные метастазы в головной мозг – около 5 % пациентов. Статус гормональных рецепторов был положительным в 90 % случаев, отрицательным – в 10 %.

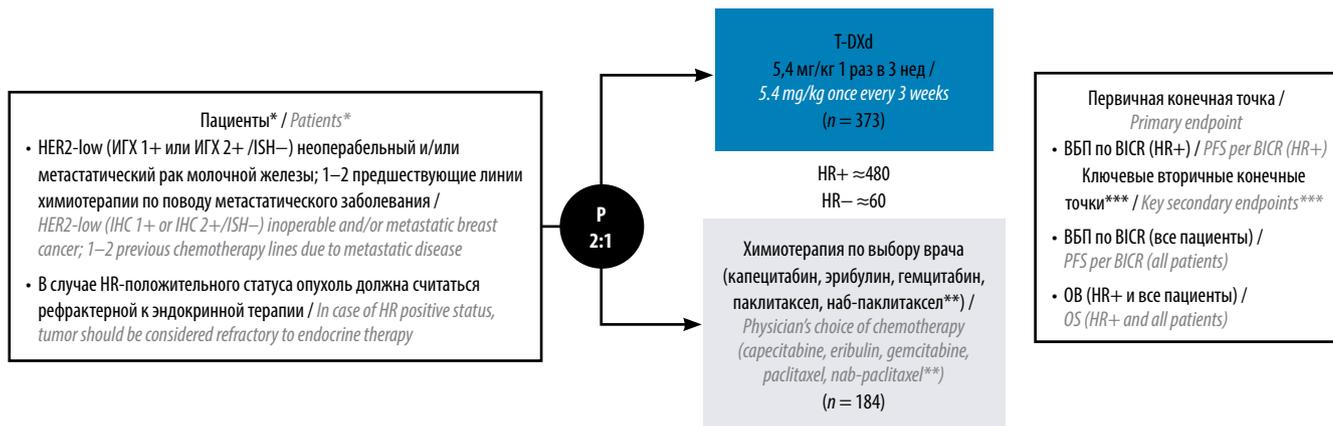


Рис. 4. Дизайн исследования DESTINY-Breast04 [12]. *При HR-положительном метастатическом раке молочной железы (требовалось предшествующее проведение эндокринной терапии). **Лечение по выбору врача проводилось согласно соответствующей инструкции по применению. ***Прочие вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа (по BICR и по оценке исследователя), продолжительность ответа (по BICR) и выживаемость без прогрессирования (по оценке исследователя) в когорте пациентов с HR-положительным статусом и у всех пациентов (HR+ и HR–), а также оценку безопасности у всех получивших лечение пациентов; оценка эффективности в когорте пациентов с HR-отрицательным статусом являлась поисковой конечной точкой. ИГХ – иммуногистохимия; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; HR – гормональные рецепторы; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 4. DESTINY-Breast04 study design [12]. *In HR-positive metastatic breast cancer (previous endocrine therapy was required). **Physician's choice of treatment was performed in accordance with the corresponding instructions for use. ***Other secondary endpoint included objective response rate (per BICR and investigator's evaluation), duration of response (per BICR) and progression-free survival (per investigator's evaluation) in the HR-positive patient cohort and in all patients (HR+ and HR–), as well as safety evaluation in all treated patients; effectiveness evaluation in HR-negative patient cohort was an exploratory endpoint. IHC – immunohistochemistry; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; HR – hormone receptors; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

Предшествующая терапия по поводу метастатического РМЖ включала проведение 3 и более линий лечения (2/3 пациентов), у пациентов с HR+ вариантом заболевания — 1 и более линий эндокринотерапии (в 70 % случаев с ингибиторами CDK4/6) [12].

Ключевые результаты исследования DESTINY-Breast04

При медиане срока наблюдения 18,4 мес отмечено значимое преимущество терапии T-DXd над ХТ по выбору врача, выразившееся в снижении риска прогрессирования на 49 % и 2-кратном увеличении медианы ВБП (10,1 мес против 5,4 мес, $p < 0,001$) для пациентов с HR+ HER2-low вариантом заболевания [12] (рис. 5).

При анализе ВБП в общей группе (вторичная конечная точка) преимущества T-DXd перед ХТ по выбору врача были также весьма существенны и значимы: снижение риска прогрессирования на 50 % и значимое увеличение медианы ВБП — 9,9 мес против 5,1 мес, $p < 0,001$ [12] (рис. 6).

Следует особо отметить, что преимущество в терапии T-DXd имели все подгруппы пациентов вне зависимости от возраста (<65 или ≥65 лет), функционального статуса (ECOG 0 или 1), наличия метастазов в печени и даже предшествующей терапии CDK4/6-ингибиторами [12].

Несмотря на небольшой период наблюдения за больными (18,4 мес), при анализе вторичной конечной точки для пациентов с HR+ статусом опухоли также отмечено значимое преимущество T-DXd над ХТ по выбору врача, выразившееся в снижении риска смерти на 36 % и существенном увеличении медианы ОВ — 23,9 мес против 17,5 мес, $p = 0,003$ [12] (рис. 7).

Аналогичные впечатляющие результаты подтверждены для всех пациентов в исследовании (HR+ и HR– статус): снижение риска смерти достигло 36 %, увеличение медианы ВБП составило 23,4 мес против 16,8 мес ($p = 0,001$) в пользу терапии T-DXd [12] (рис. 8).

Доля пациентов с HR– HER2-low статусом опухоли в исследовании DB-04 была небольшой (около 10 %), однако авторы и для данной когорты провели отдельный анализ результатов лечения и продемонстрировали значимое преимущество в терапии T-DXd, выразившееся в снижении риска рецидива на 54 % и риска смерти на 52 %, а также существенном увеличении медианы ВБП (8,5 мес против 2,9 мес) и ОВ (18,2 мес против 8,3 мес), различия были высоко значимы [12] (рис. 9).

Непосредственная эффективность лечения T-DXd была весьма высока: частота объективного ответа составила 52 % для всех больных (52,6 % — для пациентов с HR+ и 50 % — для пациентов с HR– статусом

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 331)	ЛВВ (n = 163) / PCT (n = 163)
Медиана ВБП (95 % доверительный интервал), мес / Median PFS (95 % confidence interval), months	10,1 (9,5–11,5)	5,4 (4,4–7,1)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,51 (0,40–0,64)	
Значение p / p value	<0,001	

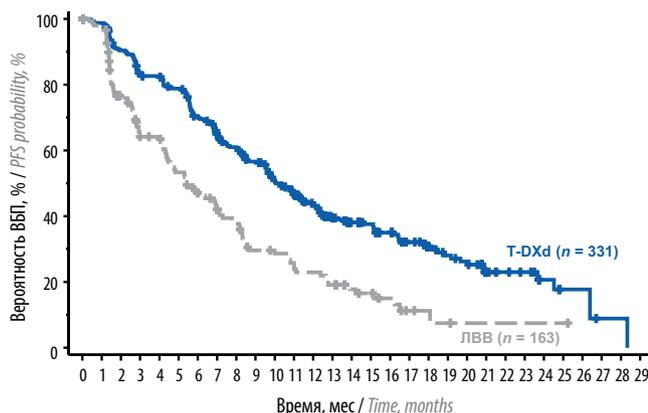


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) для пациентов с HR+ HER2-low вариантом заболевания [12]. ЛВВ — лечение по выбору врача; T-DXd — трастузумаб дерукстекан

Fig. 5. Progression-free survival (PFS) for patients with HR+ HER2-low disease variant [12]. PCT — physician's choice of therapy; T-DXd — trastuzumab deruxtecan

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 373)	ЛВВ (n = 184) / PCT (n = 184)
Медиана ВБП (95 % доверительный интервал), мес / Median PFS (95 % confidence interval), months	9,9 (9,0–11,3)	5,1 (4,2–6,8)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,50 (0,40–0,63)	
Значение p / p value	<0,001	

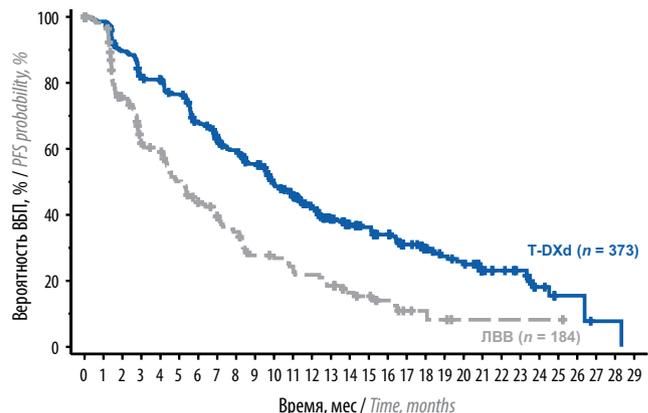


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) для всех пациентов в исследовании (HR+ и HR– статус опухоли) [12]. ЛВВ — лечение по выбору врача; T-DXd — трастузумаб дерукстекан

Fig. 6. Progression-free survival (PFS) for all patients in the trial (HR+ and HR– tumor statuses) [12]. PCT — physician's choice of therapy; T-DXd — trastuzumab deruxtecan

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 331)	ЛВВ (n = 163) / PCT (n = 163)
Медиана ОВ (95 % доверительный интервал), мес / Median OS (95 % confidence interval), months	23,9 (20,8–24,8)	17,5 (15,2–22,4)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,64 (0,48–0,86)	
Значение p / p value	0,003	

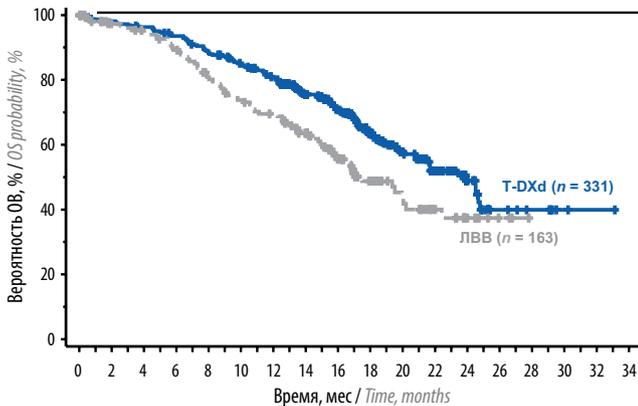


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) для пациентов с HR+ статусом опухоли [12]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 7. Overall survival (OS) for patients with HR+ tumor status [12]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxetecan

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 373)	ЛВВ (n = 184) / PCT (n = 184)
Медиана ОВ (95 % доверительный интервал), мес / Median OS (95 % confidence interval), months	23,4 (20,0–24,8)	16,8 (14,5–20,0)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,64 (0,49–0,84)	
Значение p / p value	0,001	

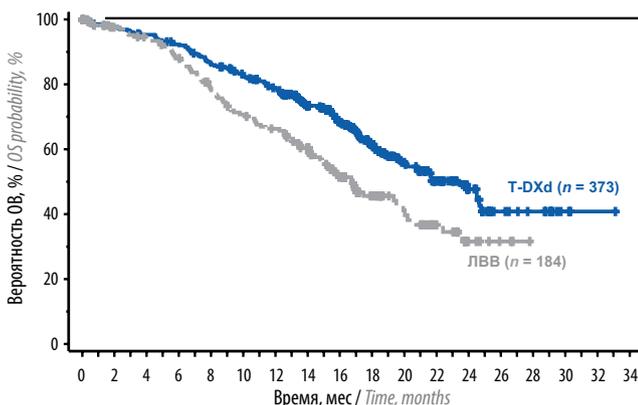
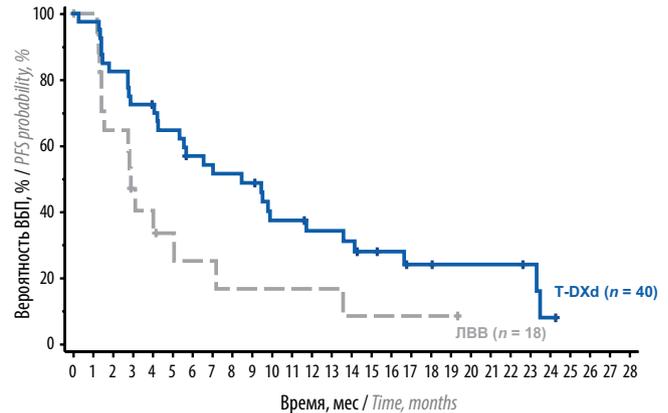


Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) для всех пациентов в исследовании (с HR+ и HR– статусом опухоли) [12]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 8. Overall survival (OS) for all patients in the trial (HR+ and HR– tumor statuses) [12]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxetecan

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 40)	ЛВВ (n = 18) / PCT (n = 18)
Медиана ВВП (95 % доверительный интервал), мес / Median PFS (95 % confidence interval), months	8,5 (4,3–11,7)	2,9 (1,4–5,1)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,46 (0,24–0,89)	



б

Показатель / Parameter	T-DXd (n = 40)	ЛВВ (n = 18) / PCT (n = 18)
Медиана ОВ (95 % доверительный интервал), мес / Median OS (95 % confidence interval), months	18,2 (13,6–НПО)	8,3 (5,6–20,6)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) / Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,48 (0,24–0,95)	

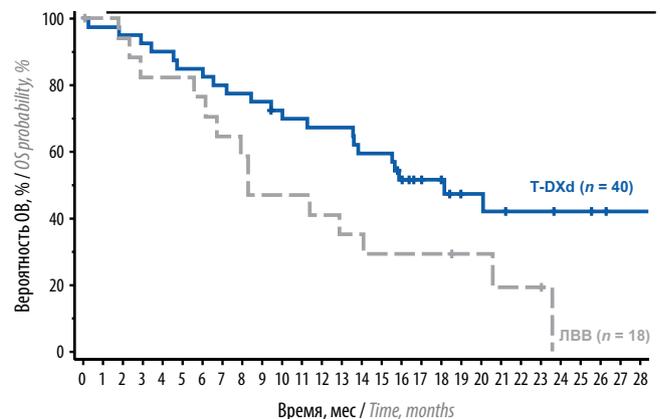


Рис. 9. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВВП) (а) и общей выживаемости (ОВ) (б) для больных с HR– HER2-low статусом опухоли [12]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 9. Analysis of progression-free survival (PFS) (a) and overall survival (OS) (b) for patients with HR– HER2-low tumor status [12]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxetecan

опухоли); клиническая эффективность достигла 70,2 % в общей группе (71,2 % – при HR+ и 62,5 % – при HR– статусе опухоли). Важно отметить, что ответ на лечение T-DXd не зависел и от числа рецепторов HER2 (HER2 (1+) или (2+)), что подтверждает клиническую

