

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

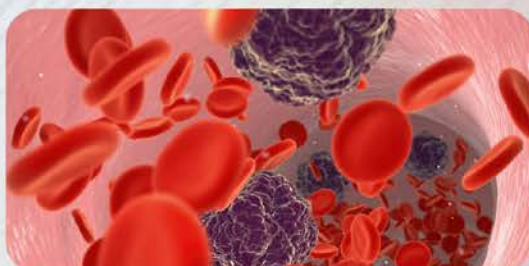
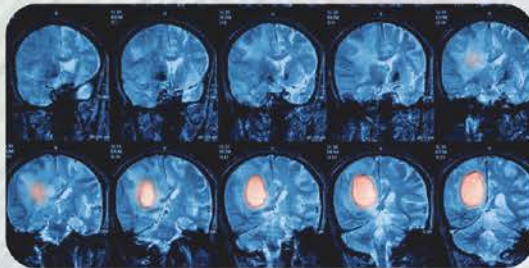
№ 36 / 2023



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (4)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта

«Диагностика и онкотерапия»
Николай Владимирович Кирихин
medalfavit1@list.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимается статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильно цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru,
E-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта
России», «Урал-Пресс» индекс – 014517

Периодичность: 36 выпусков в год

Подписано в печать 12.12.2023

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 Клиническое значение герминальных мутаций в гене *BRCA1/2* при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (обзор литературы)
В. Е. Моисеенко, А. В. Павловский, С. А. Попов, Д. А. Гранов, А. С. Турлак, Г. Р. Аванесян
- 13 Тактика комбинированного/комплексного лечения больных раком молочной железы с изолированным метастатическим поражением надключичных или парастернальных лимфатических узлов
П. И. Куприянов, А. Д. Зикирходжаев, И. В. Решетов, Е. А. Рассказова, Ф. С. Хугаева, Ю. В. Бутова, И. С. Дуадзе
- 18 Клинические случаи хирургического лечения пациенток с распадающейся опухолью молочной железы
И. М. Онофрийчук, А. Д. Зикирходжаев, Ш. Г. Хаимова, Э. К. Сарибекян, Г. М. Запиров, Г. Г. Хаимова, А. С. Сухотко
- 24 Режим ТСНР в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы
А. Р. Миннибаева, Е. В. Артамонова, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов, Е. И. Коваленко
- 30 Экспрессия АНР-регулируемых и PD-L1-регулирующих микроРНК при плоскоклеточном раке легкого
В. В. Конончук, Т. С. Калинина, Д. А. Ахметова, В. В. Козлов, Л. Ф. Гуляева
- 35 Патогенетические особенности эндометриальной аденокарциномы матки на современном этапе
Т. И. Моисеенко, С. В. Шаталова, Е. М. Непомнящая, В. А. Бандовкина, М. Л. Адамьян
- 42 Вакцинация и современная терапия рака шейки матки
Г. Г. Хаимова
- 51 Возможное решение проблемы послеоперационного илеуса в онкологической хирургии
Е. Н. Деговцов, Д. И. Трухан, В. Е. Карасев, Д. А. Калининченко
- 56 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),

- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец: Артамонова Е. В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метронормальная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin
medalfavit1@list.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002

Frequency of publication: 36 issues per year

Subscription: podpiska.ma@mail.ru. Free price

Signed for press: December 12, 2023.
© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Clinical significance of germline mutations in BRCA1/2 gene in pancreatic ductal adenocarcinoma (literature review)**
V. E. Moiseenko, A. V. Pavlovskii, S. A. Popov, D. A. Granov, A. S. Turlak, G. R. Avanesyan
- 13 **Tactics of combined/complex treatment of breast cancer patients with isolated metastatic lesion of supraclavicular or parasternal lymph nodes**
P. I. Kupriyanov, A. D. Zikiryakhodzhayev, I. V. Reshetov, E. A. Rasskazova, F. S. Khugaeva, Yu. V. Butova, I. S. Duadze
- 18 **Palliative surgical treatment in patients with breast cancer**
I. M. Onofriychuk, A. D. Zikiryakhodzhayev, Sh. G. Khakimova, E. K. Saribekyan, G. M. Zapirov, G. G. Khakimova, A. S. Sukhotko
- 24 **Neoadjuvant docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP) in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer**
A. R. Minnibaeva, E. V. Artamonova, Ya. A. Zhulikov, M. V. Khoroshilov, E. I. Kovalenko
- 30 **Expression of AHR-regulated and PD-L1-regulated microRNAs in squamous cell lung cancer**
V. V. Kononchuk, T. S. Kalinina, D. A. Akhmetova, V. V. Kozlov, L. F. Gulyaeva
- 35 **Pathogenetic characteristics of endometrioid adenocarcinoma of uterus at present stage**
T. I. Moiseenko, S. V. Shatalova, E. M. Nepomnyashchaya, V. A. Bandovkina, M. L. Adamyan
- 42 **Vaccination and modern therapy of cervical cancer**
G. G. Khakimova
- 51 **Possible solution to problem of postoperative ileus in oncological surgery**
E. N. Degovtsov, D. I. Trukhan, V. E. Karasev, D. A. Kalinichenko
- 56 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),

- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Artamonova E.V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020; (8): 6-11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Санариков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Шербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPOC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDН», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ № 40»

Орлова Рашида Вахидовна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Валиев Тимур Теймуразович (Москва), д.м.н., заведующий отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Вишнякова Мария Валентиновна (Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор онкологической клиники «Эвимед»

Гуторов Сергей Львович (Москва), д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Колядина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Кукош Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDN имени Патриса Лумумбы»

Лактионов Константин Константинович (Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Манзюк Людмила Валентиновна (Москва), д.м.н., проф., рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (Санкт-Петербург), к.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РUDN имени Патриса Лумумбы»

Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Ткачев Сергей Иванович (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (*Rheumatology in General Medical Practice*), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V. E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O. L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (Moscow, Russia)

Orlova S. V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology, Chief Researcher, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DM Sci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and Oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology and Hematology Dept at Peoples' Friendship University of Russia, deputy chief doctor in oncology at City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R. V., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C. B., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A. V., DM Sci (habil.), prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Valiev T. T. (Moscow), DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy for Hemoblastosis No. 1 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, professor of Dept of Oncology, First Moscow State Medical University n. a. I. M. Sechenov (Sechenov University), professor of Dept of Pediatric Oncology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Vishnyakova M. V., DM Sci (habil.), head of X-Ray Dept, head of Dept of Radiation Diagnostics in Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirov, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Vladimirova L. Yu., DM Sci (habil.), prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Anticancer Drug Therapy Dept No. 1 of Rostov Research Institute for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O. A., DM Sci (habil.), honored physician of Russia, director of Oncological Clinic 'Evimed', Chelyabinsk, Russia

Gutorov S. L., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Kolyadina I. V., DM Sci (habil.), prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Laktionov K. K., DM Sci (habil.), head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Manzyuk L. V., DM Sci (habil.), prof., head of Outpatient Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, member of working group on development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

Radjabova Z. A.-G., PhD Med, head of Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Rozhkova N. I., DM Sci (habil.), prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Semiglazova T. Yu., DM Sci (habil.), head of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of Research Institute of Oncology n.a. N. N. Petrov, prof. at Oncology Dept of North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Tkachyov S. I., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, vice-president of RATRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Клиническое значение герминальных мутаций в гене *BRCA1/2* при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (обзор литературы)

В. Е. Моисеенко¹, А. В. Павловский¹, С. А. Попов¹, Д. А. Гранов¹, А. С. Турлак¹, Г. Р. Аванесян²

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы занимает лидирующие позиции по смертности среди всех злокачественных новообразований. Пятилетняя выживаемость больных составляет менее 9%. При мутации в гене *BRCA* риск возникновения опухоли повышается, однако влияние данной мутации на клиническое течение болезни мало изучено и представляет определенный научно-практический интерес. Представлен обзор мировой литературы о клиническом значении герминальных мутаций – рисках возникновения злокачественного новообразования, выборе тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: герминальные мутации, рак поджелудочной железы, *BRCA1/2*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical significance of germline mutations in *BRCA1/2* gene in pancreatic ductal adenocarcinoma (literature review)

V. E. Moiseenko¹, A. V. Pavlovskii¹, S. A. Popov¹, D. A. Granov¹, A. S. Turlak¹, G. R. Avanesyan²

¹Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Pancreatic ductal adenocarcinoma occupies a leading position in mortality among other malignant neoplasms. The five-year survival of patients is less than 9%. Risk of a tumor development increases with a mutation in the *BRCA* gene, however, the effect of this mutation on the clinical course of the disease has been poorly studied and is of certain scientific and practical interest. A review of the world literature on the clinical significance of germline mutations – the risks of malignancy, the choice of treatment tactics – is presented.

KEYWORDS: germline mutations, pancreatic cancer, *BRCA1/2*.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ввиду отсутствия организационных мер по выявлению на ранних стадиях, резистентности к существующим схемам химиотерапии, недостаточной клинической значимости молекулярно-таргетной терапии протоковая аденокарцинома поджелудочной железы остается важной проблемой клинической онкологии. По данным Международного фонда изучения рака, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы занимает лидирующие позиции по смертности среди остальных злокачественных новообразований и является одной из самых частых причин смертельных исходов от неоплазий во всем мире. Пятилетняя выживаемость больных, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, составляет менее 9%. В литературе обсуждается вопрос о роли герминальных и соматических мутаций в развитии и исходах данной нозологии. С точки зрения молекулярной генетики, развитие протоковой аденокарциномы поджелудочной железы является результатом активации онкогенов и инактивации опухолевых супрессо-

ров. Методики секвенирования нового поколения выявили множество генетических изменений, которые соотносятся и с герминальными, и с соматическими мутациями, а их клиническое значение и по сей день продолжает активно изучаться. Наиболее часто при протоковой аденокарциноме выявляются соматические мутации в генах, таких как *KRAS*, и генов репарации *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, а также у данной группы больных были зарегистрированы различные герминальные мутации (*BRCA2*, *BRCA1*, *PALB2*, *CDKN2A*, *ATM*, *TP53* и гены репарации несоответствия *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*), причем наибольшая распространенность мутаций приходилась на гены семейства *BRCA1/2*. Клиническое значение соматических мутаций при раке поджелудочной железы продолжает обсуждаться. В последние десятилетия в литературе особенный интерес авторов и исследователей обращен в сторону клинического использования герминальных мутаций, в особенности *BRCA1/2*, у пациентов, страдающих протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Проведение литературного обзора и систематизации

этой информации поможет сформировать представление о значении герминальных мутаций в диагностике, лечении и прогнозировании протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Целью данной работы: анализ и систематизация литературных данных о клинической роли герминальных мутаций *BRCA1/2*, выявляемых при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы.

Высокий уровень заболеваемости и летальности от протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ) является актуальной проблемой практической онкологии. По данным сервиса Всемирной организации здравоохранения Globocan, в 2023 году в мире было зарегистрировано 64050 случаев ПАПЖ и 50550 смертей от нее [1]. В 2019 году показатель распространенности ПАПЖ среди населения России составил 13,6 случая на 100 тыс. человек, а уровень данного показателя в 2014 году – 11,5 случая на 100 тыс. человек [2]. Технологии оказания медицинской помощи больным ПАПЖ продолжают совершенствоваться, однако цифры летальности среди населения России по причине этого неопластического заболевания остаются высокими. В 2019 году в РФ от ПАПЖ умерли 19719 человек [3]. В Санкт-Петербурге показатель летальности ПАПЖ в 2019 году составил 47,9%, а годичная летальность с момента установки диагноза в 2019 году зарегистрирована на уровне 67,4% [4]. Неутешительные медико-статистические показатели ПАПЖ связаны с поздним обращением пациентов, а также резистентностью опухоли к существующим схемам химиотерапевтического лечения. Ввиду недостатка программ скрининга и выявления данного заболевания на ранних стадиях, отсутствия патогномичной симптоматики на момент первичного обращения более чем у 80% пациентов заболевание представлено поздними стадиями, что в значительной мере ухудшает прогноз пациентов [5, 6]. По данным ряда мультицентровых исследований, пятилетняя выживаемость пациентов, страдающих ПАПЖ, получающих лечение, составляет 28,8%, а медиана общей выживаемости – 11,1 месяца [7, 8].

Наиболее распространенными герминальными являются мутации генов *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDKN2A*, *ATM*, *p53* (*TP53*), *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*, при этом наибольшая частота герминальных мутаций встречается в гене *BRCA2* и достигает 17% [9]. При нормальном функционировании клетки стабильность генома поддерживается за счет системы распознавания дефектов последовательности ДНК киназами *ATM* и *ATR*, молекулами преобразования сигнала *CHK2* и *BRCA1* и эффекторами инициации репарации *BRCA2* и *RAD51*. Также в системе имеются молекулы – координаторы взаимодействия распознавания и репарации, такие как *PALB2* и *BRIP1*. Стоит отметить, что именно *BRCA2* играет более специфическую роль в репарации ДНК, регулируя активность *RAD51*, необходимой для гомологичных рекомбинаций. Мутации генов, кодирующих перечисленные белки, могут стать причиной синдрома наследственной ПАПЖ. По мнению ряда авторов, именно нарушения в данной системе играют основополагающую роль в развитии ПАПЖ [10]. С точки зрения степени «стабильности» хромосомного аппарата клеток при ПАПЖ, можно выделить следующие виды хромосомной структуры,

которые лежат в основе развития опухолевой ткани ПАПЖ: стабильные структуры, локальная перестройка хромосом, рассеянный тип перестройки хромосом и нестабильная структура хромосом. По данным M. Roberts *et al.*, последний тип встречается почти в 14% случаев ПАПЖ у человека и содержит мутации в генах, ответственных за восстановление ДНК (*BRCA2*, *PALB2* и *ATM*) [10]. Большинство зарегистрированных случаев ПАПЖ считаются спорадическими, однако примерно от 5 до 10% имеют соотношение с семейным анамнезом заболевания, что определяется как наличие у пациента двух и более родственников первого порядка или трех и более родственников любого порядка с диагнозом ПАПЖ. Риск возникновения ПАПЖ в течение жизни при наличииотягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию возрастает в 2,3–3,2 раза в зависимости от количества заболевших родственников [11]. В литературе описаны наследственные синдромы и заболевания, которые связаны с повышенным риском развития ПАПЖ, в их числе – синдром семейных атипичных невусов и меланомы (FAMM-синдром), синдром Пейтца – Егерса, синдром Линча, наследственный панкреатит, наследственный рак молочной железы и яичников [12, 13]. Таким образом, у пациентов с семейным анамнезом ПАПЖ высок вероятен статус носительства *BRCA*. Частота мутаций *BRCA1* при ПАПЖ не изучалась так же активно, как *BRCA2*, однако недавнее исследование Zhen *et al.*, показало, что мутации зародышевой линии *BRCA1* присутствуют у 1,2% пациентов с ПАПЖ [14]. Таким образом, определение *BRCA*-мутаций в популяции групп риска развития ПАПЖ потенциально поможет выявлять эту патологию на ранних стадиях.

Герминальные мутации: риск возникновения и развития ПАПЖ

В то время как выявление пациентов с наличием мутаций *BRCA1/2* становилось все более оправданным для определения риска развития ПАПЖ в группах отягощенного семейного анамнеза, активные исследования в области персонализированного лечения онкологических пациентов повысили клиническую значимость выявления носителей мутаций гена *BRCA*. Однако рекомендации по генетическому тестированию различаются в зависимости от региона и в первую очередь основаны на фенотипе рака, который включает семейный анамнез рака поджелудочной железы, происхождение (ашкенази) и клиническую картину развернутой стадии заболевания. В последнее время рекомендации по генетическому тестированию наследственных форм рака молочной железы, простаты, яичников и ПАПЖ все чаще подвергаются критике со стороны различных исследователей, поскольку ежегодно появляются обновленные данные, свидетельствующие о том, что существующие организационные алгоритмы скрининга, основанные на связи с семейным анамнезом неэффективны, что приводит к позднему выявлению этих неоплазий. В 2007 году в ходе исследования пациенток, страдающих раком молочной железы и яичников на мутации *BRCA1/2*, проведенного группой авторов из Норвегии, было выявлено, что 50% пациентов с мутациями зародышевой линии *BRCA* не имеют семейного анамнеза рака, связанного с мутациями гена *BRCA* [15]. С тех пор многочисленные исследования в разных популяциях, включая пациентов с ПАПЖ, подтвердили эти результаты, показав отсутствие четкой связи

между наличием мутаций *BRCA* и семейным анамнезом [16–21]. Кроме того, недавнее исследование с использованием результатов прямого генетического тестирования у пациентов ашкенази показало, что 20% носителей генов ашкенази не идентифицируют себя как потомков ашкенази и, следовательно, потенциально будут исключены из критериев скрининга существующих программ, включающих происхождение ашкенази как один из основополагающих признаков риска развития наследственных форм рака, в частности ПАПЖ. В данном исследовании авторы также обнаружили, что из 393 носителей мутаций генов *BRCA1/2* с доступными данными о семейном анамнезе рака 44% не имели семейного анамнеза рака, связанного с *BRCA* [22]. Недавнее исследование IMPACT, проведенное группой авторов из США, показало, что из 76 пациентов, страдающих распространенными формами ПАПЖ, герминальные мутации выявлены у 21,5%. Авторы обратили особое внимание, что более половины пациентов исследуемой группы не подходили по критериям включения, используемым в программах скрининга на основе фенотипических данных и семейного анамнеза [23]. В совокупности полученные литературные данные убедительно подтверждают расширение показаний к генетическому тестированию для пациентов, групп риска ПАПЖ без семейного анамнеза, а также для больных с установленным диагнозом ПАПЖ для определения тактики противоопухолевого лечения [24].

В литературе достаточно данных о том, что наличие мутаций гена *BRCA* повышает риск возникновения ПАПЖ, однако влияние данных мутаций на клинические особенности развития болезни недостаточно изучены и представляют определенный клинический интерес. Проведенные когортные исследования показали, что у пациентов, страдающих ПАПЖ и имеющих герминальные мутации *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A* и *ATM*, заболевание диагностируется раньше, чем у пациентов без мутаций [25, 26]. Однако исследование, проведенное С. Ferrone *et al.* в популяции пациентов ашкенази, страдающих ПАПЖ, не выявило существенных различий между наличием мутаций *BRCA* и какими-либо клинико-патологическими признаками болезни, в том числе моментом манифестации ПАПЖ [27]. Прогностическая роль мутаций *BRCA* при ПАПЖ окончательно не определена. Исследование Т. Golan *et al.*, включавшее пациентов ПАПЖ с различным статусом мутаций *BRCA*, показало, что медиана общей выживаемости пациентов, получающих терапию при наличии *BRCA*-мутаций, составляет 14 месяцев, а для больных без установленных герминальных мутаций – 12 месяцев. Стоит отметить, что на момент публикации медиана общей выживаемости у пациентов ПАПЖ с ранними стадиями заболевания вообще не была достигнута, поскольку 52% пациентов были живы на протяжении 60 месяцев с начала проведения исследования [28]. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что пациенты, страдающие ПАПЖ с выявленными мутациями *BRCA*, могут иметь значительно лучший прогноз, чем общая популяция больных ПАПЖ. Более поздние исследования «случай – контроль», проведенные группой Blair *et al.*, показали, что общая выживаемость и безрецидивный период после перенесенной операции у пациентов ПАПЖ с мутациями *BRCA1* и *BRCA2*, в сравнении с контрольной группой без мутаций, оказались достоверно ниже. Другое

исследование «случай – контроль», сравнивающее пациентов ПАПЖ на ранних стадиях с мутацией *BRCA*, перенесших хирургическую резекцию, с контрольной группой с *BRCA* – диким типом, не выявило статистически значимых различий медианы общей выживаемости в группах. Авторы пришли к выводу, что мутации *BRCA* не имели прогностического значения при ранних стадиях ПАПЖ [29]. По данным анализа 500 случаев базы генетических образцов пациентов, страдающих ПАПЖ, «Узнай свою опухоль» (Know Your Tumor), группа авторов из США установила статистически значимую взаимосвязь между наличием герминальных мутаций *BRCA* и результатами лечения платиносодержащими схемами химиотерапии. В этой же работе авторы отметили тот факт, что у пациентов на фоне прогрессирования ПАПЖ наличие герминальных мутаций связано с лучшими результатами химиотерапевтического лечения даже без добавления препаратов платины в терапевтические схемы [30].