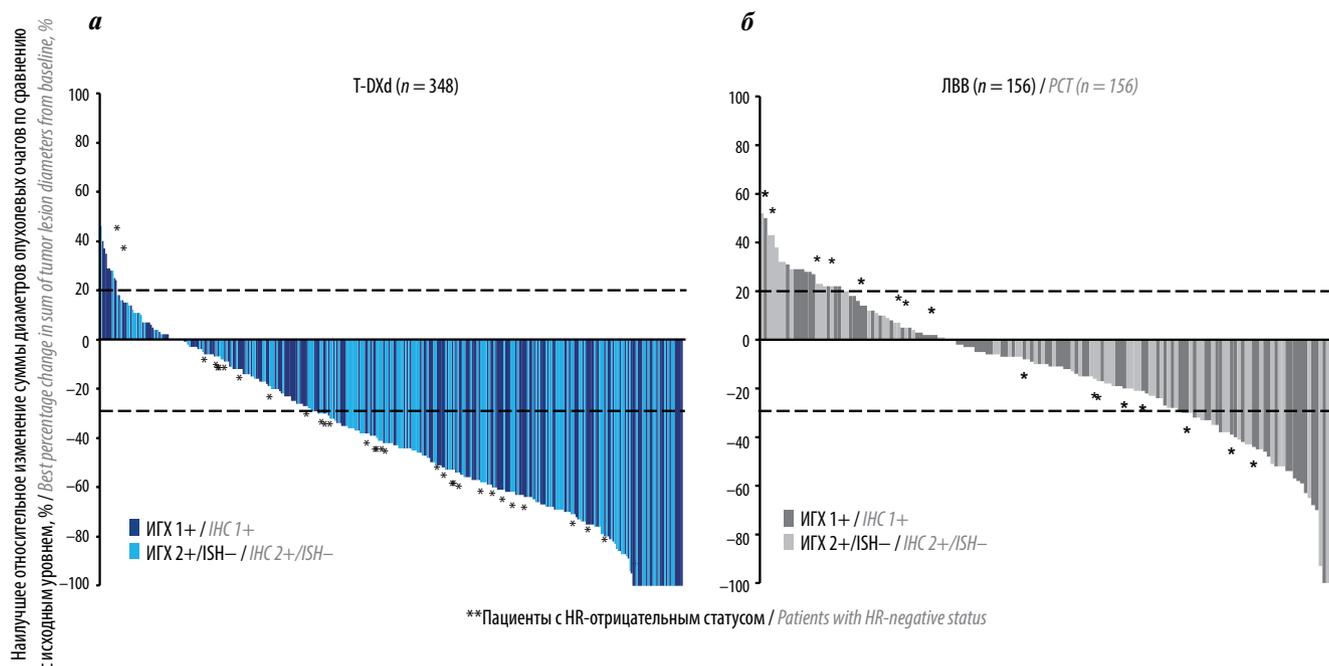


Рис. 10. Частота ответа на терапию трастузумабом дерукстеканом (а) и химиотерапию по выбору врача (б) в зависимости от числа рецепторов HER2 в опухоли [12]. ИГХ – иммуногистохимия; ЛВВ – лечение по выбору врача; Т-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 10. Response rate for trastuzumab deruxtecan therapy (a) and physician's choice of chemotherapy (б) depending on the number of HER2 receptors in the tumor [12]. IHC – immunohistochemistry; PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

реализацию «эффекта свидетеля» даже при небольшом числе рецепторов эпидермального фактора роста в опухоли [12] (рис. 10).

Безопасность терапии в исследовании DESTINY-Breast04

Медиана продолжительности лечения Т-DXd составила 8,2 (0,2–33,3) мес, ХТ по выбору врача – 3,5 (0,3–17,6) мес; наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ), которые привели к прекращению терапии, в группе пациентов, получавших Т-DXd, были ИБЛ/пневмонит (8,2 %), в группе ХТ по выбору врача – периферическая сенсорная нейропатия (2,3 %) [12].

Общая частота НЯ \geq III степени составила 52,6 % при Т-DXd против 67,4 % при ХТ; серьезных НЯ – 27,8 % против 25 %; НЯ, приведших к прекращению терапии, – 16,2 % против 8,1 %; НЯ, приведших к приостановке лечения, – 38,5 % против 41,9 %; НЯ, вызвавших редукцию дозы, – 22,6 % против 38,4 % соответственно. Частота НЯ с летальным исходом была низка в обеих группах (3,8 % – при Т-DXd, 2,9 % – при ХТ по выбору врача) [12].

Профиль безопасности лечения в исследуемых группах был различным: в группе Т-DXd отмечена большая частота развития гастроинтестинальной токсичности всех степеней (тошнота – 73 %, рвота – 34 %, диарея – 22,4 %, запор – 21,3 %); при этом частота развития НЯ \geq III степени была низкой (<5 %). В то

время как в группе ХТ чаще отмечалось развитие нейтропении (51,2 %), в том числе и тяжелой (\geq III степени) – 40,7 %, что было нехарактерно для терапии Т-DXd (нейтропения всех степеней – 33,2 %; нейтропения \geq III степени – 13,7 %). Частота развития анемии и тромбоцитопении в группе Т-DXd составила 33,2 и 23,7 % (все степени) и 8,1 и 5,1 % (\geq III степени) соответственно. В группе ХТ частота развития анемии и тромбоцитопении составила 22,7 и 9,3 % (все степени) и 4,7 и 0,6 % (\geq III степени) соответственно. Астения и повышение уровня трансаминаз были в основном слабых степеней в обеих группах; алопеция отмечена у 1/3 пациентов в группах Т-DXd и ХТ по выбору врача. Дисфункция левого желудочка (снижение фракции) развивалась крайне редко как при терапии Т-DXd (все степени – 4,3 %, III степень – 0,3 %), так и в группе ХТ по выбору врача (0,5 % случаев) [12]. В целом профиль НЯ соответствовал таковому в ранее проведенных исследованиях с Т-DXd (DESTINY-Breast01/DESTINY-Breast03) [13, 14].

Частота развития ИБЛ/пневмонита как НЯ специального интереса тщательно анализируется во всех контролируемых исследованиях с Т-DXd [12–14]. В исследовании DB-04 ИБЛ/пневмонит всех степеней развились у 12,1 % пациентов в группе Т-DXd (у 10 % – легкой степени, у 1,3 % – III степени, и у 3 (0,8 %) больных закончились летальным исходом), что подтверждает необходимость особого мониторинга состояния легких в процессе лечения препаратом. В группе ХТ

пневмонит легкой степени был отмечен у 1 (0,6 %) пациента [12].

На конференции ESMO BC в 2023 г. впервые был представлен дополнительный анализ наиболее частых НЯ, зарегистрированных при лечении у больных в исследовании DB-04, с учетом времени до первого эпизода НЯ и продолжительности первого НЯ в группах Т-DXd и ХТ по выбору врача [15]. Следует обратить внимание на то, что наиболее быстро развивающимися НЯ при старте терапии Т-DXd были тошнота (медиана времени до первого эпизода – 3 дня), рвота (9,5 дня), нейтропения (23,5 дня), тромбоцитопения (29 дней) и анемия (43 дня). Самым поздним НЯ при терапии Т-DXd стали ИБЛ/пневмонит: медиана времени до их развития составила 129 дней. При этом медиана продолжительности данных НЯ при терапии Т-DXd была иной: медиана продолжительности рвоты – 3 дня, тошноты – 10 дней, тромбоцитопении и нейтропении – 8 и 22 дня, анемии – 34 дня. Медиана продолжительности развившихся ИБЛ/пневмонита составила 47 дней при терапии Т-DXd [15] (рис. 11).

Авторы впервые показали возможность реиндукции терапии Т-DXd при таком серьезном НЯ, как ИБЛ/пневмонит, на примере лечения 6 пациенток с I степенью токсичности [15]. На рис. 12 представлен опыт лечения 6 женщин, у которых на фоне терапии Т-DXd отмечено появление ИБЛ I степени, в связи с чем терапия препаратом была остановлена; после полного разрешения симптомов введение Т-DXd продолжено. У 1 из 6 пациенток отмечен второй рецидив ИБЛ II степени, в связи с чем терапия Т-DXd была отменена. Остальные больные продолжили лечение Т-DXd без повторных проявлений ИБЛ, в 2 случаях в дальнейшем отмечено прогрессирование, а 2 женщины продолжили терапию Т-DXd (сроки терапии – 600 и 1000 дней от старта лечения) [15].

Таким образом, профиль безопасности Т-DXd в исследовании DB-04 соответствует ранее представленным данным [12–15]. Понимание особенностей развития НЯ и возможностей их коррекции позволит в дальнейшем проводить правильный менеджмент и мониторинг токсичности, что сделает лечение

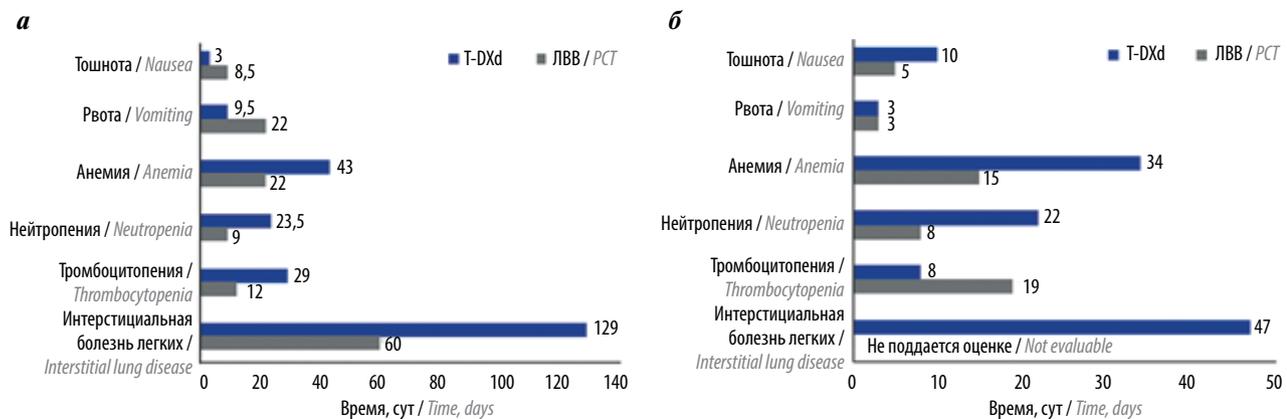


Рис. 11. Медиана времени до развития (а) и медиана продолжительности (б) наиболее частых нежелательных явлений (частота $\geq 10\%$) при терапии трастузумабом дерукстеканом (Т-DXd) и лечении по выбору врача (ЛВВ) в исследовании DB-04 [15]

Fig. 11. Median time to development (a) and median duration (b) of the most frequent adverse events (frequency $\geq 10\%$) for trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and physician's choice of therapy (PCT) in the DB-04 trial [15]

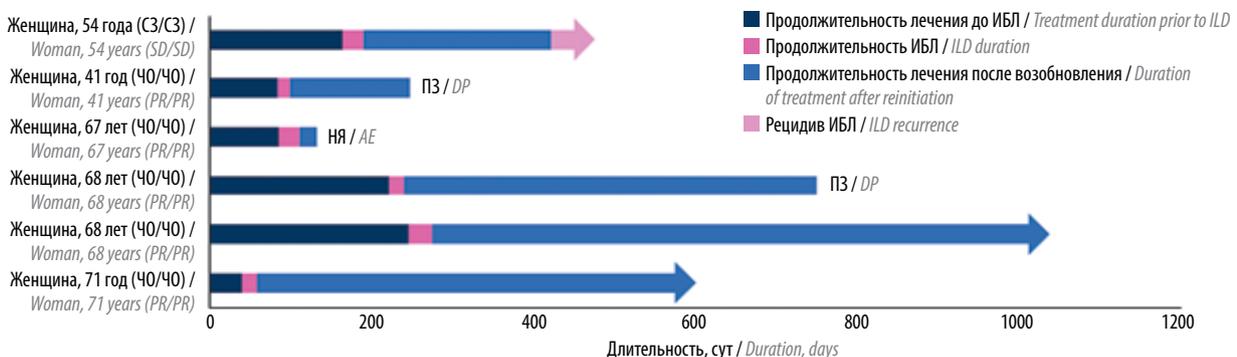


Рис. 12. Реиндукция терапии трастузумабом дерукстеканом у пациенток с развившейся интерстициальной болезнью легких (ИБЛ) I степени [15]. НЯ – нежелательные явления; ПЗ – прогрессирование заболевания; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания

Fig. 12. Re-induction of trastuzumab deruxtecan therapy in patients with grade I interstitial lung disease (ILD) [15]. AE – adverse event; DP – disease progression; PR – partial regression; SD – stable disease

препаратом максимально эффективным и безопасным. Опыт реиндукции терапии T-DXd при развитии ИБЛ является уникальным и требует изучения на большей когорте пациентов.

Анализ эффективности трастузумаба дерукстекана у больных с HR+ HER2-low метастатическим раком молочной железы в зависимости от наличия маркеров эндокринорезистентности

На конференциях ESMO Breast Cancer и ASCO в 2023 г. было представлено несколько интереснейших дополнительных анализов исследования DB-04, в котором оценивалась эффективность T-DXd и ХТ по выбору врача у больных в зависимости от молекулярно-генетического подтипа опухоли и наличия маркеров эндокринорезистентности (мутации *ESR1* и *PIK3CA*, а также низкая экспрессия рецепторов эстрогенов) [16, 17].

Авторы исследования с использованием PAM50 выполнили молекулярно-генетическое тестирование образцов опухолей, полученных от пациентов, включенных в исследование DB-04, и выделили внутренние подтипы карцином (люминальный А/люминальный В/HER2-enriched). Анализ ВБП подтвердил абсолютное преимущество T-DXd при всех подтипах: медиана ВБП при люминальном А подтипе составила 13 мес (при T-DXd) против 7,8 мес (при ХТ по выбору врача), отношение рисков (ОР) 0,57; при люминальном В подтипе – 8,7 мес против 4,8 мес, ОР 0,60. Особо впечатляющие результаты были получены для пациентов с HER2-enriched подтипом: медиана ВБП достигла 11 мес при T-DXd против 2,7 мес при ХТ, ОР 0,15 [16] (рис. 13).

Следующим шагом было исследование мутации *ESR1* в опухоли и оценка ее влияния на эффектив-

ность терапии. Мутация гена *ESR1* была выявлена у 51,3 % больных в группе T-DXd и у 54 % больных в группе ХТ; эффективность T-DXd была высока и не зависела от наличия такого важного маркера эндокринорезистентности. Так, у больных без мутации гена *ESR1* медиана ВБП составила 10 мес (при T-DXd) против 5,3 мес (при ХТ), ОР 0,43; аналогичное преимущество было отмечено у пациентов с наличием мутации *ESR1* – 9,8 мес против 6,9 мес, ОР 0,67 [16] (рис. 14).