***BRCA*-мутации: препараты платины и ПАПЖ**

Несмотря на то что проведенные многоцентровые исследования эффективности применения схем FOLFIRINOX и «гемцитабин плюс наб-паклитаксел» в лечении ПАПЖ доказали более высокую эффективность вышеупомянутых схем в сравнении с монотерапией препаратом гемцитабин, исследователям еще предстоит провести сравнительные многоцентровые рандомизированные исследования для получения данных о том, какая схема более эффективна. Недавнее исследование, проведенное у 485 пациентов с локализованными и местнораспространенными формами ПАПЖ, выявило более достоверную связь применения схемы FOLFIRINOX с более высокой частотой ответов в сравнении со схемой «гемцитабин плюс наб-паклитаксел» (19 против 6%; $p = 0,001$), однако в данной работе авторы сообщили о том, что показатели общей выживаемости в группах исследования схем химиотерапии достоверно не различались [31]. Ретроспективные исследования применения схем FOLFIRINOX и «гемцитабин плюс наб-паклитаксел» в лечении метастатических стадий ПАПЖ показали взаимно противоположные результаты эффективности предлагаемых схем и влияния их на общую выживаемость больных. Большая часть авторов сходятся во мнении, что достоверных различий в применении данных схем при лечении метастатических стадий ПАПЖ пока не получено [32, 33]. Учитывая полученные результаты исследований, а также данные о крайне высокой токсичности, связанной с применением схемы FOLFIRINOX, поиск маркеров «чувствительности» к тем или иным компонентам химиотерапевтических схем может стать важным моментом в подборе оптимального режима лечения ПАПЖ. Фенотип опухолей с герминальными мутациями *BRCA1/2*, по мнению ряда авторов, делает их более чувствительными к химиопрепаратам, вызывающим повреждение структуры ДНК, например препаратам платины. Проведенные ранее исследования показали, что клетки с диким типом *BRCA1* более чувствительны к лечению цисплатином [33]. При наличии *BRCA*-мутаций эти клетки не могут должным образом восстановить повреждение ДНК, что приводит к нестабильности генома и гибели клеток [34]. На сегодняшний день в литературе представлены ряд работ, посвященных эффективности схемы FOLFIRINOX у пациентов с мутациями *BRCA*. Наи-

более крупное исследование провели Golan *et al.* в 2014 году. В него был включен 71 пациент ПАПЖ с наличием *BRCA*-мутации. В данной работе авторы пришли к выводу, что среди пациентов с зарегистрированной прогрессией ПАПЖ цифры общей выживаемости оказались значительно выше в группе больных, получавших платиносодержащие схемы химиотерапии (22 против 9 месяцев) [35]. В дальнейшем ряд других ретроспективных когортных исследований также показали достоверное улучшение исходов лечения пациентов *BRCA*-положительных ПАПЖ как с локализованными, так и местнораспространенными и метастатическими стадиями болезни при использовании препаратов платины. Blair *et al.* в своем исследовании показали, что медиана выживаемости значительно выше в группе *BRCA*-положительных больных, получивших платиносодержащие схемы химиотерапии после проведения оперативного лечения ПАПЖ, в сравнении с группой *BRCA*-положительных пациентов, которым препараты платины не назначали (31,0 против 17,8 месяца) [36]. В исследовании Reiss *et al.* авторы показали, что медиана общей выживаемости у пациентов, страдающих ПАПЖ, с наличием мутаций *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2*, получавших препараты платины, по сравнению с пациентами, получавшими лечение без применения платины, составила 20,1 против 15,5 месяца [37]. S. Yu *et al.* в своей обзорной статье сообщили, что у *BRCA*-положительных пациентов с ПАПЖ, которым была выполнена операция после проведения неoadъювантной химиотерапии с применением препаратов платины, общая выживаемость составила 23,1 месяца (HR = 0,12) [38]. Учитывая, что большинство литературных данных включают в себя результаты ретроспективных одноцентровых исследований, сделать однозначный вывод о взаимосвязи мутаций *BRCA1/2* с чувствительностью ПАПЖ к препаратам платины преждевременно. Для решения данного вопроса необходимо проведение рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования. Более того, в литературе также недостаточно освещен вопрос сравнения эффективности схем FOLFIRINOX или «гемцитабин плюс цисплатин».

BRCA-мутации: PARP-ингибиторы и ПАПЖ

Чувствительность *BRCA*-дефицитных опухолей к ингибированию PARP была впервые описана в 2005 году, когда исследователи *in vitro* определили, что потеря функции как *BRCA*, так и PARP приводит к гибели клеток [39]. PARP представляет собой важное семейство ферментов, активация которых происходит в ответ на повреждения ДНК. Хотя точный механизм действия PARP-белков до конца не изучен, одна из теорий гласит, что ингибирование PARP-белков предотвращает восстановление одноцепочечных разрывов ДНК в клетках, приводя к накоплению ряда ошибок, что приводит к геномной нестабильности и гибели клеток. Ингибирование активности PARP оценено в ходе I фазы исследования препарата олапариб, и была подтверждена активность исследуемого вещества в нескольких различных типах опухолей, содержащих *BRCA*-мутации [40]. При раке яичников ингибиторы PARP одобрены FDA для использования в качестве поддерживающей терапии у пациенток с рецидивирующими формами болезни, у которых ранее был достигнут полный или частичный ответ на препараты платины [41]. При распространенном раке молочной железы

PARP-ингибиторы продемонстрировали улучшение безрецидивной выживаемости у пациенток с HER2-отрицательными опухолями с положительной мутацией *BRCA* [42]. Учитывая успех применения ингибиторов PARP при различных видах рака, ассоциированных с *BRCA*, интерес исследователей был обращен на применение этих препаратов у пациентов с *BRCA*-положительными ПАПЖ. На сегодняшний день в литературе есть данные о проведении нескольких этапов II фазы исследования активности PARP-ингибиторов у такой группы больных [43–45]. В исследовании B. Kaufmann *et al.* в группе из 23 пациентов с местнораспространенными стадиями ПАПЖ, прогрессией на фоне двух линий химиотерапии и мутациями *BRCA1/2*, частота ответов на лечение препаратом олапариб составила 21,7% [45]. Однако в работе M. Lowery *et al.* при исследовании активности велипариба в качестве третьей линии терапии у 16 пациентов с распространенными стадиями *BRCA*-положительной ПАПЖ авторы не зарегистрировали ни одного объективного ответа на лечение. По мнению авторов, данная ситуация могла быть связана с наличием различий в механизмах действия олапариба и велипариба. Кроме того, авторы указывают на большой (до 88% пациентов) процент применения препаратов платины в популяции группы исследования, а также высокие цифры прогрессирования заболевания на фоне лечения (64% больных спрессиоровали в течение месяца с начала лечения), что может указывать на высокий уровень резистентности опухоли к терапии в целом [44]. В доступной нам литературе описаны комбинированные режимы, включающие химиотерапию и ингибиторы PARP. Исследование фазы II по сравнению комбинации схемы «гемцитабин и цисплатин» с велипарибом или без него в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенными формами ПАПЖ и наличием мутаций *BRCA1/2* или *PALB2* не показало значимого преимущества комбинации терапии с велипарибом (74,1 против 65,2%; $p = 0,55$) [43].

Относительно недавно были опубликованы данные исследования Pancreas Cancer Olaparib Ongoing (POLO), целью которого было определение активности олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ПАПЖ после ответа на химиотерапию препаратами платины. По данным результатов проведенного исследования, выживаемость без прогрессии была значительно выше в группе олапариба (7,4 против 3,8 месяца). На момент публикации данные по общей выживаемости пациентов в группах исследования были предварительными, но показали отсутствие существенной разницы в этом показателе между группами (18,9 против 18,1) [46]. В работе O'Reilly *et al.*, включавшей 10 пациентов с *BRCA* или *PALB2*-положительными ПАПЖ, получивших не менее четырех курсов платиносодержащей терапии и впоследствии получающих ингибитор PARP в качестве поддерживающей терапии, авторы зарегистрировали медиану безрецидивной выживаемости на уровне 23,4 месяца [43]. В свете полученных результатов FDA одобрило олапариб для поддерживающей терапии у пациентов с метастатическими стадиями *BRCA1/2*-положительных ПАПЖ, которые не прогрессировали, по крайней мере, в течение 16 недель на терапии препаратами первой линии. Однако на сегодняшний день окончательно не решен вопрос

о перспективах назначения PARP-ингибиторов у пациентов с *PALB2*- и *ATM*-мутациями.

BRCA-мутации: иммунотерапия

Ингибиторы контрольных точек (анти-PD1/PDL1 и CTLA-4) произвели революцию в лечении многих видов рака, но их эффективность в отношении ПАПЖ остается ограниченной. Нестабильность генома и повышенная общая мутационная нагрузка мутантных *BRCA* приводят к появлению неоантигенов, которые могут повышать эффективность иммунотерапии опухолей, в том числе ПАПЖ [47]. Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что опухоли с мутацией *BRCA2* проявляют повышенную активность в контрольных точках и воздействуют на иммунное микроокружение самой опухоли [37]. Эти данные породили теорию об ассоциации между мутациями *BRCA* и *PD-L1*, при которой экспрессия данного маркера в ПАПЖ может выступать в качестве прогностического маркера для иммунотерапии [48, 49]. Новая стратегия лечения ПАПЖ с мутациями *BRCA* заключается в комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек и ингибиторов PARP. Учитывая, что лечение с применением PARP-ингибиторов увеличивает экспрессию PD-L1 и общую мутационную нагрузку, сочетание с иммунотерапией потенциально может иметь синергетическое действие на ПАПЖ. В настоящее время проводятся исследования эффективности PARP-ингибиторов в комбинации с ингибиторами и блокаторами иммунных контрольных точек. Предварительные результаты этих испытаний имеют многообещающие результаты [50]. В настоящее время проводится клиническое исследование PARPVAX, целью которого является определение эффективности комбинации PARP-ингибиторов с нирапарибом плюс либо ипилимумабом, либо ниволумабом в качестве поддерживающей терапии после достижения объективного ответа на платиносодержащую терапию (NCT03404960). Также активно проходит исследование II фазы изучения режимов комбинированной терапии, включающих олапариб плюс дурвалумаб и их влияние на геномные маркеры при ПАПЖ (NCT03851614). Относительно недавно было начато клиническое исследование, сравнивающее эффективность комбинации олапариба с пембролизумабом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ПАПЖ с мутациями *BRCA1/BRCA2* (NCT04548752). Учитывая последние данные о эффективности PARP-ингибиторов при ПАПЖ, использование их в комбинации с блокаторами иммунных контрольных точек остается активной областью исследований.

Заключение

Клиническое применение знаний о *BRCA*-мутациях при ПАПЖ находится на начальном этапе. Однако в последние годы были достигнуты значительные успехи в данном направлении. Вероятно, расширение показаний для диагностики этих мутаций в будущем может войти в протоколы выявления групп риска ПАПЖ и в качестве маркера чувствительности ПАПЖ к терапевтическим агентам.

Список литературы / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73 (1): 17–48. <https://doi.org/10.3322/caacc.21763>
2. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Карданова И.Г., Кочорова Л.В., Доданова И.В. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в Российской Федерации: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28 (3): 97–111. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111>
3. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Карданова И.Г., Кочорова Л.В., Доданова И.В. Incidence rates of pancreatic malignancies in the Russian Federation: A retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021; 28 (3): 97–111. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111>
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021; 252.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). М.: Moscow Research Institute of Oncology n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology. 2021; 252.
6. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Доданов, И.В., Хизжа В.В., Язенок А.В., Яковенко Т.В. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2021; 23 (2): 155–164. <https://doi.org/10.17816/bmra60343>
7. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Доданов, И.В., Хизжа В.В., Язенок А.В., Яковенко Т.В. Analysis of statistical indicators of the population of St. Petersburg suffering from malignant neoplasms of the pancreas. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021; 23 (2): 155–164. <https://doi.org/10.17816/bmra60343>
8. Моисеенко В.Е., Пономарев П.А., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Вишняков Н.И. Анализ клинических характеристик пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, получивших медицинскую помощь в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 год. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.* 2022; 29 (2): 16–23. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-2-16-23>
9. Моисеенко В.Е., Пономарев П.А., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Вишняков Н.И. Analysis of the clinical characteristics of patients with malignant neoplasms of the pancreas who received medical care in hospitals in St. Petersburg in the period from 2015 to 2020. *Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlova.* 2022; 29 (2): 16–23. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-2-16-23>
10. Trikuathan G., Lou E., Maitra A., Majumder S. Early detection of pancreatic cancer: Current state and future opportunities. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021; 37 (5): 532–538. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000770>
11. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Hallora C.M., Faluy O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gilmore R., Anthony A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbicki J.R., Middleton G.W., Büchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017; 389 (10073): 1011–1024. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32409-6)
12. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364 (19): 1817–1825. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1011923>
13. Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C. et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: Deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res.* 2002; 62 (13): 3789–3793.
14. Roberts N.J., Norris A.L., Petersen G.M. et al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2016; 6 (2): 166–175. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0402>
15. Salo-Mullen E.E., O'Reilly E.M., Kelsen D.P., Ashraf A.M., Lowery M.A., Yu K.H., Reidy D.L., Epstein A.S., Lincoln A., Saldia A., Jacobs L.M., Rau-Murthy R., Zhang L. et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer.* 2015; 121: 4382–4388. <https://doi.org/10.1002/cncr.29664>
16. Greer J.B., Lynch H.T., Brand R.E. Hereditary pancreatic cancer: A clinical perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23: 159–70. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.02.001>
17. Greer J.B., Whitcomb D.C., Brand R.E. Genetic predisposition to pancreatic cancer: A brief review. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2564–2569. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01475.x>
18. Zhen D.B., Rabe K.G., Gallinger S., Syngal S., Schwartz A.G., Goggins M.G., Hruban R.H., Cole M.L., McWilliams R.R., Roberts N.J., Cannon-Albright L.A., Li D., Moyes K., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Seminara D., Klein A.P., Petersen G.M. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genetics in Medicine.* 2015; 17 (7): 569–577. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>
19. Møller P., Hagen A.I., Apold J., Maehle L., Clark N., Fiane B., Løvstett K., Hovig E., Vabø A. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 1713–1717. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.023>
20. Holter S., Borgida A., Dodd A., Grant R., Semotiuk K., Hedley D., Dhani N., Narod S., Akbari M., Moore M., Gallinger S. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3124–3129. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.7401>
21. Shindo K., Yu J., Suenaga M., Fesharakizadeh S., Cho C., Macgregor-Das A., Siddiqui A., Witmer P.D., Tamura K., Song T.J., Navarro Almario J.A., Brant A., Borges M., Ford M., Barkley T., He J., Weiss M.J., Wolfgang C.L., Roberts N.J., Hruban R.H., Klein A.P., Goggins M. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3382–3390. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.3502>
22. Kondo T., Kanai M., Kou T., Sakuma T., Mochizuki H., Kamada M., Nakatsui M., Uza N., Kodama Y., Masui T., Takaori K., Matsumoto S., Miyake H., Okuno Y., Muto M. Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2018; 9: 19817–19825. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24865>
23. Gabai-Kapara E., Lahad A., Kaufman B., Friedman E., Segev S., Renbaum P., Beeri R., Gal M., Grinshpun-Cohen J., Djemal K., Mandell J.B., Lee M.K., Benur U., Catane R., King M.C., Levy-Lahad E. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 14205–14210. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415979111>
24. Manoharan R., Loggenberg K., Sanderson S., Burnell M., Wardle J., Gessler S., Side L., Balogun N., Desai R., Kumar A., Dorkins H., Wallis Y., Chapman C., Taylor R., Jacobs C., Tomlinson I., McGuire A., Beller U., Menon U., Jacobs I. Population testing for cancer predisposing BRCA1/BRCA2 mutations in the Ashkenazi-Jewish community: A randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107: 379–390. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju379>
25. Metcalfe K.A., Poll A., Royer R., Uacuchaqui M., Tulman A., Sun P., Narod S.A. Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 387–391. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.0712>