Авторы исследования не обошли вниманием и оценку предикторной роли мутации *PIK3CA* у больных в исследовании DB-04. Соматическая мутация *PIK3CA* была выявлена у 36,1 % пациентов в группе T-DXd и у 42 % пациентов в группе ХТ. T-DXd значительно превосходил ХТ вне зависимости от статуса *PIK3CA*. Так, медиана ВБП у больных с мутацией *PIK3CA* составила 9,7 мес против 6,2 мес в группах T-DXd и ХТ соответственно, у больных без мутации *PIK3CA* – 10,0 мес против 4,8 мес. Таким образом, терапия T-DXd снижала риск рецидива на 50 % по сравнению с ХТ по выбору врача вне зависимости от наличия мутации *PIK3CA* [16] (рис. 15).

Еще один дополнительный анализ эффективности лечения, представленный на конференции ESMO BC в 2023 г., касался небольшой подгруппы больных с низкой экспрессией рецепторов эстрогенов (1–10 %; ER-low подгруппа), которые получили терапию T-DXd ($n = 35$) или ХТ по выбору врача ($n = 17$). Следует отметить, что в данной подгруппе больных уровень объективного ответа был в 3 раза выше при терапии T-DXd: 50 % против 16,7 % при ХТ по выбору врача. Преимущество терапии T-DXd перед ХТ было весьма значительно у пациентов с ER-low статусом: медиана ВБП достигла 8,4 мес против 2,6 мес, ОР 0,24 (рис. 16), а медиана ОВ – 20 мес против 10,2 мес, ОР 0,35 [17] (рис. 17).

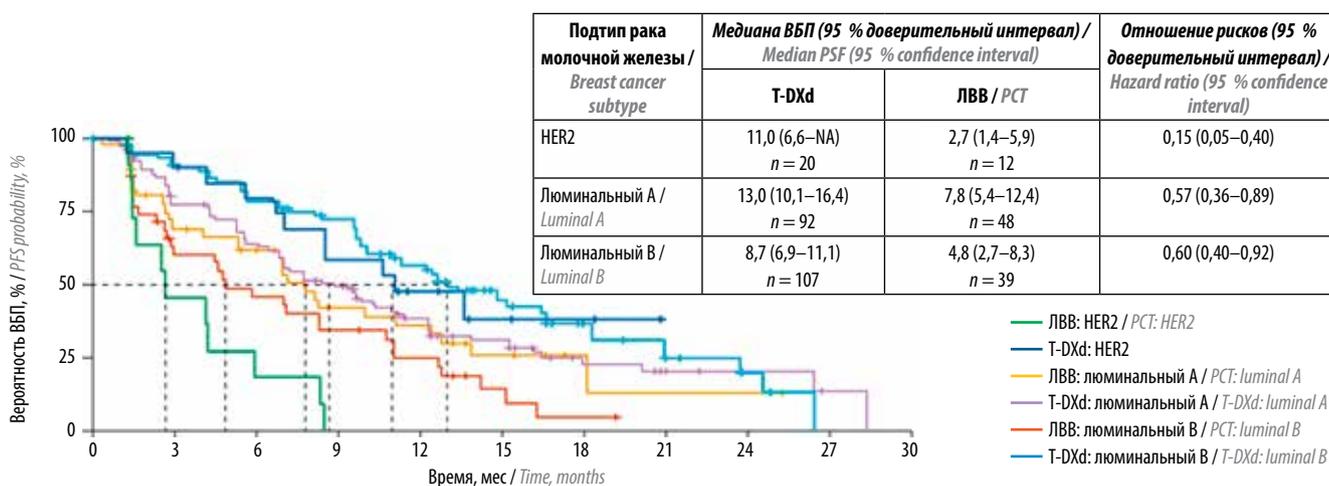


Рис. 13. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) в зависимости от молекулярно-генетического подтипа рака молочной железы [16]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 13. Analysis of progression-free survival (PFS) depending on molecular and genetic subtype of breast cancer [16]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

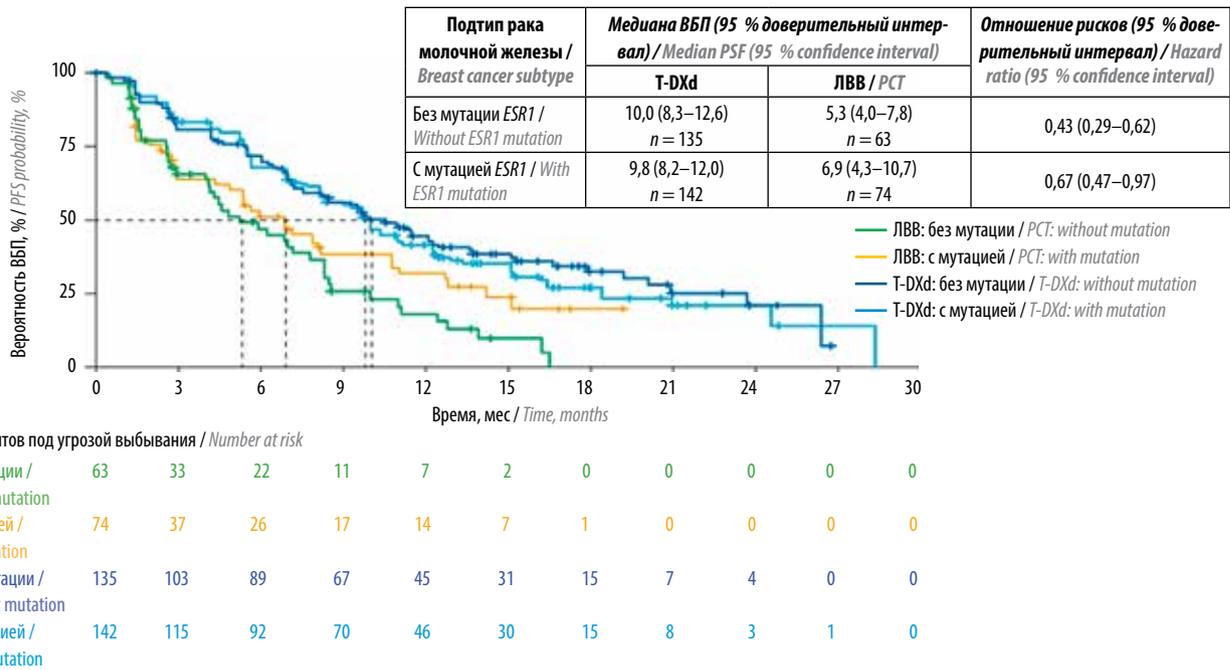


Рис. 14. Эффективность трастузумаба дерукстекана у больных в зависимости от мутации ESR1 [16]. ЛБВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 14. Effectiveness of trastuzumab deruxetecan in patients depending on ESR1 mutation [16]. PCT – physician’s choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxetecan

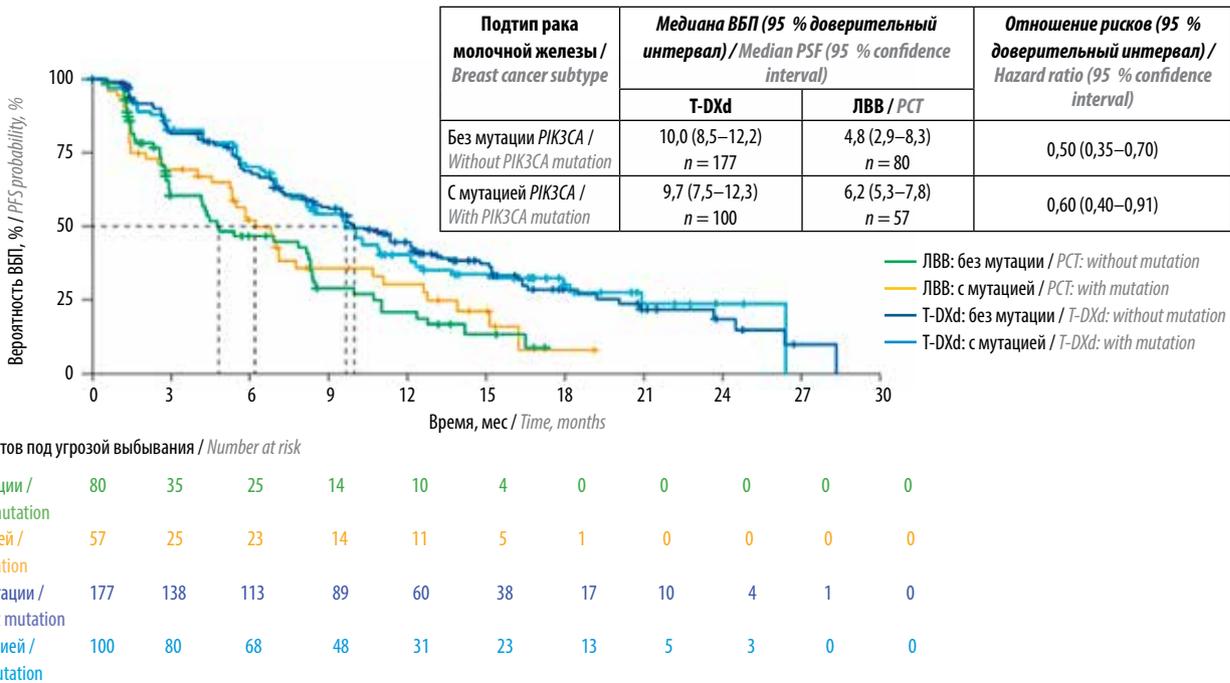


Рис. 15. Эффективность трастузумаба дерукстекана у больных в зависимости от мутации PIK3CA [16]. ЛБВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан; ВБП – выживаемость без прогрессирования

Fig. 15. Effectiveness of trastuzumab deruxetecan in patients depending on PIK3CA mutation [16]. PCT – physician’s choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxetecan; PFS – progression-free survival

Таким образом, результаты исследования DESTINY-Breast04 подтверждают высокую эффективность применения T-DXd у пациентов с HER2-low (ИГХ 1–2+;

ISH–) метастатическим РМЖ. T-DXd оказался первым таргетным анти-HER2 препаратом, продемонстрировавшим значимое увеличение ВБП и ОВ

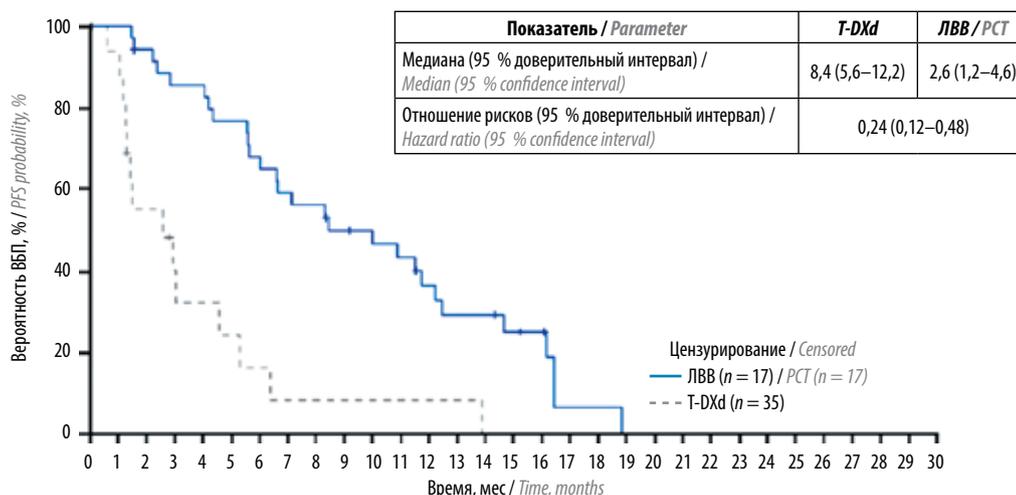


Рис. 16. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с ER-low HER2-low статусом опухоли в исследовании DB-04 [17]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 16. Progression-free survival (PFS) in patients with ER-low HER2-low tumor status in the DB-04 trial [17]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

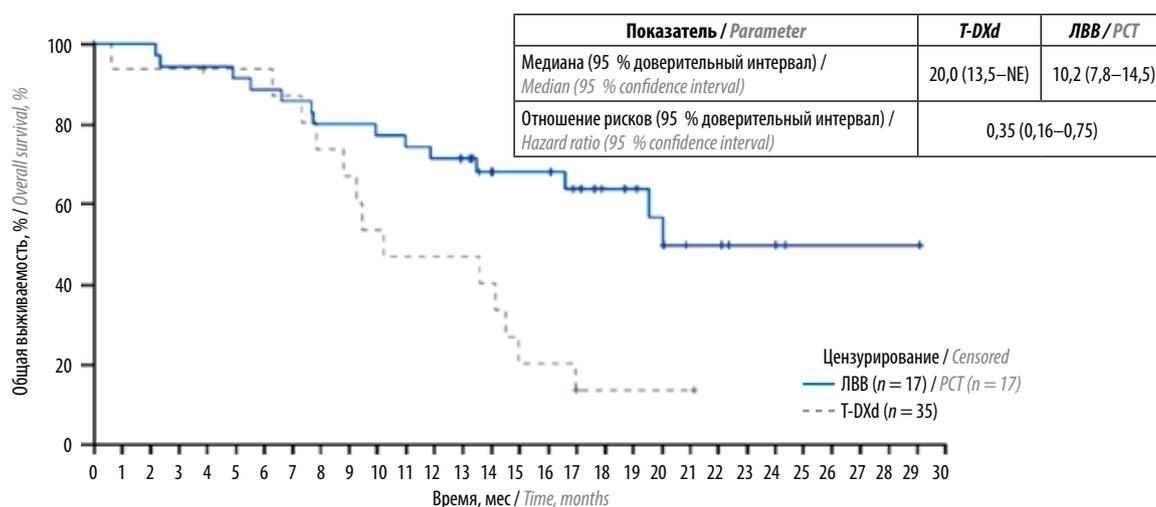


Рис. 17. Общая выживаемость у пациентов с ER-low HER2-low статусом опухоли в исследовании DB-04 [17]. ЛВВ – лечение по выбору врача; T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Fig. 17. Overall survival in patients with ER-low HER2-low tumor status in the DB-04 trial [17]. PCT – physician's choice of therapy; T-DXd – trastuzumab deruxtecan

по сравнению с ХТ по выбору врача во всех подгруппах пациентов с различным статусом HER2 по данным ИГХ-исследования и предшествующим применением ингибиторов CDK4/6 [12]. Дополнительный анализ эффективности терапии у больных с наличием маркеров эндокринорезистентности подтвердил безопасное преимущество Т-DXd перед ХТ у пациентов с предшествующей эндокринотерапией, что делает Т-DXd препаратом выбора в данной сложной клинической ситуации [16, 17]. Данные по безопасности соответствуют установленному профилю безопасности препарата, и общее соотношение пользы и риска является благоприятным [12, 15].