22. Tennen R.I., Laskey S.B., Koelsch B.L., McIntyre M.H., Tung J.Y. Identifying Ashkenazi Jewish BRCA1/2 founder variants in individuals who do not self-report Jewish ancestry. *Sci Rep*. 2020; 10: 7669. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63466-x>
23. Mandelker D., Zhang L., Kemel Y., Stadler Z.K., Joseph V., Zehir A., Pradhan N., Arnold A., Walsh M.F., Li Y., Balakrishnan A.R., Syed A., Prosad M., Nafa K., Carlo M.L., Cadoo K.A., Sheehan M., Fleischut M.H., Salo-Mullen E., Trotter M., Lipkin S.M., Lincoln A., Mukherjee S., Ravichandran V., Cambria R., Galle J., Abida W., Arcila M.E., Benayed R., Shah R., Yu K., Bajorin D.F., Coleman J.A., Leach S.D., Lowery M.A., Garcia-Aguilar J., Karloff P.W., Sawyers C.L., Dickler M.N., Saltz L., Motzer R.J., O'Reilly E.M., Scher H.I., Baselga J., Klimstra D.S., Solit D.B., Hyman D.M., Berger M.F., Ladanyi M., Robson M.E., Offit K. Mutation detection in patients with advanced cancer by universal sequencing of cancer-related genes in tumor and normal DNA vs guideline-based germline testing. *JAMA*. 2017; 318: 825–835. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11137>
24. Daly M.B., Pilarski R., Yurgelun M.B., Berry M.P., Buys S.S., Dickson P., Domchek S.M., Elkhany A., Friedman S., Garber J.E., Goggins M., Hufon M.L., Khan S., Klein C., Kohlmann W., Kurian A.W., Laronga C., Litton J.K., Mak J.S., Menendez C.S., Merajver S.D., Norquist B.S., Offit K., Pal T., Pederson H.J., Reiser G., Shannon K.M., Viswanathan K., Weitzel J.N., Wick M.J., Wisinski K.B., Dwyer M.A., Darlow S.D. NCCN Guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic cancer. A PACGENE study. *Genet Med*. 2015; 17: 569–577. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>
25. Zhen D.B., Rabe K.G., Gallinger S., Syngal S., Schwartz A.G., Goggins M.G., Hruban R.H., Cole M.L., McWilliams R.R., Roberts N.J., Cannon-Albright L.A., Li D., Moyes K., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Seminara D., Klein A.P., Petersen G.M. BRCA1, BRCA2, PALB2 and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genet Med*. 2015; 17: 569–577. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>
26. Smith A.L., Wong C., Cuggia A., Borgida A., Holter S., Hall A., Connor A.A., Bascuñana C., Asselah J., Bouganin M., Poulin V., Jolivet J., Vafidis P., Le P., Martel G., Lemay F., Beaudoin A., Rafazand K., Chaudhury P., Barkun J., Metrakos P., Marcus V., Omeroglu A., Chong G., Akbari M.R., Faulkes W.D., Gallinger S., Zogopoulos G. Reflex testing for germline BRCA1, BRCA2, PALB2 and ATM mutations in pancreatic cancer: Mutation prevalence and clinical outcomes from two canadian research registries. *JCO Precision Oncology*. 2018; 2: 1–16. <https://doi.org/10.1200/po.17.00098>
27. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H., Allen P.J., Jamagin W., Brennan M.F., Offit K., Robson M.E. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 433–438. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.5546>
28. Golan T., Kanji Z.S., Epelbaum R., Devaud N., Dagan E., Holter S., Aderka D., Paluch-Shimon S., Kaufman B., Gershoni-Baruch R., Hedley D., Moore M.J., Friedman E., Gallinger S. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014; 111: 1132–1138. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
29. Golan T., Sella T., O'Reilly E.M., Katz M.H., Epelbaum R., Kelsen D.P., Borgida A., Maynard H., Kinder H., Friedman E., Javle M., Gallinger S. Overall survival and clinical characteristics of BRCA mutation carriers with stage I/II pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017; 116: 697–702. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.19>
30. Pishvaee M.J., Blais E.M., Brody J.R., Lyons E., DeArbeloa P., Hendifar A., Mikhail S., Chung V., Sahai V., Sahal D.P.S., Bellakbira S., Thach D., Rahib L., Madhavan S., Matrisian L.M., Petricoin E.F. 3rd. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: A retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 508–518. [https://doi.org/10.1016/s1473-2045\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/s1473-2045(20)30074-7)
31. Perri G., Prakash L., Qiao W., Varadhachary G.R., Wolff R., Fogelman D., Overman M., Pant S., Javle M., Koay E.J., Herman J., Kim M., Ikoma N., Tzeng C.W., Lee J.E., Katz M.H.G. Response and survival associated with first-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2020; 155: 832–839. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2286>
32. Willet N., Saint A., Pointet A.L., Tougeron D., Pernot S., Pozet A., Bechade D., Trouilloud I., Lourenco N., Hautefeuille V., Locher C., Desrues J., Artru P., Thiriot Bidault A., Le Roy B., Pezet D., Philip J.M., Taieb J. FOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel as first-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer: A comparative propensity score study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2019; 12: 1756284819878660. <https://doi.org/10.1177/1756284819878660>
33. Bhattacharyya A., Ear U.S., Koller B.H., Weichselbaum R.R., Bishop D.K. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275: 23899–23903. <https://doi.org/10.1074/jbc.c000276200>
34. Mylavaram S., Das A., Roy M. Role of BRCA mutations in the modulation of response to platinum therapy. *Frontiers in Oncology*. 2018; 8: 16. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00016>
35. Golan T., Kanji Z.S., Epelbaum R., Devaud N., Dagan E., Holter S., Aderka D., Paluch-Shimon S., Kaufman B., Gershoni-Baruch R., Hedley D., Moore M.J., Friedman E., Gallinger S. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014; 111: 1132–1138. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418>
36. Blair A.B., Groot V.P., Gemenetzis G., Wei J., Cameron J.L., Weiss M.J., Goggins M., Wolfgang C.L., Yu J., He J. BRCA1/BRCA2 germline mutation carriers and sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018; 226: 630–637. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.021>
37. Reiss K.A., Yu S., Judy R., Symecko H., Nathanson K.L., Domchek S.M. Retrospective survival analysis of patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma and germline BRCA or PALB2 mutations. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2: 1–9. <https://doi.org/10.1200/po.17.00152>
38. Yu S., Agarwal P., Mantani R., Symecko H., Spielman K., O'Hara M., O'Dwyer P.J., Schneider C., Teitelbaum U., Nathanson K.L., Domchek S.M., Reiss K.A. Retrospective survival analysis of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA or PALB2 mutation. *JCO Precis Oncol*. 2019; 2: 1–11. <https://doi.org/10.1200/po.18.00271>
39. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 434: 917–922. <https://doi.org/10.1038/nature03445>
40. Mirza M.R., Coleman R.L., González-Martín A., Moore K.N., Colombo N., Ray-Coquard I., Pignata S. The forefront of ovarian cancer therapy: Update on PARP inhibitors. *Ann Oncol*. 2020; 31: 1148–1159. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.004>
41. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A., Fabbro M., Ledermann J.A., Lorusso D., Vergote I., Ben-Baruch N.E., Marth C., Magdy R., Christensen R.D., Berik J.S., Dørum A., Tinker A.V., du Bois A., González-Martín A., Follana P., Benigno B., Rosenberg P., Gilbert L., Rimel B.J., Buscema J., Balser J.P., Agarwal S., Matulis O.A. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375: 2154–2164. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611310>
42. Litton J.K., Rugo H.S., Eth J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H., Fehrenbacher L., Yerushalmi R., Mina L.A., Martin M., Roché H., Im Y.H., Quek R.G.W., Markova D., Tudor I.C., Hannah A.L., Eiermann W., Blum J.L. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379: 753–763. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905>
43. O'Reilly E.M., Lee J.W., Zalupski M., Capanu M., Park J., Golan T., Tahover E., Lowery M.A., Chou J.F., Sahai V., Brenner R., Kindler H.L., Yu K.H., Zervoudakis A., Vemuri S., Stadler Z.K., Do R.K.G., Dhani N., Chen A.P., Kelsen D.P. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 1378–1388. PMID: 31976786 DOI: 10.1200/JCO.19.02931.
44. Lowery M.A., Kelsen D.P., Capanu M., Smith S.C., Lee J.W., Stadler Z.K., Moore M.J., Kindler H.L., Golan T., Segal A., Maynard H., Hollywood E., Moynahan M., Salo-Mullen E.E., Do R.K.G., Chen A.P., Yu K.H., Tang L.H., O'Reilly E.M. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2018; 89: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.004>
45. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J., Mitchell G., Fried G., Stemmer S.M., Hubert A., Rosengarten O., Steiner M., Loman N., Bowen K., Fielding A., Domchek S.M. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 244–250. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.2728>
46. Golan T., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J., Park J.O., Hochhauser D., Arnold D., Oh D.Y., Reinacher-Schick A., Tortora G., Alglu H., O'Reilly E.M., McGuinness D., Cui K.Y., Schlienger K., Locker G.Y., Kindler H.L. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 317–327. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903387>
47. Waddell N., Pajic M., Patch A.M., Chang D.K., Kassahn K.S., Bailey P., Johns A.L., Miller D., Nones K., Quek K., Quinn M.C., Robertson A.J., Fadlullah M.Z., Brunxer T.J., Christ A.N., Harilwong I., Idrisoglu S., Manning S., Nourse C., Nourbakhsh E., Wani S., Wilson P.J., Markham E., et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015; 518: 495–501. <https://doi.org/10.1038/nature13719>
48. Sato H., Niimi A., Yasuhara T., Permata T.B.M., Hagiwara Y., Isono M., Nuryadi E., Sekine R., Oike T., Kokori S., Yoshimoto Y., Held K.D., Suzuki Y., Kono K., Miyagawa K., Nakano T., Shibata A. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nat Commun*. 2017; 8: 175. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01883-9>
49. Seebach A., Zimmer K., Kocher F., Puccini A., Xiu J., Nabhan C., Elliott A., Goldberg R.M., Grothey A., Shields A.F., Battaglin F., El-Deiry W.S., Philip P.A., Marshall J.L., Hall M., Korn W.M., Lenz H.J., Wolf D., Feistritz C., Spizzo G. Molecular characteristics of BRCA1/2 and PALB2 mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2020; 5: e000942. PMID: 33229504. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000942>
50. Vikas P., Borcherdig N., Chennamadhavuni A., Garje R. Therapeutic potential of combining PARP inhibitor and immunotherapy in solid tumors. *Front Oncol*. 2020; 10: 570. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00570>

Статья поступила / Received 15.06.23

Получена после рецензирования / Revised 06.10.23

Принята в печать / Accepted 11.10.23

Сведения об авторах

Моисеенко Владислав Евгеньевич, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

Павловский Александр Васильевич, д.м.н., г.н.с.¹. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

Попов Сергей Александрович, к.м.н., врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2¹. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0004-5158-8895

Гранов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель¹. E-mail: d.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452

Турлак Анастасия Сергеевна, клинический ординатор кафедры радиологии, хирургии и онкологии¹. E-mail: a_turlak18@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2207-767x

Аванесян Гарри Рубенович, студент VI курса педиатрического факультета²

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Моисеенко Владислав Евгеньевич. E-mail: tmpr@inbox.ru

Для цитирования: Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Попов С.А., Гранов Д.А., Турлак А.С., Аванесян Г.Р. Клиническое значение герминальных мутаций в гене BRCA1/2 при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2023; (36): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-7-12>

About authors

Moiseenko Vladislav E., PhD Med, surgeon, oncologist of Dept of Surgery No. 2¹. E-mail: tmpr@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5058-8821

Pavlovsky Alexander V., DM Sci (habil.), chief researcher¹. E-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3994-1329

Popov Sergey A., PhD Med, surgeon, oncologist of Dept of Surgery No. 2¹. E-mail: spsergey@inbox.ru. ORCID: 0000-0004-5158-8895

Granov Dmitry A., DM Sci (habil.), professor, academical of RAS, scientific director¹. E-mail: d.granov@gmail.ru. ORCID: 0000-0002-8746-8452

Turlak Anastasia S., clinical resident of Dept of Radiology, Surgery and Oncology¹. E-mail: a_turlak18@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2207-767x

Avanesyan Garry R., 6th year student of Faculty of Pediatrics²

¹Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academical A.M. Granov, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Moiseenko Vladislav E. E-mail: tmpr@inbox.ru

For citation: Moiseenko V.E., Pavlovskii A.V., Popov S.A., Granov D.A., Turlak A.S., Avanesyan G.R. Clinical significance of germline mutations in BRCA1/2 gene in pancreatic ductal adenocarcinoma (literature review). *Medical alphabet*. 2023; (36): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-7-12>



Тактика комбинированного / комплексного лечения больных раком молочной железы с изолированным метастатическим поражением надключичных или парастеральных лимфатических узлов

П. И. Куприянов², А. Д. Зикиряходжаев¹, И. В. Решетов², Е. А. Рассказова¹,
Ф. С. Хугаева¹, Ю. В. Бутова¹, И. С. Дуадзе²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о 134 больных раком молочной железы, у которых были диагностированы поражения парастеральных, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов. Проанализирована эффективность хирургического или лучевого воздействия на область надключичных/парастеральных лимфатических узлов при их метастатическом поражении. Оценка выживаемости показала, что через 1 год наблюдения значения показателя были практически одинаковыми, составив в группах 1А (хирургическое лечение) и 1Б (лучевая терапия) соответственно 96,3 и 96,4%. Через 3 года значение показателя было несколько выше в подгруппе 1Б – 80,4%, тогда как в группе 1А составило 77,8%, 5-летняя выживаемость в группе 1А была на уровне 33,3%, в группе 1Б значение показателя было выше и составило 44,6%, во 2 группе – 78,4%. При этом статистически значимых различий во все сроки исследования выявлено не было. Сравнение уровней выживаемости в группах, выполненное с помощью F-критерия Кокса, также показало наличие статистически межгрупповых значимых различий ($F = 2,455$; $p = 0,0005$). Мы считаем, что результаты проведенного нами исследования в полной мере согласуются с современной тенденцией в лечении РМЖ, которую можно определить фразой «чем меньше хирургии, тем лучше». По нашим данным, хирургическое удаление метастатически измененных лимфатических узлов надключичных и парастеральных уступает лучевой терапии при сравнении 5-летней общей выживаемости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, парастеральные лимфатические узлы, надключичные лимфатические узлы, комбинированное лечение, комплексное лечение, лимфаденэктомия, реабилитация, прогноз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tactics of combined/complex treatment of breast cancer patients with isolated metastatic lesion of supraclavicular or parasternal lymph nodes

P. I. Kupriyanov², A. D. Zikiryakhodzhaev¹, I. V. Reshetov², E. A. Rasskazova¹,
F. S. Khugaeva¹, Yu. V. Butova¹, I. S. Duadze²

¹Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents data on 134 breast cancer patients who were diagnosed with lesions of the parasternal, supraclavicular, subclavian and axillary lymph nodes. The effectiveness of surgical or radiation exposure to the supraclavicular/parasternal lymph nodes in their metastatic lesion was analyzed. The survival assessment showed that after 1 year of follow-up, the values of the indicator were almost the same, amounting to 96.3 and 96.4%, respectively, in groups 1A (surgical treatment) and 1B (radiation therapy). After 3 years, the indicator value was slightly higher in subgroup 1B – 80.4%, while in group 1A it was 77.8%, 5-year survival in group 1A was at the level of 33.3%, in group 1B the indicator value was higher and amounted to 44.6%, in group 2 – 78.4%. At the same time, there were no statistically significant differences in all the terms of the study. We believe that the results of our study are fully consistent with the current trend in the treatment of breast cancer, which can be defined by the phrase 'the less surgery, the better'. According to our data, surgical removal of metastatically altered supraclavicular and parasternal lymph nodes is inferior to radiation therapy when comparing 5-year overall survival.

KEYWORDS: breast cancer, parasternal lymph nodes, supraclavicular lymph nodes, combined treatment, complex treatment, lymphadenectomy, rehabilitation, prognosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак молочной железы – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. Метастазы рака молочной железы (РМЖ) в надключичные и парастеральные лимфатические узлы (ЛУ) рассматривают в качестве одного из признаков, ухудшающих прогноз заболевания [1–4]. При достижении полного ответа на лечение опухоли при ее локализации в молочной железе и подмышечных ЛУ отмечают более высокую выживаемость, у таких пациенток наблюдают более высокую эффективность в отношении лечения агрессивных HER2-позитивных типов опухоли [3, 5].

Убедительные данные, подтверждающие целесообразность назначения комбинированного лечения категории больных РМЖ с поражением надключичных и парастеральных ЛУ, на сегодняшний день отсутствуют, роль хирургического лечения при метастазах в надключичные ЛУ дискутируют.

Ряд авторов считают эффективным проведение лучевой терапии надключичной области, полагая, что применение этого метода способствует повышению уровня выживаемости больных [6–10]. Тем не менее необходимость выполнения лимфаденэктомии надключичных ЛУ у данной категории пациентов активно дискутируют. С одной стороны, ряд авторов

утверждают, что выполнение этого вмешательства позволяет повысить выживаемость пациенток [12–14], в то время как другие авторы сообщают об отсутствии преимуществ от выполнения хирургического вмешательства [11].

Есть мнение, что при РМЖ расширенную лимфаденэктомию следует исключить, поскольку заболевание является системным, пациенты получают больше преимуществ от адъювантного специального противоопухолевого лечения, чем при выполнении расширенной лимфодиссекции [15, 16].

Материалы и методы

В исследование в МНИОИ имени П. А. Герцена было включено 134 больных РМЖ, у которых были диагностированы поражения парастеральных, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов, которые были включены в две группы.

Группу 1 составили 83 женщины с поражением надключичных и парастеральных ЛУ, как изолированных, так и в сочетании с поражением любых других групп ЛУ.

В группу 1А были включены 27 женщин, которым выполнялось удаление пораженных лимфоузлов, в том числе в 18 случаях – лимфаденэктомия надключичных лимфоузлов, в 9 случаях – лимфаденэктомия парастеральных лимфоузлов.

В группу 1Б были включены 56 пациенток, которые получили различные варианты химио-, таргетной и лучевой терапии: 41 пациентке было проведено облучение надключичных, 15 пациенткам – парастеральных лимфоузлов.

Группу 2 составила 51 пациентка, у которых наблюдали изолированные или сочетанные поражения только подключичных или подмышечных ЛУ, то есть pN3. Группа 2 проанализирована для сравнения выживаемости пациенток с группой 1.

Средний возраст пациенток в исследовании – $52,2 \pm 1,2$ года.

В группе 1 было 56 (67,5%) пациенток с сочетанным поражением лимфоузлов, тогда как в группе 2 значение этого показателя было статистически значимо ниже ($p = 0,034$) – 26 женщин (51,0%) (табл. 1).

В группе 1 у 23 (27,7%) женщин были поражены парастеральные лимфоузлы и у всех пациенток этой группы – надключичные лимфоузлы (табл. 2). Частота поражения подключичных лимфоузлов в этой группе составила 44 (53,0%) случая, подмышечных – 24 (28,9%) случая.

В группе 2 было отмечено по 34 (66,7%) случая поражения подключичных и подмышечных лимфатических узлов.

Результаты core-биопсии в группах больных РМЖ приведены в таблице 3. Как видно, у абсолютного большинства больных обеих групп был выявлен инфильтративный протоковый рак – в 68 (81,9%) случаях в группе 1 и у 40 (78,4%) пациенток – в группе 2.

Дольковый рак был обнаружен у 4 (4,8%) пациенток группы 1, в группе 2 – чаще – у 7 (13,7%) пациенток, однако выявленные различия не достигали статистической

Таблица 1
Распределение обследуемых пациенток по характеру поражения лимфоузлов

Поражение лимфоузлов	Группа 1, n = 83		Группа 2, n = 51		p
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Сочетанное	56	67,5	26	51,0	0,034*
Изолированное	27	32,5	25	49,0	0,058
Всего	83	100,0	51	100,0	–

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,050$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2).

Таблица 2
Частота поражения различных лимфоузлов в группах пациенток

Поражение лимфоузлов	Группа 1, n = 83		Группа 2, n = 51		p
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Парастеральные	23	27,7	–	–	–
Надключичные	60	72,3	–	–	–
Подключичные	44	53,0	34	66,7	0,120
Более 10 подмышечных	24	28,9	34	66,7*	<0,001*

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,050$) относительно соответствующего показателя в группе 1 (критерий χ^2).

Таблица 3
Частота выявления различных гистологических признаков опухоли по результатам core-биопсии (n = 134)

Гистологический тип опухоли	Количество	
	Абс. число	Процент
Инфильтративный протоковый	108	80,6
Дольковый	11	8,2
Нейроэндокринный	9	6,7
Комбинированный	6	4,5

значимости ($p = 0,069$). Отмечено 7 (8,5%) случаев нейроэндокринного рака в группе 1 и 2 (3,9%) – в группе 2, комбинированный рак выявлен у 4 (4,8%) больных в группе 1 и в 2 (3,9%) случаях. По всем вышеперечисленным показателям статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p < 0,050$).

В то же время периваскулярная инвазия, а также признаки раковой эмболии были значительно чаще отмечены у женщин группы 1 – у 27 (32,5%) и 33 (39,8%) пациенток соответственно, тогда как в группе 2 значения этих показателей составили 2 (3,9%) и 9 (17,7%) случаев (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,008$).

Результаты

99 (73,9%) пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии, органосохраняющее лечение (радикальная или секторальная резекция молочной железы) была проведена 35 (26,1%) больным (табл. 4).

У 5 женщин выполнена лимфаденэктомия парастеральных ЛУ при выполнении радикальной мастэктомии, 18 пациенткам – надключичная лимфаденэктомия, 4 больным – парастеральная лимфаденэктомия.