Трастузумаб дерукстекан в современном алгоритме лечения больных с HER2-low метастатическим раком молочной железы

Вдохновляющие результаты исследования DESTINY-Breast04 послужили основанием для изменения в 2023 г. рекомендаций международных онкологических сообществ по лечению распространенного РМЖ: поскольку 90 % больных в исследовании DB-04 имели положительную экспрессию гормональных рецепторов, в алгоритм лечения HR+ HER2-отрицательного метастатического РМЖ была включена необходимость выделения подгруппы пациентов с HER2-low статусом для возможности таргетной терапии

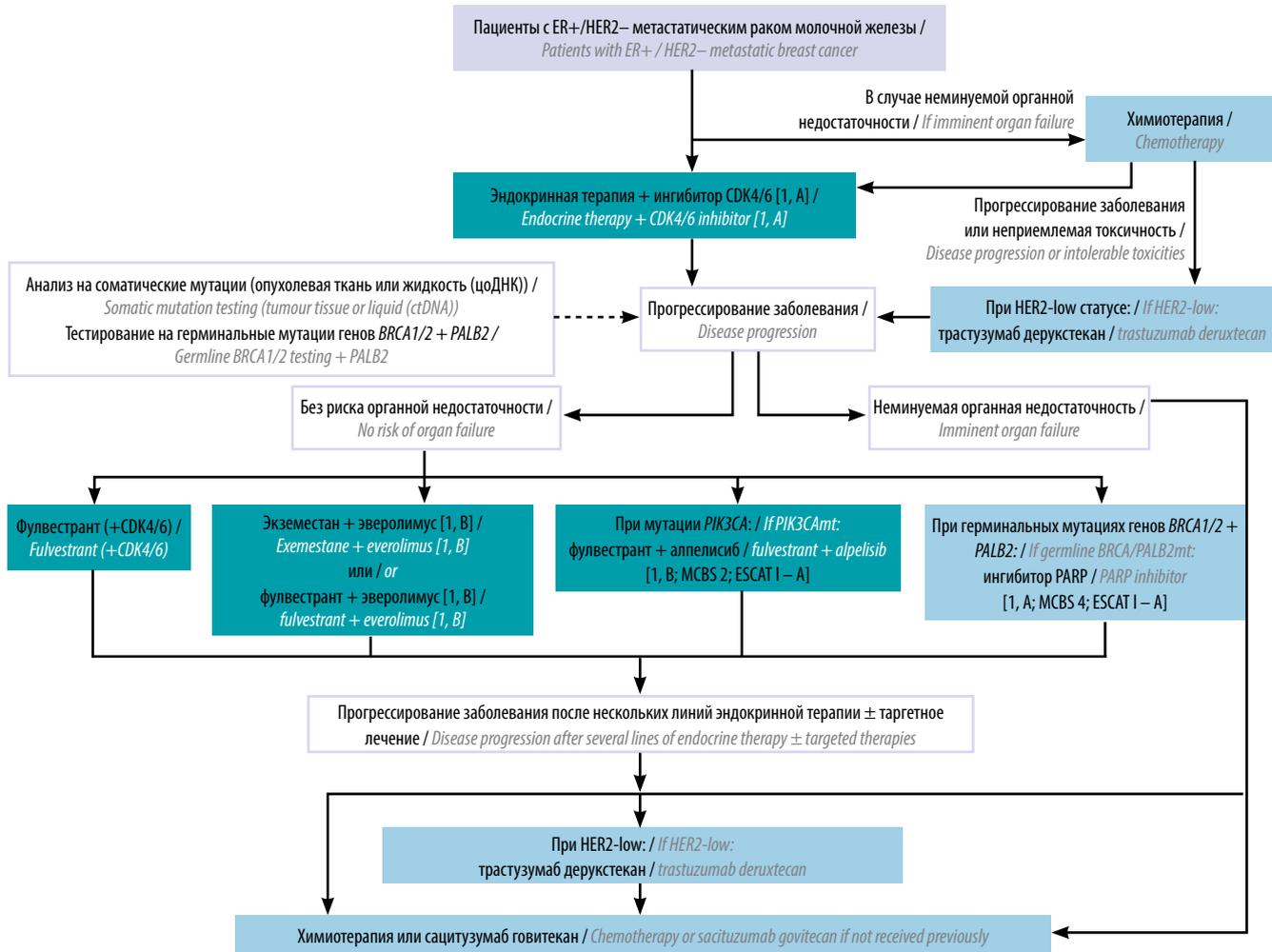


Рис. 18. Алгоритм ESMO 2023 для лечения пациентов с ER+ HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы [18]

Fig. 18. ESMO 2023 treatment algorithm for patients with ER+ HER2-negative metastatic breast cancer [18]

T-DXd [2, 18]. Эксперты NCCN и ESMO поддерживают назначение T-DXd при гормонорефрактерном раке после исчерпанности последовательных линий эндокринотерапии с включением ингибиторов CDK4/6 с таргетной терапией или без нее (PARPi – при мутации BRCA; алпелисиб с фулвестрантом – при мутации PIK3CA). Кроме того, высокий уровень объективного ответа у больных с HR+ раком (в том числе и при ER-low статусе) делает T-DXd препаратом выбора для второй (после ХТ) линии лечения пациентов с симптомным течением заболевания и висцеральным кризом (рис. 18).

Резюмируя все вышесказанное, хочется отметить, что T-DXd оказался первым эффективным таргетным препаратом для лечения больных не только с «класси-

ческим» HER2+ статусом опухоли, но и с HER2-low экспрессией (ИГХ 1–2+; ISH–). Уникальность строения препарата и его многогранная противоопухолевая активность обеспечили значимые преимущества T-DXd в отдаленной выживаемости у предлеченных химио- и эндокринотерапией больных, причем вне зависимости от наличия у них маркеров эндокрино-резистентности. Высокий уровень объективного ответа позволит использовать T-DXd как препарат выбора у пациентов с симптомным течением заболевания. Всесторонний анализ НЯ дает возможность для разработки оптимального плана менеджмента и мониторинга безопасности в процессе лечения, что делает терапию T-DXd не только эффективной, но и комфортной как для пациента, так и для врача.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). С. 155–197. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2, 2022 (vol. 12). Pp. 155–197. (In Russ.)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 4.2023.
3. Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475–95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
4. Wolff A.C., Hale Hammond M.E., Allison K.H. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36:2105–22. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8738
5. Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F. et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41523-020-00208-2
6. Tarantino P., Hamilton E., Tolane S.M. et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1951–62. DOI: 10.1200/JCO.19.02488
7. Modi S., Park H., Murthy R.K. et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HHER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1887–96. DOI: 10.1200/JCO.19.02318
8. Lin M., Luo T., Zhang H. et al. HER2-low status discordance between primary and recurrent/metastatic breast cancer in a large-scale cohort. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 16):abstr. 1021. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1021
9. Bar Y., Dedeoglu A.S., Fell G.G. et al. Dynamic HER2-low status among patients with triple negative breast cancer (TNBC): The impact of repeat biopsies. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 16): abstr. 1005. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1005
10. Nakada T., Sugihara K., Jikoh T. et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam–] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2019;67:173–85. DOI: 10.1248/cpb.c18-00744
11. Ogitani Y., Aida T., Hagihara K. et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM. *Clin Cancer Res* 2016;22:5097–108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
12. Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
13. Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study. *Future Oncol* 2021;17(26):3415–23. DOI: 10.2217/fon-2021-0427
14. Cortés J., Kim S., Chung W. et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5): S1283–S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741
15. Rugo H.S. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): A detailed safety analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial. ESMO BC 2023. Oral presentation #1850.
16. Modi S., Niikura N., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low, hormone receptor-positive (HR+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Exploratory biomarker analysis of DESTINY-Breast04. ASCO 2023. Poster #1020.
17. Cameron D.A. DESTINY-Breast04 subgroup analyses of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with human epidermal growth factor 2 (HER2)-low, estrogen-receptor (ER) expression immunohistochemistry (IHC) 0–10 % metastatic breast cancer (mBC). ESMO BC 2023. Oral presentation #192MO.
18. Im S.-A., Gennari A., Park Y.H. et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *ESMO Open* 2023;8(3):101541. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101541

ORCID автора / ORCID of author

И.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.

Статья поступила: 08.09.2023. Принята к публикации: 29.09.2023.

Article submitted: 08.09.2023. Accepted for publication: 29.09.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84>

Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы)

Г.З. Кулиева¹, Л.С. Мкртчян¹, Л.И. Крикунова¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн²⁻⁴

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

⁴Московский 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

Контакты: Гюнель Закир кызы Кулиева gunelka2010@yandex.ru

Проведен обзор доступной отечественной и зарубежной литературы. Ее анализ показал, что в настоящее время, несмотря на совершенствование скрининговых программ во всем мире, отмечается стабильный рост показателей заболеваемости раком шейки матки и смертности от него у женщин репродуктивного возраста, с высокой долей больных с запущенными формами, составляющей 32 %. Частота летальных исходов в течение года с момента верификации заболевания в 2020 г. составила 12,6 %.

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают 2-е ранговое место, составляя 13,6 % после болезней сердечно-сосудистой системы (43,9 %). Среди онкопатологии заболевания женской репродуктивной системы составляют 18,2 %. При этом рак шейки матки в общей структуре онкологической заболеваемости занимает 4-е ранговое место, а среди органов репродуктивной системы – 2-е место (13,3 %), уступая раку молочной железы (47,8 %). Данные показатели отражают малую эффективность медицинских и социальных программ, реализация которых направлена на снижение заболеваемости раком шейки матки, а также на повышение выживаемости и качества жизни пациенток с данной патологией.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, смертность, заболеваемость, вирус папилломы человека, Всемирная организация здравоохранения

Для цитирования: Кулиева Г.З., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. и др. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2023; 19(3):77–84. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84

Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review)

G.Z. Kulieva¹, L.S. Mkrтчyan¹, L.I. Krikunova¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin²⁻⁴

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249036, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249036, Russia;

⁴P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 32-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Gunel Zakir kyzy Kulieva gunelka2010@yandex.ru

A review of domestic and foreign literature was carried out. Statistical analysis of the available literature showed that at present, despite the improvement of screening programs around the world, there is a steady increase in the incidence and mortality of cervical cancer in women of reproductive age with a high percentage of patients with advanced forms, whose proportion is 32 %. The percentage of deaths during the year since the verification of the disease in 2020 was 12.6 %.

In the structure of mortality in the Russian population, malignant diseases occupy the second ranking place, accounting for 13.6 % after diseases of the cardiovascular system – 43.9 %. Diseases of the female reproductive system account for 18.2 %. At the same time, cervical cancer in the overall structure of oncological morbidity occupies the 4th ranking place, and among the organs of the reproductive system – the 2nd place – 13.3 %, yielding to breast cancer (47.8 %). These figures reflect the lack of implemented programs aimed at reducing the incidence of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, screening, mortality, incidence, human papillomavirus, World Health Organization

For citation: Kulieva G.Z., Mkrtchyan L.S., Krikunova L.I. et al. Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):77–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84

Рак шейки матки (РШМ), согласно данным Международного агентства по изучению рака, занимает 2-е ранговое место среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, уступая по частоте лишь раку молочной железы (РМЖ), что обуславливает актуальность проблемы данного заболевания как в медицинском, так и в социальном аспекте [1–4].

В 2020 г. в мире было зарегистрировано 604 127 новых случаев РШМ и 341 831 смерть от этого заболевания. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2020 г. составил 13,3 случая на 100 тыс. женщин, а стандартизированный показатель смертности – 7,2 на 100 тыс. женщин [5–9].

Более половины всех случаев впервые выявленного РШМ в 2020 г. пришлось на развивающиеся страны Азии, Африки. В 23 странах мира РШМ является наиболее часто выявляемым онкологическим заболеванием и в 36 странах – основной причиной смерти. На рис. 1 приведена географическая вариабельность заболеваемости РШМ и смертности от него в различных странах [5–11].

При РШМ существует четкий социально-экономический градиент, при этом отмечено снижение показателей по мере увеличения так называемого индекса человеческого развития. Более высокая заболеваемость (18,8 на 100 тыс.) и смертность при РШМ (12,4 на 100 тыс.) зафиксирована в странах с более низким индексом человеческого развития по сравнению со странами с высоким уровнем этого индекса (стандартизированный показатель составляет 11,3 на 100 тыс. для заболеваемости и 5,2 на 100 тыс. для смертности) [8]. Это неравенство существует даже в странах с высоким уровнем дохода, таких как США, где уровень смертности от РШМ в 2 раза выше среди женщин, проживающих в районах с высоким уровнем бедности, по сравнению с женщинами, проживающими в районах с относительно низкой частотой бедности [12–14].

В 2020 г. выявлено стабильное снижение заболеваемости РШМ в большинстве стран мира с высоким уровнем дохода и развитыми службами популяционного скрининга и лечения, таких как Швеция, Австралия и Великобритания. Напротив, заболеваемость выросла в некоторых странах Восточной Африки и Восточной

Европы, в частности в Колумбии, Индии и Уганде (см. рис. 1) [5, 12–14].

Высокие показатели заболеваемости в странах третьего мира обусловлены социально-экономическими факторами и отсутствием скрининговых программ,

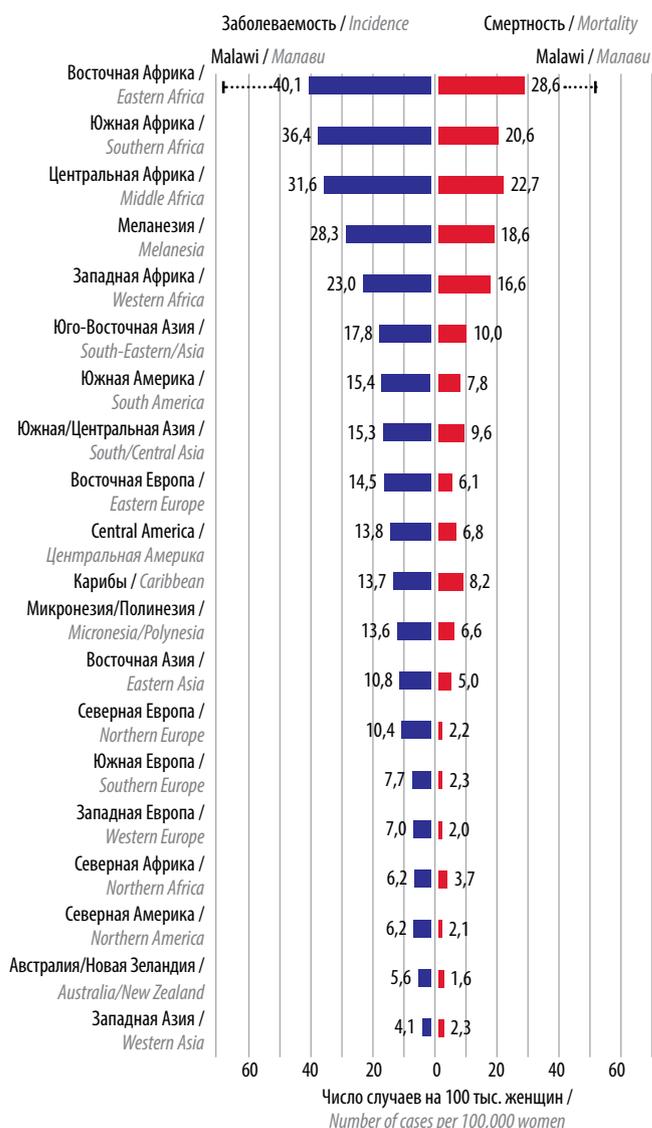


Рис. 1. Данные мировой статистики по заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в 2020 г.

Fig. 1. Global statistics on the incidence and mortality of cervical cancer in 2020

направленных на раннее выявление, профилактику и лечение предраковых заболеваний [13–19].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Российская Федерация входит в число 7 стран с наибольшим числом распространенных злокачественных новообразований – РШМ, удельный вес которого составляет 5,8 % в структуре общей онкологической заболеваемости. За период с 2015 по 2020 г. в РФ выявлено 44 214 новых случаев РШМ, из них 12 252 – в 2020 г., и зарегистрировано 7550 летальных случаев [5, 6, 11, 19–23]. В 2020 г. РШМ занял 5-е ранговое место среди злокачественных заболеваний у женщин, составляя 5,2 % и занимая 3-е место среди злокачественных новообразований репродуктивной системы, уступая лишь РМЖ (21,7 %) и раку тела матки (8 %) [22–24].

Из приведенных показателей следует, что РШМ в России занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности.

Статистические показатели заболеваемости РШМ и смертности от него женского населения России в 2011–2020 гг., представленные в работе А.Д. Каприна и соавт. в 2021 г. [23], позволили структурировать имеющиеся данные в диаграмму, отражающую абсолютное число впервые установленных диагнозов РШМ и абсолютное число умерших от РШМ (рис. 2). Согласно представленным данным, наблюдается неуклонный рост впервые выявленных случаев заболевания за последнее десятилетие: в 2011 г. было зарегистрировано 14 834 новых случая РШМ, в 2019 г. – 17 503. Вместе

с тем отмечено некоторое снижение этого показателя в 2020 г. – 15 500 случаев.

В динамике «грубый» показатель годовой заболеваемости за период с 2010 по 2020 г. повысился с 19,3 до 19,75 на 100 тыс. населения. За этот период суммарный прирост составил 13,63 % со среднегодовым темпом 1,27 %. Стандартизированный показатель заболеваемости за период с 2010 по 2019 г. повысился с 13,71 до 15,38 на 100 тыс. населения, однако в 2020 г. отмечено снижение показателя до 13,67 на 100 тыс. населения [23].

Абсолютное число умерших от РШМ сохраняет свою стабильность в 2010–2020 гг., превышая 6100–6200 случаев в год. Интересно, что этот показатель полностью совпадает по данным 2010 и 2020 гг. – 6193 случая в год [23].

Интересные данные (рис. 3) получены при структурировании соотношения кумулятивного риска развития злокачественного новообразования и риска смерти от РШМ за 2011–2020 гг. [23]. Как показывает анализ, риск смерти от РШМ оставался практически неизменным в 2011–2017 гг. (0,54–0,56), в 2020 г. составил 0,51; однако риск развития РШМ значительно увеличился с 2011 по 2018 г. с 1,35 до 1,56 со снижением данного показателя в 2020 г. до 1,35.

Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ за последнее десятилетие практически не изменился и составил в России в 2020 г. 52,5 года. Однако обращает на себя внимание тенденция к повышению уровня заболеваемости РШМ у женщин молодого возраста: здесь максимальный удельный

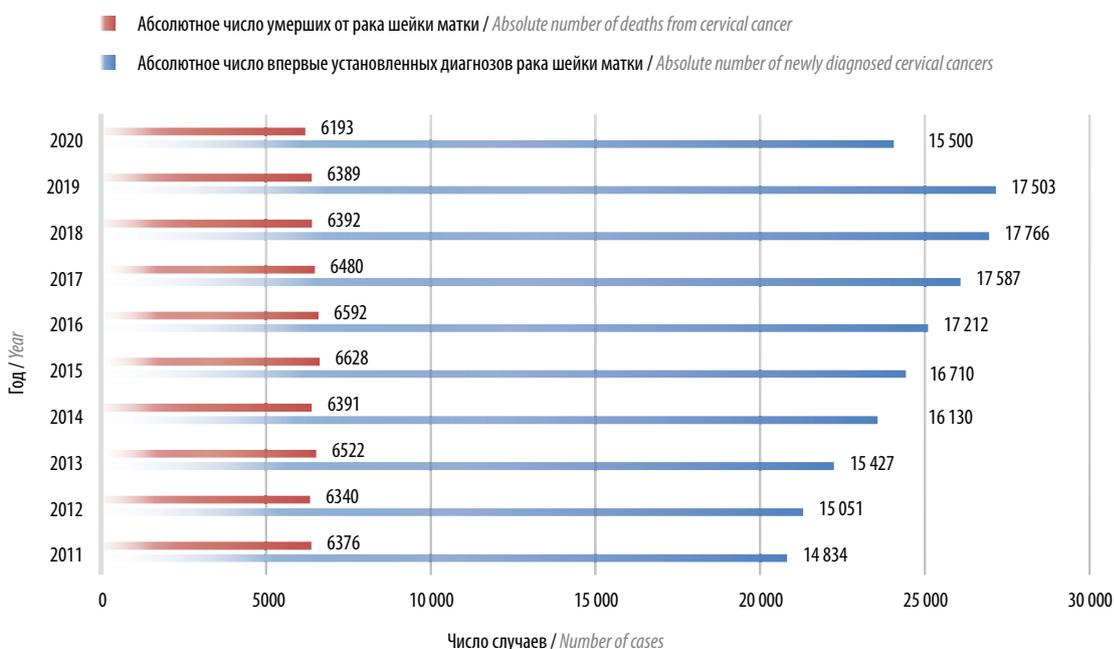


Рис. 2. Диаграмма заболеваемости раком шейки матки и смертности от него женского населения России в 2011–2020 гг. [22, 23]

Fig. 2. Diagram of the incidence and mortality of cervical cancer in the female population of Russia in 2011–2020 [22, 23]

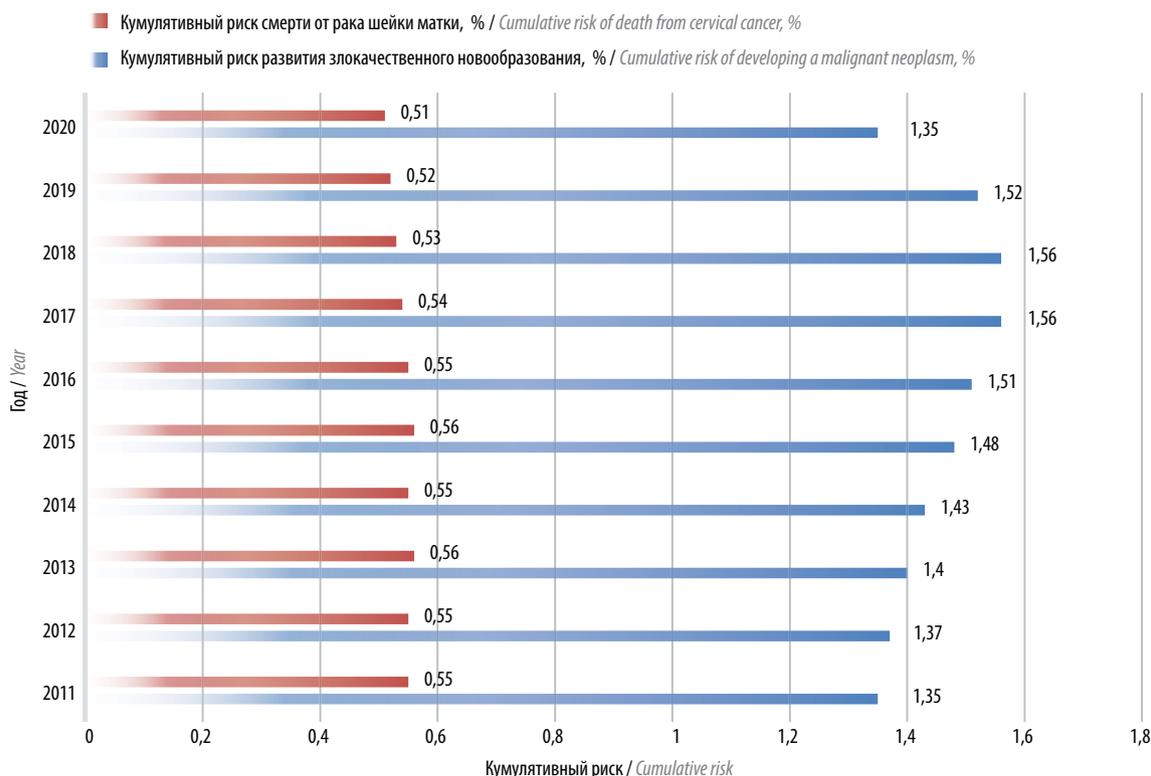


Рис. 3. Соотношение кумулятивного риска развития злокачественного новообразования и риска смерти от рака шейки матки за 2011–2020 гг., % [23]

Fig. 3. The ratio of the cumulative risk of developing a malignant neoplasm and the cumulative risk of death from cervical cancer for 2011–2020, % [23]

вес зарегистрирован в возрасте до 35 лет – 46,88 %. В возрастной категории 35–44 лет РШМ выявлен у 35,25 %, в перименопаузальном периоде (45–54 года) и постменопаузальном (после 55 лет) – у 18,49 и 18,59 % соответственно (рис. 4) [23, 24].

Несмотря на то, что РШМ относится к новообразованиям визуальной локализации, отмечается большое количество выявленных случаев с запущенными формами: в 2020 г. выявлено 33,6 % больных с III–IV стадией, что и обуславливает высокий показатель однолетней летальности – 12,6 % [24–34].

Отмечается стабильность средних возрастных показателей смертности от РШМ у женщин среднего возраста: в 2010 г. – 58,1 года, в 2020 г. – 58,3 года. У женщин в возрасте 40–49 лет среди причин смерти РШМ занимает 2-е место (15,7 %) после РМЖ (22,6 %), в возрастной когорте 50–59 лет – 3-е место (7,5 %) после РМЖ (20,3 %) и рака яичников (8,4 %). Однако в возрастной группе 30–39 лет РШМ является основной причиной смерти (21,3 %), опережая РМЖ (19,6 %) и опухоли лимфатической и кроветворной тканей (9,9 %). В целом наибольший удельный вес смертности от РШМ выявлен у женщин репродуктивного возраста – до 35 лет и 35–44 лет: 44,23 и 39,26 % соответственно [23, 24].

Анализ статистических данных отражает тот факт, что в настоящее время РШМ имеет тенденцию

к омоложению, затрагивая наиболее социально значимый контингент населения [24, 30–35]. Учитывая рост населения, а также увеличение продолжительности жизни, статистически прогнозируется, что абсолютное число случаев заболевания и смерти будет расти во всем мире в ближайшие десятилетия (ВОЗ, 2020 г.). Данный прогноз отображен на рис. 5. Согласно этому прогнозу, при отсутствии активных профилактических действий к 2040 г. показатели заболеваемости и смертности увеличатся на 32,1 и 40,6 % соответственно (рис. 6, 7) [5, 6, 9, 36–38].

В связи с этим в ряде стран проводятся скрининговые исследования, направленные на своевременное выявление РШМ, поскольку данное заболевание полностью соответствует требованиям популяционного скрининга [36–41] согласно критериям ВОЗ:

- длительный период предрака с возможностью ранней диагностики;
- существуют общепринятые стратегии лечения;
- имеются эффективные методы лечения;
- достаточно чувствительные и специфичные тесты;
- затраты на скрининг экономически оправданы.

Различный социально-экономический статус стран мирового сообщества обуславливает существующие расхождения в установленных ВОЗ скрининговых программах диагностики и лечения рака, что создает огромные проблемы для снижения заболеваемости

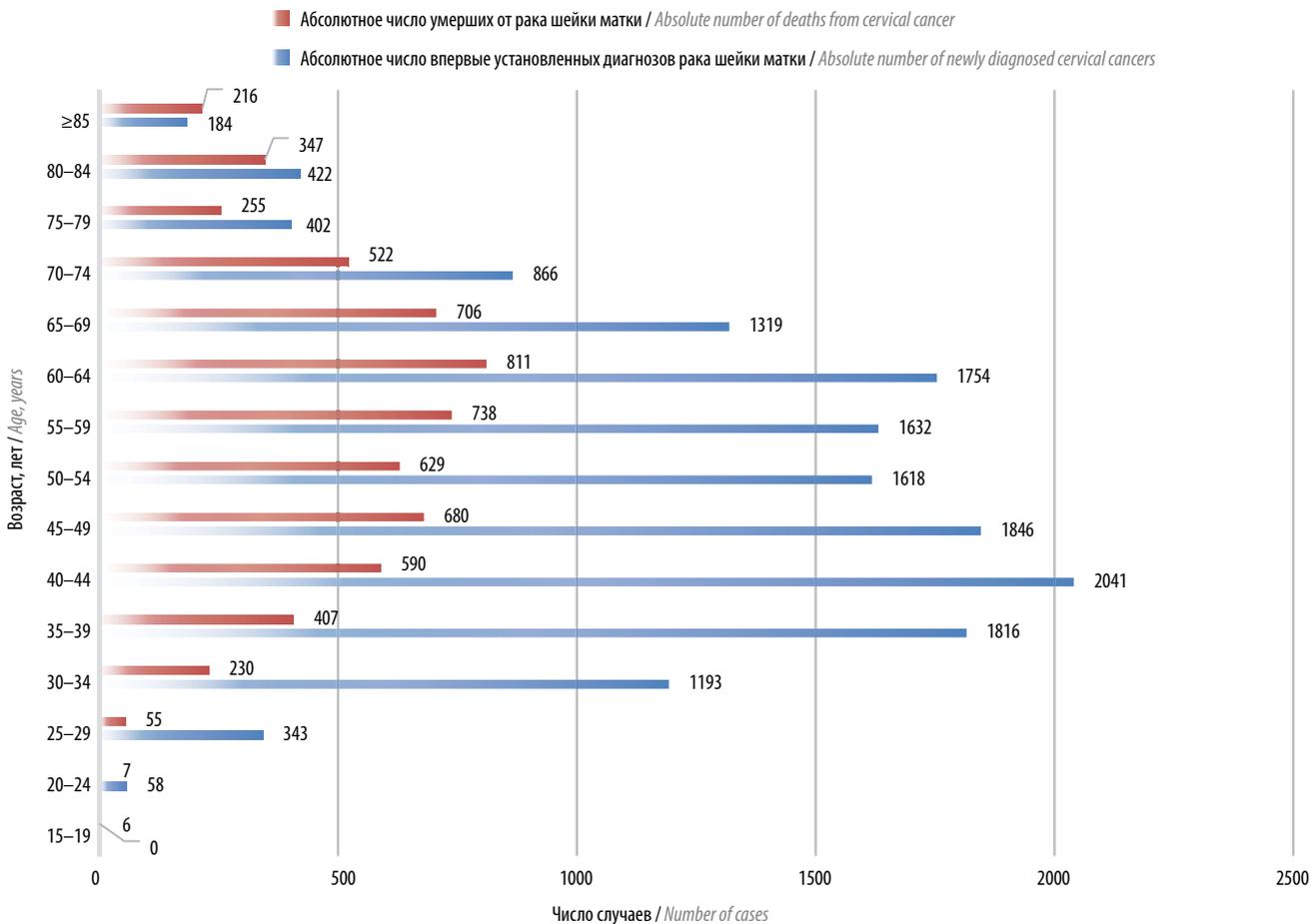


Рис. 4. Соотношение заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в возрастных группах женского населения России в 2020 г. [23]
Fig. 4. Correlation between the incidence and mortality of cervical cancer in the age groups of the female population in Russia in 2020 [23]