Таким образом, хирургическое лечение измененных метастазами лимфатических узлов в абсолютных числах составило 27, преобладала надключичная лимфаденэктомия – 18. В 9 случаях была выполнена видеоторакоскопическая лимфаденэктомия с удалением парастеральной клетчатки в 1–4-м межреберьях.

Лимфаденэктомию различных групп ЛУ выполняли только пациенткам группы 1, женщинам группы 2 – только подмышечно-подключично-подлопаточную лимфаденэктомию.

Химиотерапия проведена всем 134 пациенткам с учетом стадии РМЖ, в 66 случаях пациентки получили таргетную терапию.

Адьювантная полихимиотерапия (АПХТ) проведена в 64 (47,8%) случаях, неоадьювантная (НАПХТ) – 70 (52,2%) женщинам.

В 52 (38,8%) случаях была использована схема CAF, 38 (28,4%) пациенткам – 4АС + 4Т, в 10 (7,5%) случаях – 4АС + 4ТН, в 17 (12,7%) случаях – 4ЕС + 4Д, в 16 (11,9%) случаях – АТ.

АПХТ была выполнена 21 (41,2%) пациентке из группы 2 и 43 (51,8%) женщинам группы 1, НАПХТ – всем 134 пациенткам, частота проведения остальных вариантов химиотерапии в группах больных статистически значимо не различалась.

Лучевая терапия проведена 56 пациенткам группы 1, при этом 41 пациентке было проведено облучение надключичных лимфатических узлов в случае метастазов, в 15 случаях – при метастазах в парастеральных лимфоузлах. Во всех

Таблица 4
Распределение пациенток по видам хирургического лечения ($n = 134$)

Вид хирургического лечения	Количество	
	Абс. число	Процент
Радикальная резекция	35	26,1
Радикальная мастэктомия	99	73,9

случаях мы использовали дистанционную лучевую терапию в традиционном режиме фракционирования. Дозы лучевой терапии при этом составили: при облучении над-, парастеральных лимфоузлов – РОД 2,5 Гр до СОД 50 Гр.

Успех в лекарственной терапии РМЖ и совершенствование методик лучевой терапии привели к идее отказа от подмышечной лимфаденэктомии в пользу лучевой терапии на зону лимфооттока у больных с любым числом пораженных сторожевых лимфатических узлов.

Необходимо отметить, что в группе лимфаденэктомии у 33% пациенток выявлены метастазы в доудаленных несигнальных лимфатических узлах (в 25% – до трех дополнительных пораженных лимфатических узлов, в 8% – в четырех лимфоузлах и более). При медиане наблюдения 6,1 года доля регионарных рецидивов была низка в обеих группах (0,43% – в группе аксиллярной лимфаденэктомии и 1,19% – в группе лучевой терапии на подмышечную область), а 5-летняя безрецидивная выживаемость – 86,9 и 82,7%; 5-летняя общая выживаемость – 93,3 и 92,5%; $p = 0,340$). Соответственно оба метода – лимфаденэктомия или лучевая терапия – имеют право быть, но при этом при лучевой терапии имеются преимущества в отношении функциональных результатов и качества жизни пациенток с диагнозом РМЖ.

На рисунке 1 представлены данные о выживаемости пациенток РМЖ. Через год после начала исследования

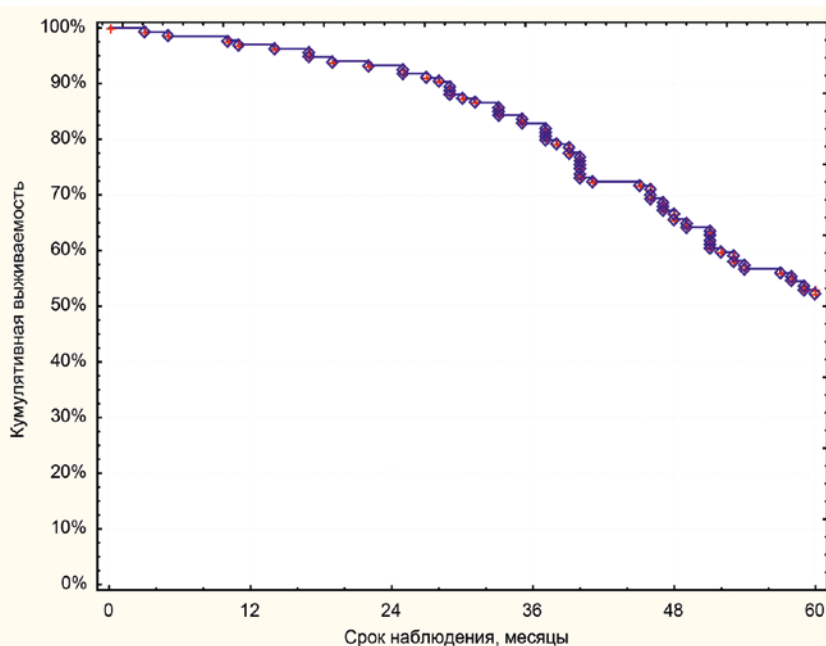


Рисунок 1. Выживаемость в общей выборке больных РМЖ ($n = 134$).

Таблица 5
Метастазирование опухоли после проведенного лечения

Метастазы	Группа 1А, n = 27		Группа 1Б, n = 56		p
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
В парастернальные ЛУ	4	14,8	3	5,4	0,182
В регионарные ЛУ	3	11,1	2	3,6	0,087
Отдаленные метастазы	5	18,5	5	8,9	0,168

умерло 4 пациентки, выживаемость составила 97,0%. В дальнейшем наблюдалось снижение выживаемости больных, включенных в исследование, при этом 2-летняя выживаемость больных составила 93,03 %, трехлетняя – 82,80 %, 5-летняя – 52,20 %.

Нами был проведен анализ частоты регрессии заболевания, метастазирования и выживаемости больных с поражением надключичных и парастеральных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения. Пациентки группы 1 с поражением надключичных и парастеральных ЛУ были разделены на две подгруппы в зависимости от варианта лечения.

В группу 1А были включены 27 женщин, которым выполнялось удаление пораженных лимфоузлов, в том числе – в 18 случаях лимфаденэктомия надключичных лимфоузлов, в 9 случаях – лимфаденэктомия парастеральных лимфоузлов.

В группу 1Б были включены 56 пациенток, которые получили различные варианты химио-, таргетной и лучевой терапии: 41 пациентке было проведено облучение надключичных, 15 пациенткам – парастеральных лимфоузлов. Дозы лучевой терапии при этом составили: при облучении над-, подключичных, парастеральных лимфоузлов справа – РОД 2,5 Гр до СОД 50 Гр. Далее, в зависимости от молекулярно-биологического типа опухоли, проведены таргетная терапия, гормонотерапия.

Группы 1А и 1Б были сопоставимы по возрасту пациенток, по времени возникновения метастазов в надключичные и парастеральные лимфатические узлы, по молекулярно-биологическому типу опухоли.

Сравнение частоты метастазирования опухоли после лечения показало, что в группе 1А чаще, чем в группе 1Б, выявляли метастазы в парастеральные и регионарные ЛУ (табл. 5). Частота отдаленных метастазов в группе 1А также была выше. При этом статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Оценка выживаемости показала, что через год наблюдения значения показатели были практически одинаковыми, составив в группах 1А и 1Б соответственно 96,3 и 96,4 % (табл. 6). Через 3 года значение показателя было несколько выше в подгруппе 1Б – 80,4 %, тогда как в группе 1А составило 77,8 %, 5-летняя выживаемость в группе 1А была на уровне 33,3 %, в группе 1Б значение показателя было выше и составило 44,6 %. При этом статистически значимых различий во все сроки исследования выявлено не было.

Пятилетняя выживаемость в группе 1 составила 57,8 %, тогда как в группе 2 была статистически значимо выше – 78,4 % ($p = 0,015$).

Сравнение уровней выживаемости в группах, выполненное с помощью F-критерия Кокса, также показало наличие статистически межгрупповых значимых различий ($F = 2,455$; $p = 0,0005$).

За период наблюдения в группах 1А и 1Б, 2 не было выявлено местных рецидивов в области передней грудной стенки после радикальной мастэктомии, а также в области оставшейся части молочной железы после радикальной резекции.

Заключение

Необходимо отметить, что хирургический метод, который является основным в лечении РМЖ, на протяжении своей истории претерпел множество модификаций. В настоящее время специалисты отдают предпочтение методам, предусматривающим максимально возможное сохранение объема органа (секторальная резекция, лампэктомия). Сокращение объемов хирургического вмешательства касается не только удаляемой ткани молочной железы, но и уменьшения объема лимфодиссекции. Последнее, вероятно, имеет даже более принципиальное значение в отношении клинически значимых осложнений. Отек верхней конечности, парестезии, хронический болевой синдром, ограничение движений выявляют, по данным различных источников, у 5–50 % пациенток, которым выполняли аксиллярную лимфаденэктомию [12].

Мы считаем, что результаты проведенного нами исследования в полной мере согласуются с современной тенденцией в лечении РМЖ, которую можно определить фразой «чем меньше хирургии, тем лучше». По нашим данным, хирургическое удаление метастатически измененных лимфатических узлов надключичных и парастеральных уступает лучевой терапии при сравнении 5-летней общей выживаемости.