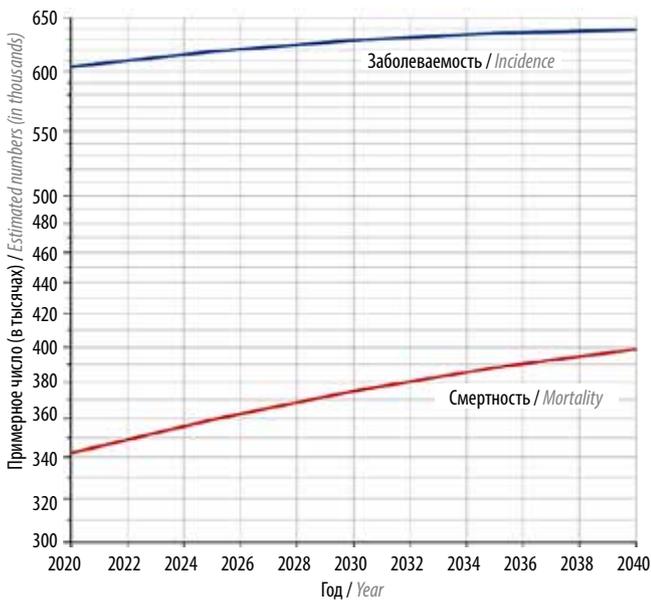


Рис. 5. Прогнозирование заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в 2020–2040 гг. по данным Всемирной организации здравоохранения [9]

Fig. 5. Prediction of the incidence and mortality of cervical cancer in 2020–2040 according to the World Health Organization [9]

и повышения эффективности лечебных подходов при РШМ.

Считается надежно установленной тесная корреляционная связь между инфицированием вирусом папилломы человека и риском развития РШМ. Однако в настоящее время только 20–30 % стран внедрили вакцинацию против вируса папилломы человека, поэтому благотворное влияние вакцинации на уровень заболеваемости РШМ и смертности от него, которое уже очевидно в некоторых странах с высоким уровнем дохода, маловероятно в ближайшие несколько десятилетий для большинства стран [39–47].

Кроме того, предполагается, что пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на показатели заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в 2020 г., однако этот вопрос на данный момент не отражен в мировой статистике [48–50]. Снижение показателя заболеваемости РШМ в 2020 г. по сравнению с 2019 г. в значительной мере может быть обусловлено неблагоприятным влиянием пандемии COVID-19. В этот период онкологические службы России и всего мира работали в сложных условиях, были ограничены возможности использования скрининговых программ

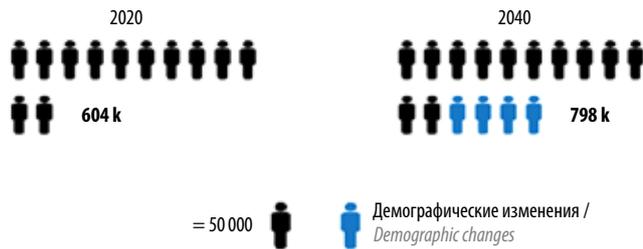


Рис. 6. Прогнозирование заболеваемости раком шейки матки в 2020–2040 гг. по данным Всемирной организации здравоохранения [9]

Fig. 6. Prediction of the cervical cancer incidence in 2020–2040 according to the World Health Organization [9]

по выявлению онкопатологии, приостановлено проведение мероприятий по диспансеризации определенных групп взрослого населения. Это, вероятно, и обусловило тенденцию к некоторому снижению зарегистрированных показателей, отражающих заболеваемость злокачественными новообразованиями [23, 24, 48, 49]. Справедливость такого предположения будет установлена в ближайшие годы на фоне снижения «ковидной» нагрузки на медицинские службы.

Таким образом, обобщение приведенной выше информации позволяет прийти к заключению, что повышение эффективности профилактики и лечения РШМ

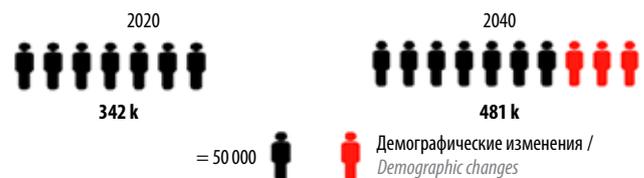


Рис. 7. Прогнозирование смертности от рака шейки матки в 2020–2040 гг. по данным Всемирной организации здравоохранения [9]

Fig. 7. Prediction of the cervical cancer mortality in 2020–2040 according to the World Health Organization [9]

остается актуальной проблемой во всем мире, несмотря на существенные географические и социально-экономические расхождения заболеваемости и четкий градиент роста негативных показателей в странах с более низким уровнем экономического развития.

Наряду с повышением доступности и эффективности лечебных пособий организованные программы скрининга в сочетании с расширенным охватом вакцинацией против вируса папилломы человека будут иметь ключевое значение для снижения заболеваемости РШМ и смертности от него в ближайшие десятилетия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang S., Xu H., Zhang L., Qiao Y. Cervical cancer: epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res* 2020;32(6):720–28. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
- Choi S., Ismail A., Pappas-Gogos G., Boussios S. HPV and cervical cancer: a review of epidemiology and screening uptake in the UK. *Pathogens* 2023;12:298. DOI: 10.3390/pathogens12020298
- Nygård M., Nygård S. The future of cervical cancer prevention: from “one-size-fits-all” to personalized screening. *J Pers Med* 2023;13:161. DOI: 10.3390/jpm13020161
- Gopu P., Antony F., Cyriac S. et al. Updates on systemic therapy for cervical cancer. *Ind J Med Res* 2021;154(2):293–302. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_4454_20
- 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
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):191–203. DOI: 10.1016/s2214-109X(19)30482-6
- Fowler J.R., Maani E.V., Dunton C.J., Jack B.W. *Cervical Cancer*. 2022. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/>.
- Singh D., Vignat J., Lorenzoni V. et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health* 2023;11(2):197–206. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0
- Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics, 2019*. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
- Shrestha A.D., Neupane D., Vedsted P., Kallestrup P. Cervical cancer prevalence, incidence and mortality in low and middle income countries: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(2):319–24. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.319
- Lemp J.M., De Neve J.W., Bussmann H. et al. Lifetime prevalence of cervical cancer screening in 55 low- and middle-income countries. *JAMA* 2020;324(15):1532–42. DOI: 10.1001/jama.2020.16244
- Singh G.K., Azuine R.E., Siahpush M. Global inequalities in cervical cancer incidence and mortality are linked to deprivation, low socioeconomic status, and human development. *Int J Mch Aids* 2012;1(1):17–30. DOI: 10.21106/ijma.12
- Broberg G., Wang J., Östberg A.L. et al. Socio-economic and demographic determinants affecting participation in the Swedish cervical screening program: a population-based case-control study. *PLoS One* 2018;13(1):e0190171. DOI: 10.1371/journal.pone.0190171
- Endale H., Mulugeta T., Habte T. The socioeconomic impact of cervical cancer on patients in Ethiopia: evidence from Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Cancer Manag Res* 2022;14:1615–25. DOI: 10.2147/CMAR.S352389
- Akinyemiju T., Ogunsin K., Sakhuja S. Life-course socioeconomic status and breast and cervical cancer screening: analysis of the WHO’s Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE). *BMJ Open* 2016;6:012753. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012753
- Xu T., Yang X., He X. The study on cervical cancer burden in 127 countries and its socioeconomic influence factors.

- J Epidemiol Glob Health 2023;13:154–61.
DOI: 10.1007/s44197-022-00081-1
19. Hull R., Mbele M., Makhafola T. et al. Cervical cancer in low and middle-income countries (review). *Oncol Lett* 2020;20:2058–74.
 20. Bhatla N., Berek J.S., Cuello-Fredes M. et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(1):129–35. DOI: 10.1002/ijgo.12749
 21. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S. et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(1):64–84. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0001
 22. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2020. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2020. 250 p. (In Russ.)
 23. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. M.: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)
 24. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2021, Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
 25. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки. *Практическая онкология* 2002;3(3):194–9. Krikunova L.I. Radiation therapy for cervical cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2002;3(3):194–9. (In Russ.)
 26. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. С. 164–72. Bohman Ya.V. Guide to oncogynecology. Leningrad: Meditsina, 1989. Pp. 164–172. (In Russ.)
 27. Полякова В.А. Онкогинекология. Руководство для врачей. М.: Медицинская книга, 2001. 152 с. Polyakova V.A. Oncogynecology. Guide for doctors. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2001. 152 p. (In Russ.)
 28. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Лукьянова Л.В., Чернов С.Н. Исторические аспекты цитологического скрининга рака шейки матки. *Волгоградский научно-медицинский журнал* 2012;36(4):6–11. Leonov M.G., Shelyakina T.V., Lukiyanova L.V., Chernov S.N. Historical aspects of cytological screening for cervical cancer. *Volgogradskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Volgograd Medical Scientific Journal* 2012;36(4):6–11. (In Russ.)
 29. Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др. Эффективность лечения местнораспространенного рака шейки матки в зависимости от факторов прогноза. *Вопросы онкологии* 2019;65(4):584–9. Mkrtychyan L.S., Kaprin A.D., Ivanov S.A. et al. Efficiency of treatment of locally advanced cervical cancer depending on prognostic factors. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2019;65(4):584–9. (In Russ.)
 30. Мкртчян Л.С. Химиолучевое лечение местнораспространенного рака шейки матки и факторы прогноза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2019. 328 с. Mkrtychyan L.S. Chemoradiation treatment of locally advanced cervical cancer and prognostic factors. Thesis ... doctor of medical sciences. Obninsk, 2019. 328 p. (In Russ.)
 31. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO* 2018;8(3s2):178–89. Доступно по: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-12.pdf>. Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guidelines for the drug treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: practice guidelines RUSSCO* 2018;8(3s2):178–89. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-12.pdf>. (In Russ.)
 32. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO* 2020;10(3s2):221–41. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-13.pdf>. Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of cancer of the cervix. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: practice guidelines RUSSCO* 2020;10(3s2):221–41. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-13.pdf>. (In Russ.)
 33. Рак шейки матки. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. М.: Минздрав России, 2019. 66 с. Cervical Cancer. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2019. 66 p. (In Russ.)
 34. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. *Терапевтическая радиология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с. Kaprin A.D., Mardynskiy Yu.S. Therapeutic radiology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p. (In Russ.)
 35. Хохлова С.В., Денгина Н.В., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO* 2017;7(3s2):158–67. Доступно по: https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_11.pdf. Khokhlova S.V., Dengina N.V., Kolomiets L.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of cancer of the cervix. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: practice guidelines RUSSCO* 2017;7(3s2):158–67. Available at: https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_11.pdf. (In Russ.)
 36. World Health Organization (WHO). WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer. Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: <https://www.who.int/news/item/18-05-2018-who-dg-calls-for-all-countries-to-take-action-to-help-end-the-suffering-caused-by-cervical-cancer>.
 37. World Health Organization (WHO). Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Geneva: World Health Organization, 2020.
 38. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization, 2021.
 39. Brisson M., Kim J.J., Canfell K. et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020;395(10224):575–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4

40. Canfell K., Kim J.J., Brisson M. et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020;395(10224):591–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30157-4.
41. Bruni L., Saura-Lázaro A., Montoliu A. et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med* 2021;144(106399):1–11. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106399
42. Briolat J., Dalstein V., Saunier M. et al. HPV prevalence, viral load and physical state of HPV-16 in cervical smears of patients with different grades of CIN. *Int J Cancer* 2007;121(10):2198–204. DOI: 10.1002/ijc.22959
43. Шипулина О.Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 24 с.
Shipulina O.Yu. Epidemiological features and measures for the prevention of oncogynecological pathology of papillomavirus etiology. Thesis ... candidate of medical sciences. Moscow, 2013. 24 p. (In Russ.)
44. Протасова А.Э. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска? Эффективная фармакотерапия 2019;15(32):42–6. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46
45. Protasova A.E. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Is human papillomavirus the only risk factor? *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2019;15(32):42–6. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46
46. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12–9. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
47. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*, 2021. 314 p.
48. Ashamalla H., Ashamalla M., McFarlane S.I. COVID-19 pandemic and the new state of oncology practice: an editorial. *Am J Med Case Rep* 2020;8(9):311, 312. DOI: 10.12691/ajmcr-8-9-13
49. Maringe C., Spicer J., Morris M. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020;21(8):1023–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0
50. Chino J., Annunziata C.M., Beriwal S. et al. The ASTRO clinical practice guidelines in cervical cancer: optimizing radiation therapy for improved outcomes. *Gynecol Oncol* 2020;159(3):607–10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.015

Вклад авторов

Г.З. Кулиева: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для статьи, анализ полученных данных, написание статьи;
Л.С. Мкртчян: разработка дизайна исследования;
Л.И. Крикунова: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

G.Z. Kulieva: review of publications on the topic of the article, obtaining data for the article, analysis of the data obtained, writing the article;
L.S. Mkrtyan: development of research design;
L.I. Krikunova: review of publications on the topic of the article, scientific editing of the manuscript;
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.З. Кулиева / G.Z. Kulieva: <https://orcid.org/0000-0001-7585-7998>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 30.05.2023. **Принята к публикации:** 07.08.2023.

Article submitted: 30.05.2023. **Accepted for publication:** 07.08.2023.

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-85-91>

Сочетание беременности и рака молочной железы

А.Л. Чернышова¹, А.А. Черняков¹, Е.Ю. Гарбуков¹, Н.А. Тарабановская¹, Ю.М. Трущук¹, О.С. Диль¹,
С.Э. Красильников², А.В. Шумейкина²

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место по заболеваемости и 1-е ранговое место по показателю смертности среди онкопатологии у женщин. В статье представлено современное состояние проблемы сочетания рака и беременности, освещены вопросы влияния беременности на течение и исход онкопатологии молочной железы, а также современные гипотезы развития РМЖ на фоне беременности. Показано, что текущие исследования достаточно противоречивы и во многом недостаточно точны в методологии и материалах. В работе представлен клинический пример течения РМЖ, ассоциированного с беременностью. Случай интересен сразу с 2 позиций: с одной стороны, у пациентки опухолевый процесс ассоциирован с беременностью, с другой – имеется очень редкий вариант сочетания HER2/neu- и BRCA1-положительного статуса.

На основании данных литературы и собственных наблюдений сделан вывод о том, что лечение пациенток с РМЖ на фоне беременности является сложной задачей и часто сопровождается опухолевым прогрессированием, несмотря на проводимое по стандартным режимам лечение. Безусловно, данная группа пациенток нуждается в разработке новых методологических подходов к противоопухолевому лечению, основанных на глубоком анализе молекулярно-генетических особенностей опухоли, гормонального фона в целом и его влияния на опухолевый процесс при беременности. Подобный персонализированный подход позволит улучшить результаты лечения молодых больных РМЖ на фоне беременности.

Ключевые слова: беременность, рак молочной железы, прогноз, течение опухолевого процесса

Для цитирования: Чернышова А.Л., Черняков А.А., Гарбуков Е.Ю. и др. Клинический случай синхронного рака эндометрия и яичников, ассоциированного с беременностью. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3): 85–91. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-85-91

Combination of pregnancy and breast cancer

A. L. Chernyshova¹, A. A. Chernyakov¹, E. Yu. Garbukov¹, N. A. Tarabanovskaya¹, Yu. M. Trushchuk¹, O. S. Dil¹,
S. E. Krasilnikov², A. V. Shumeykina²

¹Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

Contacts: Alena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru

Breast cancer (BC) occupies the second place in terms of incidence and the first ranking place in terms of mortality among oncopathology in women. The article presents the current state of the problem of the combination of BC and pregnancy, the impact of pregnancy on the course and outcome of breast oncopathology, as well as modern hypotheses for the development of breast cancer during pregnancy. It is shown that the current studies are quite contradictory and in many ways not accurate enough in methodology and materials. We present a clinical case of BC associated with pregnancy. The case is interesting from 2 positions: on the one hand, the patient's tumor process is associated with pregnancy, on the other hand, there is a very rare combination of HER2/neu- and BRCA1-positive status.

According to the presented literature data and our own data, it was concluded that the treatment of patients with BC during pregnancy is a difficult task and is often accompanied by tumor progression, despite the standard treatment regimens. Undoubtedly, this group of patients needs to develop new methodological approaches to antitumor treatment

based on a deep analysis of the molecular genetic characteristics of the tumor, the hormonal background in general, and its effect on the tumor process during pregnancy. Such a personalized approach will improve the results of treatment of young patients with BC during pregnancy.

Keywords: pregnancy, breast cancer, prognosis, tumor process

For citation: Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Garbukov E.Yu. et al. Combination of pregnancy and breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):85–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-85-91

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин в мире. Он занимает 2-е место по заболеваемости и 1-е ранговое место по показателю смертности среди онкопатологии у женщин. Ситуация в России не отличается от таковой в мире. Так, число больных, взятых на учет с впервые установленным диагнозом РМЖ, составило 62 729 человек. Стандартизованный показатель заболеваемости женщин в 2021 г. оказался на уровне 50,39 случая на 100 тыс. человек, что сопоставимо с мировыми значениями, а «грубый» — еще выше: 61,5 случая на 100 тыс. человек в мире против 82,77 случая на 100 тыс. человек в Российской Федерации. Показатели летальности также остаются высокими. Абсолютное число умерших от РМЖ в России в 2021 г. составило 22 534 человека [1]. Однако нельзя не отметить наблюдаемую положительную тенденцию снижения смертности, что обусловлено эффективностью мер по профилактике и раннему выявлению, а также постоянным совершенствованием методов лечения данного злокачественного новообразования. Общеизвестен тот факт, что РМЖ распространен среди женского населения. Мужчины составляют всего 1 % от общего числа больных РМЖ в мире [2]. Данный факт связывают с гендерными различиями гормонального фона, более высоким риском мутации генов *BRCA1/2* у женщин по сравнению с мужчинами. Исследования зарубежных коллег показали, что у мужчин, являющихся носителями мутантного гена *BRCA2*, риск развития РМЖ составляет 4–6 % и, соответственно, кратно выше, чем в общей популяции. В то же время у женщин, дефектных по данному гену, риск возникновения РМЖ составляет от 50 до 85 % [3, 4]. Анализируя приведенные выше данные и поражаемость данным заболеванием преимущественно лиц женского пола, можно с уверенностью заявить, что РМЖ является важнейшей как медицинской, так и социальной проблемой. Он опосредованно влияет на фертильность и значительно снижает репродуктивный потенциал молодых женщин детородного возраста.

Большой интерес представляет взаимосвязь РМЖ и беременности. В последнее время количество научных работ, посвященных данной теме, увеличивается регулярно. Тем более необходимо изучить влияние беременности на течение и исход онкопатологии мо-

лочной железы ввиду неоднозначного мнения врачей акушеров-гинекологов касательно необходимости прерывания беременности на фоне РМЖ.

В зарубежной литературе встречаются 2 термина, которые в настоящее время принято считать равнозначными. Первый из них — «РМЖ, выявленный во время беременности» (breast cancer during pregnancy, PrBC), а второй — «РМЖ, ассоциированный с беременностью» (pregnancy-associated breast cancer, PABC), который включает в себя как выявленный во время беременности РМЖ, так и диагностированный в срок полугода — год от момента родов. Как уже было сказано выше, в настоящее время нет разницы между этими 2 терминами. Согласно данным мировой статистики, частота случаев РМЖ составляет от 1:10 000 до 1:3000 всех случаев беременности с медианой возраста около 33 лет [5, 6].

Отношение клиницистов и исследователей к проблеме возникновения РМЖ в период беременности нельзя назвать однозначным. Они разделились на 2 группы, первая из которых прослеживает совершенно четкую взаимосвязь между беременностью и развитием и прогрессированием РМЖ, т. е. отмечает негативное влияние такого физиологического состояния женщины на онкологический процесс данной локализации. Все эти убеждения сформировались в несколько устойчивых гипотез развития РМЖ на фоне беременности.

К настоящему времени имеют значение 3 из них. Первая и самая популярная — теория гормональных изменений, которая связывает канцерогенез с физиологическими изменениями гормонального фона во время гестации и лактации. Высокие уровни циркулирующих эстрогенов, инсулиноподобного фактора роста 1 и других ростовых факторов приводят к увеличению пролиферативного потенциала клеток молочной железы и, соответственно, могут способствовать канцерогенезу или стимулировать прогрессирование от предраковых поражений до инвазивного рака [7]. Роль прогестерона в развитии данной онкологической патологии достаточно спорна. Традиционно влияние прогестерона в отношении РМЖ считается профилактическим. Однако некоторые исследователи утверждают обратное. Так, В. Trabert и соавт. проанализировали большой объем исследований по данной теме и раскрыли определенные гипотетические механизмы канцерогенного воздействия прогестерона.

Была убедительно показана взаимосвязь транскрипции рецепторов прогестерона с опосредованными рецепторами эстрогена альфа транскрипционными событиями [8]. Что касается тестостерона, имеется несколько крупных исследований с обширной статистической базой и серьезными аналитическими методами обработки данных, которые позволяют утверждать о прямом вкладе данного полового гормона в развитие онкологической патологии молочной железы у женщин [9]. Помимо тестостерона, значимый вклад в канцерогенез также вносят печеночные трансферазы, общий холестерин, аполипопротеин А, триглицериды. Выявлена четкая корреляция высоких уровней данных биомаркеров с подтвержденными случаями РМЖ у женщин 35–50 лет [10].

Вторая теория – иммунологическая. Общеизвестен тот факт, что беременность сопровождается иммуносупрессией организма матери по понятным причинам. Доказано, что во время гестации снижаются популяции естественных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, особенно в I и III триместре. Помимо этого беременность сопровождается снижением уровней фактора некроза опухолей альфа, интерлейкинов 2, 4, 10. Происходит резкий сдвиг в сторону иммунного ответа с участием Т-хелперов II типа [11, 12]. Вкупе все эти изменения способствуют «ускользанию» опухолевых клеток от иммунологического надзора. К тому же опухолевые клетки сами по себе снижают положительный потенциал противоопухолевого иммунитета путем снижения экспрессии или утраты антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II типов, а также выработки и презентации иммуносупрессивных молекул PD-L1 на своей поверхности [13, 14]. Таким образом, иммуносупрессия, вызванная физиологическими изменениями иммунной системы матери, опосредованно способствует росту опухолевого клеточного пула.

И наконец, 3-я теория касается инволюции ткани молочной железы после беременности и кормления, а точнее сопровождающих данный феномен физиологических изменений. Апоптоз эпителиальных клеток, адипогенез, ремоделирование стромы и инфильтрация ее макрофагами – все эти изменения наблюдаются и в микроокружении в ходе воспаления. Было доказано, что данные процессы являются проонкогенными. Эта гипотеза получила подтверждение, когда обнаружилось, что после родов в ткани молочной железы повышается регуляция генов, связанных с воспалением и иммунитетом, что обеспечивает канцерогенную среду [15, 16].

Несмотря на, казалось бы, довольно убедительную и патогенетически обоснованную гормональную теорию канцерогенеза РМЖ, чаще среди популяции беременных женщин встречаются трижды негативный и HER2-положительный подтипы, которые характеризуются более неблагоприятным прогнозом [17].

Связь беременности и РМЖ доказана множеством исследований, самые ранние из которых датируются 70-ми годами прошлого века, и с каждым годом появляется все больше и больше новых данных [18–21]. Тем не менее значительная доля исследователей настаивает на исключительно протективном влиянии беременности в отношении РМЖ, а возникновение данной патологии в период гестации принимают скорее за исключение, нежели за правило. Основная роль в данной ситуации отводится плаценте, точнее синтезируемым в ней биологически активным субстанциям. Н.Р. Macdonald и соавт. выяснили, что особые типы клеток человеческой плаценты и экстраэмбриональной ткани потенциально полезны для индукции апоптоза в раковых клетках. Например, клетки амниотического эпителия человека индуцируют апоптоз в раковых клетках и обладают антиангиогенным действием. Фактически данные клетки экспрессируют тромбоспондин 1, эндостатин и гепаринсульфатный протеогликан, а кроме того, тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP 1–4), которые и обладают антиангиогенным эффектом [22].

Большую роль в противоопухолевом ответе отводят также муцинам клеточной поверхности, которые представляют собой группу трансмембранных гликопротеинов. Исследователи из разных стран активно изучают взаимосвязь данных субстанций и антионкогенного эффекта. К настоящему моменту известно, что во время беременности клетками эндометрия секретируется так называемый муцин 1 (MUC1), необходимый для роста и развития бластоцисты. Тот же муцин экспрессируется и опухолевыми клетками некоторых видов злокачественных новообразований (к примеру, молочной железы, яичников) и опосредует рост и развитие данных клеток. В крови беременных и кормящих женщин были определены достаточно высокие титры иммуноглобулинов М и G к данному гликопротеину, что в теории может способствовать активному и эффективному противоопухолевому ответу и открывает новые возможности для новых подходов к иммунотерапии определенных злокачественных новообразований [23–25].

Рак молочной железы в период беременности и лактации диагностируется на более поздних стадиях в связи с физиологическими изменениями, возникающими в тканях молочной железы. При этом сам диагностический процесс не представляет трудности, так как не требует чрезмерно инвазивных диагностических мероприятий, в отличие от других локализаций злокачественных новообразований. Тем не менее имеется ряд принципиально важных моментов. В первую очередь практикующий врач должен использовать метод ультразвуковой диагностики для оценки возможной патологии молочной железы, так как ввиду физиологических изменений молочной железы во время

беременности (развитие альвеолярного отдела и роста железистой ткани, определенное увеличение количества жировой ткани) физикальные методы исследования могут быть затруднены у некоторых пациенток. При необходимости возможно выполнение маммографии при условии обязательного экранирования матки с плодом [26]. Отношение к магнитно-резонансной томографии у практикующих врачей достаточно спорное, и виной тому внутривенное контрастирование, которое должно быть использовано для улучшения визуализации опухолевых элементов. Исследования наглядно демонстрируют возможность прохождения контрастного препарата на основе гадолиния через гематоплацентарный барьер [27]. Ионы гадолиния способны также накапливаться в амниотической жидкости и обладают определенным токсическим эффектом в отношении плода. К тому же недостаточно изучена в долгосрочной перспективе длительная экспозиция гадолиния на плод в различные периоды его развития [28]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) включило гадолиниевые контрастные препараты в список С. Соответственно, магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием может применяться в том случае, когда польза для матери очевидно превышает потенциальный риск для плода.

Лечебные подходы при РМЖ в период беременности не отличаются от таковых при отсутствии беременности, за исключением отдельных моментов. Хирургическое вмешательство может быть проведено без риска для матери и плода на любом сроке гестации, и отсроченные операции не имеют доказанных преимуществ для матери и плода [29, 30]. Химиотерапевтическое лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями согласно стадии опухолевого процесса и гистотипу опухоли. Было доказано, что использование системной химиотерапии в период до 12-й недели гестации ассоциировано с высоким риском (21,7 %) возникновения пороков развития [31], поэтому рекомендовано начинать химиотерапевтическое лечение в сроки после 12 нед беременности. Применение лучевой терапии должно быть оправданно, т. е. она должна проводиться в том случае, когда польза для матери превышает возможные риски для плода, и назначаться по решению мультидисциплинарного врачебного консилиума. Существующие исследования показывают, что пороговой дозой облучения для плода является доза 0,5 Гр. Однако сообщается также о стохастических эффектах, возникающих, как известно, независимо от дозы [32, 33].

Применение трастузумаба противопоказано во время беременности. Наиболее частым побочным эффектом этого препарата является обратимое маловодие, вызванное блокадой рецепторов в почках плода. Ин-

тересно, что трастузумаб вызывает меньше осложнений в течение I триместра, поскольку большой размер молекулы трастузумаба требует активного транспорта для преодоления плацентарного барьера, а этот механизм не развивается ранее II триместра. Таким образом, можно было бы обсудить применение препарата в течение I триместра беременности в ситуациях высокого риска [34]. Анализ данных исследования HERA показал увеличение частоты самопроизвольных абортов у пациенток, получавших трастузумаб в I триместре беременности, однако у пациенток, беременность которых завершилась в срок, на исход развития плода трастузумаб не повлиял [35]. Авторы пришли к выводу о том, что случайное воздействие трастузумаба на плод в I триместре не является причиной для прерывания беременности.

Данных о применении пертузумаба во время беременности не существует. Адьювантное лечение тамоксифеном противопоказано во время беременности из-за тератогенного эффекта, наблюдаемого в исследованиях на животных. В нескольких отчетах о случаях на людях были выявлены серьезные врожденные аномалии, такие как синдром Гольденхара или нарушение развития гениталий [36, 37].

Затрагивая тему прерывания беременности на фоне персистирующего РМЖ, необходимо отметить, что в настоящее время нет единого мнения среди практикующих акушеров-гинекологов и онкологов касательно целесообразности данной процедуры. Существующие исследования по большей части не находят различий в онкологических показателях. F. Zagouri и соавт. сравнили онкологические результаты у 311 беременных пациенток с верифицированным РМЖ и 865 небеременных пациенток в группе контроля. Было установлено, что значимых различий в онкологических показателях (общая и безрецидивная выживаемость) в группе пациенток с РМЖ, ассоциированным с беременностью, и в группе контроля не наблюдалось [38]. Исследование 2017 г. обобщило результаты 16 крупных исследований начиная с 1990 г. Десять исследований не выявили различий в выживаемости беременных с диагностированным РМЖ по сравнению с небеременными пациентками, а 6 авторов пришли к выводу, что прогноз при РМЖ, ассоциированном с беременностью, хуже. Однако исследования были очень разнородными по количеству пациенток, периоду наблюдения и исследуемой популяции. Причинами более низкой выживаемости являются задержки в диагностике и лечении [39].

Таким образом, на данном этапе не существует консенсуса между исследователями касательно влияния беременности на развитие и исход РМЖ. Текущие исследования достаточно противоречивы и во многом недостаточно точны в методологии и материалах. Поэтому необходимо более тщательно изучать всю

существующую информацию и внимательнее подходить к исследованиям. Ведение беременности и родоразрешение должны осуществляться мультидисциплинарной бригадой, включающей онколога, акушера-гинеколога, радио- и химиотерапевта. Решение о прерывании беременности должно обсуждаться коллегиально в каждом конкретном случае.

В НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» мы изучили частоту встречаемости РМЖ, ассоциированного с беременностью: за последние 10 лет всего зарегистрировано 28 больных РМЖ, у которых был выявлен опухолевый процесс на фоне прогрессирующей беременности или в течение 12 мес после родов.

Представляем интересный клинический случай РМЖ, верифицированного через 2 мес после срочных родов. Случай интересен сразу с 2 позиций: с одной стороны, у пациентки опухолевый процесс ассоциирован с беременностью, с другой – имеется очень редкий вариант сочетания HER2/neu- и BRCA1-положительного статуса.

Клинический случай

Пациентка Г., 42 лет, через 2 мес после родов была обследована у маммолога по месту жительства, к которому она обратилась после того, как самостоятельно пальпаторно обнаружила объемное образование в правой молочной железе.

Из анамнеза: 5 беременностей, 2 родов, 2 аборта, 1 выкидыш. Пациентка в течение жизни не принимала гормональные препараты, из гинекологических заболеваний в анамнезе отмечены хронический аднексит, эрозия шейки матки. При изучении наследственного анамнеза никаких особенностей выявлено не было.

В онкологическом диспансере по месту жительства было проведено дообследование, трепанобиопсия молочной железы, в результате которой был верифицирован диагноз: рак правой молочной железы Па (сT2(m)cN0cM0). Патоморфологическое заключение (биопсийный материал): инвазивная карцинома неспецифического типа, G₃. Иммуногистохимическое исследование (биопсийный материал): эстрогеновые рецепторы – 0, прогестероновые рецепторы – 0, HER2/neu 3+, Ki-67 – 45 %. Ультразвуковое исследование молочных желез: в нижненаружном квадранте правой молочной железы новообразование, состоящее из 2 узловых структур, общим размером 30 × 17 × 16 мм, средней эхогенности, с ровными нечеткими контурами, с кальцинатами, с активным кровотоком. На 6 ч подобной структуры новообразование 8 × 5 × 6 мм. Рентгеновская маммография: участки скопления микрокальцинатов в верхненаружном квадранте правой молочной железы, без явной визуализации новообразования. Лимфаденопатия: 1) ближе к грудной стенке с четкими ровными контурами, размерами 12 × 16 мм;

2) с нечеткими неровными контурами, размерами 16 × 13 мм. Категория BI-RADS 4.

После проведения онкологического консилиума по месту жительства пациентка получила 1 курс неoadъювантной химиотерапии по схеме DCH + P (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб), после чего обратилась в НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. Пересмотр морфологических препаратов подтвердил характеристики опухоли, установленные по месту жительства. При дополнительном обследовании выявлена мутация гена BRCA1 (BRCA1-5382insC). С учетом распространенности опухолевого процесса и иммуногистохимического фенотипа опухоли пациентке рекомендовано продолжить проведение неoadъювантной химиотерапии по вышеуказанной схеме до 6 курсов, с последующим выполнением хирургического вмешательства. Лактация была прекращена без использования агонистов дофаминовых рецепторов на фоне постнатальной депрессии, обусловленной диагностированным злокачественным процессом.

В онкологическом диспансере по месту жительства пациентка получила 6 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме DCH + P, с эффектом частичного регресса. Состояние новообразований после окончания предоперационной системной лекарственной терапии по данным ультразвукового исследования: новообразование в нижненаружном квадранте размером 22 × 7,5 × 16 мм, новообразование на 6 ч не визуализируется. Маммография: первое новообразование ближе к грудной стенке, с четкими ровными контурами, размерами 10 × 6 мм; второе новообразование с нечеткими неровными контурами, размерами 8 × 6 мм.

После окончания неoadъювантной полихимиотерапии в отделении общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» был выполнен хирургический этап лечения в объеме подкожной мастэктомии, установки имплантата, детекции и биопсии сторожевого лимфатического узла.

Патоморфологическое заключение (операционный материал): инвазивная карцинома молочной железы с апокриновой дифференцировкой, G₂, мультифокальный рост (размер основного узла – 0,9 см, микроочаги опухолевого роста на удалении от основного узла в пределах исследованного сектора, общей площадью до 2 мм²). По границам резекции в препарате кожи элементов опухоли нет. В 4 сторожевых лимфатических узлах и 2 лимфатических узлах, присланных отдельно, метастазов опухоли не обнаружено. Лечебный патоморфоз по системе RCB – II. урT1b(m)N0. Иммуногистохимическое исследование (операционный материал): эстрогеновые рецепторы – 0, прогестероновые рецепторы – 0, HER2/neu – отрицательно, Ki-67 – 10 %.

В настоящее время у пациентки не отмечено прогрессирования опухолевого процесса, ей рекомендовано назначение трастузумаба эмтанзина 3,6 мг/кг, 14 циклов в адъювантном режиме, с учетом изначального HER2-положительного статуса опухоли и наличия резидуальной опухоли после стандартного курса неoadъювантной химиотерапии.

Таким образом, лечение пациенток с РМЖ на фоне беременности является довольно сложной задачей.

Безусловно, данная группа пациенток нуждается в разработке новых методологических подходов к противоопухолевому лечению, основанных на глубоком анализе молекулярно-генетических особенностей опухоли, гормонального фона в целом и его влияния на опухолевый процесс при беременности. Подобный персонализированный подход позволит улучшить результаты лечения пациенток молодого возраста на фоне беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): электронный журнал. Доступно по: <http://www.who.int/topics/ru>. World Health Organization (WHO). Available at: <http://www.who.int/topics/ru>. (In Russ.)
3. Han S.A., Kim S.W. BRCA and breast cancer-related high-penetrance genes. *Adv Exp Med Biol* 2021;1187:473–90. DOI: 10.1007/978-981-32-9620-6_25
4. Coughlin S.S. Epidemiology of breast cancer in women. *Adv Exp Med Biol* 2019;1152:9–29. DOI: 10.1007/978-3-030-20301-6_2
5. Schoemaker M.J., Nichols H.B., Wright L.B. et al. Adult weight change and premenopausal breast cancer risk: A prospective pooled analysis of data from 628,463 women. *Int J Cancer* 2020;147(5):1306–14. DOI: 10.1002/ijc.32892
6. Ruiz R., Herrero C., Strasser-Weippl K. et al. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: a review. *Breast* 2017;35:136–41.
7. Nounu A., Kar S.P., Relton C.L., Richmond R.C. Sex steroid hormones and risk of breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *Breast Cancer Res* 2022;24(1):66. DOI: 10.1186/s13058-022-01553-9
8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Крицкая Н.Г. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. *Сибирский онкологический журнал* 2010;(1):79–84. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Kritskaya N.G. Immunohistochemical criteria for prognosis in endometrial cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;(1):79–84. (In Russ.)
9. Trabert B., Sherman M.E., Kannan N., Stanczyk F.Z. Progesterone and breast cancer. *Endocr Rev* 2020;41(2):320–44. DOI: 10.1210/endoev/bnz001
10. Jerry D.J., Shull J.D., Hadsell D.L. et al. Genetic variation in sensitivity to estrogens and breast cancer risk. *Mamm Genome* 2018;29(1–2):24–37. DOI: 10.1007/s00335-018-9741-z
11. Tang S.N., Zuber V., Tsilidis K.K. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Med* 2022;20(1):457. DOI: 10.1186/s12916-022-02660-2
12. Zhang J., Shynlova O., Sabra S. et al. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J Cell Mol Med* 2017;21:2386–402. DOI: 10.1111/jcmm.13160
13. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal immunological adaptation during normal pregnancy. *Front Immunol* 2020;11:575197. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575197
14. Mehta A.K., Kadel S., Townsend M.G. et al. Macrophage biology and mechanisms of immune suppression in breast cancer. *Front Immunol* 2021;12:643771. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643771
15. Jungles K.M., Holcomb E.A., Pearson A.N. et al. Updates in combined approaches of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer. *Front Oncol* 2022;12:1022542. DOI: 10.3389/fonc.2022.1022542
16. Gompel A. Hormones et cancers du sein [Hormone and breast cancer]. *Presse Med* 2019;48(10):1085–91. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.09.021
17. Ida P., Danilo D.G., Luisa C. et al. Pregnancy-associated breast cancer: a multidisciplinary approach. *Clin Breast Cancer* 2020. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.07.007
18. Baulies S., Cusido M., Tresserra F. et al. Biological and pathological features in pregnancy-associated breast cancer: a matched case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:420e3.
19. Boere I., Lok C., Poortmans P. et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;82:46–59. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001
20. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? *Сибирский онкологический журнал* 2010;(5):71–7. Bochkareva N.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. Do patients with hyperplastic processes and endometrial cancer need rehabilitation against the background of metabolic syndrome? *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;(5):71–7. (In Russ.)
21. Subramani R., Lakshmanaswamy R. Pregnancy and breast cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017;151:81–111. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.006
22. Macdonald H.R. Pregnancy associated breast cancer. *Breast J* 2020;26(1):81–5. DOI: 10.1111/tbj.13714
23. Linhares S., Alrammah T., Alghamdi H.A., Möller M.G. Inflammatory breast cancer in pregnancy and lactation. *Adv Exp Med Biol* 2020;1252:143–51. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_20
24. Niknejad H., Khayat-Khoei M., Peirovi H., Abolghasemi H. Human amniotic epithelial cells induce apoptosis of cancer cells: a new anti-tumor therapeutic strategy. *Cytotherapy* 2014;16:33e40.
25. Redzovic A., Laskarin G., Dominovic M. et al. Mucins help to avoid alloreactivity at the maternal fetal interface. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:542152.
26. Terada T. Human fetal ductal plate revisited: II. MUC1, MUC5AC, and MUC6 are expressed in human fetal ductal plate and MUC1 is expressed also in remodeling ductal plate, remodeled ductal plate and mature bile ducts of human fetal livers. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:571e85.

27. Cramer D.W., Williams K., Vitonis A.F. et al. Puerperal mastitis: a reproductive event of importance affecting anti-mucin antibody levels and ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013;24:1911e23.
28. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, version 3.2022: Breast Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
30. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(4):64–8. Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Proteasome activity and their subunit composition in hyperplastic processes and endometrial cancer. *Опухоли женской репродуктивной системы = Tumors of female reproductive system* 2011;(4):64–8. (In Russ.)
31. Oh K.Y., Roberts V.H.J., Schabel M.C. et al. Gadolinium chelate contrast material in pregnancy: fetal biodistribution in the non-human primate. *Radiology* 2015;276(1):110e8. DOI: 10.1148/radiol.15141488
32. Bird S.T., Gelperin K., Sahin L. et al. First-trim ester exposure to gadolinium-based contrast agents: a utilization study of 4.6 million U.S. Pregnancies. *Radiology* 2019;293(1):193e200. DOI: 10.1148/radiol.2019190563
33. Evans S.R.T., Sarani B., Bhanot P., Feldman E. Surgery in pregnancy. *Curr Probl Surg* 2012;49(6):333e88. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2012.02.003
34. Committee on Obstetric Practice American Society of Anesthesiologists. Nonobstetric surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:e285e6.
35. Van Gerwen M., Maggen C., Cardonick E. et al. Association of chemotherapy timing in pregnancy with congenital malformation. *JAMA Netw Open* 2021;4(6). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13180
36. Mazon R., Barillot I., Mornex F., Giraud P. Radiothérapie et grossesse [Radiotherapy during pregnancy]. *Cancer Radiother* 2016;20(Suppl):S264–8. DOI: 10.1016/j.canrad.2016.07.024
37. Mazzola R., Corradini S., Eidemüller M. et al. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;136:13–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.002
38. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:349–57.
39. Azim H.A., Metzger-Filho O., de Azambuja E. et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:387–91.

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: формулировка темы и концепции статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого, написание статьи;

А.А. Черняков: работа с литературой, написание статьи;

Е.Ю. Гарбуков, Н.А. Тарабановская: описание клинических примеров, поиск источников литературы;

Ю.М. Трушук, О.С. Диль: поиск и анализ источников литературы;

С.Э. Красильников: формулировка концепции статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого;

А.В. Шумейкина: перевод источников литературы.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: formulation of the topic and concept of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, writing the article;

A.A. Chernyakov: work with literature, writing the article;

E.Yu. Garbukov, N.A. Tarabanovskaya: description of clinical cases, search for literature sources;

Yu.M. Trushchuk, O.S. Dil: search and analysis of literature sources;

S.E. Krasilnikov: formulation of the topic and concept of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

A.V. Shumeykina: translation of literature sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

О.С. Диль / O.S. Dil: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>

А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>

Ю.М. Трушук / Yu.M. Trushchuk: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>

Н.А. Тарабановская / N.A. Tarabanovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4466>

Е.Ю. Гарбуков / E.Yu. Garbukov: <https://orcid.org/0000-0002-2917-8158>

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: 22.05.2023. **Принята к публикации:** 16.06.2023.

Article submitted: 22.05.2023. **Accepted for publication:** 16.06.2023.

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.

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: <https://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 подрисовочными 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 подрисовочной 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, рак молочной железы (РМЖ)).

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, PMID и 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.