Таблица 6
Выживаемость больных РМЖ в группах 1А и 1Б

Срок, лет	Группа 1А, n = 27			Группа 1Б, n = 56			p
	Умерших	Выживших	Выживаемость, %	Умерших	Выживших	Выживаемость, %	
1	1	26	96,3	2	54	96,4	0,562
2	1	25	92,6	3	51	91,1	0,451
3	4	21	77,8	6	45	80,4	0,297
4	6	15	55,6	12	33	58,9	0,323
5	6	9	33,3	8	25	44,6	0,218
Итого	18	9	33,3	31	25	44,5	0,134

Выводы

1. Лучевая терапия в традиционном режиме фракционирования на зону парастеральных и надключичных лимфатических узлов является оптимальным методом комплексного и комбинированного лечения больных РМЖ и улучшает результаты общей и безрецидивной выживаемости.
2. Изолированное хирургическое удаление парастеральных и надключичных лимфатических узлов при их поражении не улучшило результатов общей и безрецидивной выживаемости.
3. Общая 5-летняя выживаемость в группе 1 составила 57,8%, тогда как в группе 2 была статистически значимо выше – 78,4% ($p = 0,015$).
4. Общая 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы, которым выполнялась надключичная и парастеральная лимфаденэктомия (группа 1А), по сравнению с группой больных, которым выполнялась лучевая терапия (группа 1Б), составила 33,3 против 44,6% ($p = 0,134$) и была лучше в группе в ЛТ.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, илл. 239 с.
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. M.: Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Centre of Radiology' of the Ministry of Health of Russia, 2022, ill. 239 p.
2. Belkacemi Y., Loganadane G., Ghith S. et al. Axillary nodal irradiation practice in the sentinel lymph node biopsy era: Comparison of the contemporary available 3D and IMRT techniques. Br. J. Radiol. 2020. Apr. 1. DOI: 10.1259/bjr.20190351. [Epub ahead of print]
3. Berruti A., Amoroso V., Gallo F. et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: A meta-regression of 29 randomized prospective studies. J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. P. 3883–3891.

4. Bonotto M., Gerrata L., Poletto E. et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: Insights from a real-world scenario. Oncologist. 2014. Vol. 19. P. 608–615.
5. Borm K.J., Oechsner M., Dusberg M. et al. Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer Dose evaluation according to the 2011, AMAROS, EORTC 10981–22023 and MA-20 field design. Radiother. Oncol. 2020. Vol. 142. P. 195–201.
6. Doepker M.P., Zager J.S. Sentinel lymph node mapping in melanoma in the twenty-first century. Surgical Oncology Clinics of North America. 2015. Vol. 24 (2). P. 249–260.
7. Fan Y., Xu B., Liao Y. et al. A retrospective study of metachronous and synchronous ipsilateral supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients. Breast. 2010. Vol. 19. P. 365–369.
8. Gillon P., Touati N., Breton-Callu C. et al. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1–00 study. Eur. J. Cancer. 2017. Vol. 79. P. 226–234.
9. Jung J., Kim S.S., Ahn S.D. et al. Treatment Outcome of Breast Cancer with Pathologically Proven Synchronous Ipsilateral Supraclavicular Lymph Node Metastases. J. Breast Cancer. 2015. Vol. 18. P. 167–172.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2022 – June 21, 2022.
11. Nikpayam M., Uzan C., Rivera S. et al. Impact of radical surgery on outcome in locally advanced breast cancer patients without metastasis at the time of diagnosis. Anticancer Res. 2015. Vol. 35. P. 1729–1734.
12. Reintgen M., Kerivan L., Reintgen E., Swaminathan S., Reintgen D. Breast lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy: State of the art: 2015. Clinical Breast Cancer. 2016. Vol. 16 (3). P. 155–165.
13. Shan R., Zhu T., Zhang M. et al. Value of supraclavicular region radiotherapy on patients with pT1–2N1M0 breast cancer after mastectomy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2019. Vol. 44 (6). P. 664–671.
14. Zhang W., Qi X.M., Chen A.X. et al. The Role of Supraclavicular lymph node dissection in Breast Cancer Patients with Synchronous Ipsilateral Supraclavicular Lymph Node Metastasis. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2017. Vol. 39 (5). P. 374–379.
15. Zhao P., Zou Q., Yuan L. et al. Application of a Three-Dimensional Reconstruction System in Breast Cancer with Ipsilateral Supraclavicular Lymph Node Metastasis: A Case Series. Breast Care (Basel). 2019. Vol. 14 (3). P. 176–179.
16. Zhu J., Jiao D., Guo X. et al. Predictive factors and prognostic value of pathologic complete response of ipsilateral supraclavicular lymph nodes in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann. Transl. Med. 2019. Vol. 7 (22). P. 666.

Статья поступила / Received 20.03.23
Получена после рецензирования / Revised 03.07.23
Принята в печать / Accepted 17.11.23

Сведения об авторах

Куприянов Петр Игоревич, врач-онколог², eLibrary: 7311–1662, ORCID: 0000–0002–5671–6097
Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович, д.м.н., рук. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹, eLibrary: 8421–0364, ORCID: 0000–0001–7141–2502
Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН, дир. клиники онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии, зав. кафедрой пластической хирургии², eLibrary: 3845–6604, ORCID: 0000–0002–0909–6278
Рассказова Елена Александровна, к.м.н., н.с. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹, eLibrary: 5476–1500, ORCID: 0000–0003–0307–8252
Хугаева Фатима Славиковна, врач общеклинического отдела¹, eLibrary: 643–0421, ORCID: 0000–0001–9749–0445
Бутова Юлия Владиславовна, аспирант¹, ORCID: 0000–0002–0532–8668
Дуадзе Илона Селимовна, аспирант кафедры онкологии и радиотерапии², eLibrary: 4663–9473, ORCID: 0000–0002–9577–584x

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Рассказова Елена Александровна.
E-mail: rasskaz2@yandex.ru

Для цитирования: Куприянов П.И., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В., Рассказова Е.А., Хугаева Ф.С., Бутова Ю.В., Дуадзе И.С. Тактика комбинированного / комплексного лечения больных раком молочной железы с изолированным метастатическим поражением надключичных или парастеральных лимфатических узлов. Медицинский алфавит. 2023; (36): 13–17.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-13-17>

About authors

Kupriyanov Pyotr I., oncologist², eLibrary: 7311–1662, ORCID: 0000–0002–5671–6097
Zikiryakhodzhaev Azizjon D., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹, eLibrary: 8421–0364, ORCID: 0000–0001–7141–2502
Reshetov Igor V., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, director of Clinic of Oncology, Reconstructive Plastic Surgery and Radiology, head of Dept of Plastic Surgery², eLibrary: 3845–6604, ORCID: 0000–0002–0909–6278
Rasskazova Elena A., PhD Med, researcher at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹, eLibrary: 5476–1500, ORCID: 0000–0003–0307–8252
Khugaeva Fatima S., physician of General Clinical Dept¹, eLibrary: 643–0421, ORCID: 0000–0001–9749–0445
Butova Yulia V., graduate student¹, ORCID: 0000–0002–0532–8668
Duadze Ilona S., graduate student of Dept of Oncology and Radiotherapy², eLibrary: 4663–9473, ORCID: 0000–0002–9577–584x

¹Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Rasskazova Elena A. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

For citation: Kupriyanov P.I., Zikiryakhodzhaev A.D., Reshetov I.V., Rasskazova E.A., Khugaeva F.S., Butova Yu.V., Duadze I.S. Tactics of combined/complex treatment of breast cancer patients with isolated metastatic lesion of supraclavicular or parasternal lymph nodes. Medical alphabet. 2023; (36): 13–17.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-13-17>

Клинические случаи хирургического лечения пациенток с распадающейся опухолью молочной железы

И. М. Онофрийчук^{1,2}, А. Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, Ш. Г. Хакимова^{1,5}, Э. К. Сарибекян¹, Г. М. Запиров², Г. Г. Хакимова^{5,6}, А. С. Сухотко⁴

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

⁵Ташкентский Педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

⁶Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Многие десятилетия в структуре онкологической патологии среди женского населения рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место. Больные метастатическим раком молочной железы, а также с наличием опухолей с начинающимся распадом или кровотечением на сегодняшний день рассматриваются как пациенты для оказания комплексного паллиативного системного лечения. Вопрос о целесообразности проведения операции при такой патологии встречается весьма часто в повседневной практике онколога-хирурга. Безусловно, такие угрожающие жизни состояния, как распадающиеся опухоли молочной железы, кровотечения из них, не вызывают сомнения в urgency оказания паллиативного хирургического лечения, которое зачастую носит санационный характер. Однако необходимость хирургического этапа лечения в комплексной паллиативной терапии метастатического РМЖ вызывает много вопросов и мнения специалистов весьма противоречивы. Возможности лечения метастатического РМЖ существенно расширились в связи с развитием схем лекарственной терапии вплоть до лечения его как хронического заболевания. Успехи лекарственной терапии дают шанс продлить жизнь больных такими формами РМЖ на долгие годы. Таким образом, в процессе длительного лечения данных больных возникают различные ситуации, требующие индивидуального решения. По результатам многочисленных исследований авторы делают вывод, что решение об удалении первичного очага молочной железы у таких больных должно быть индивидуальным и основываться на мнении онколога-хирурга, химиотерапевта и лучевого терапевта с учетом потенциального риска, а также последующего качества жизни. Кроме того, как оказалось, хирургический этап лечения у таких больных не только повышает последующее качество жизни, но и улучшает онкологические показатели. В данной статье рассмотрены показания и противопоказания к выполнению паллиативного хирургического лечения больных раком молочной железы, основанные на данных мировой литературы, а также на собственном опыте и проведении клинического исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, распад опухоли, кровотечение, urgentная хирургия, паллиативная операция, санационная мастэктомия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Palliative surgical treatment in patients with breast cancer

I. M. Onofriyuchuk^{1,2}, A. D. Zikiryahodzhaev^{1,2,3}, Sh. G. Khakimova^{1,5}, E. K. Saribekyan¹, G. M. Zapirov², G. G. Khakimova^{5,6}, A. S. Sukhotko⁴

¹Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

⁵Tashkent Pediatric Medical Institute

⁶Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

SUMMARY

Last many years breast cancer on a leading position in the structure of oncological pathology among the female population. Patients with metastatic breast cancer, as well as with the presence of tumors with incipient decay or bleeding, are currently considered as patients for complex palliative systemic treatment. The question of the expediency of performing an operation in such a pathology occurs quite often in the daily practice of an oncologist-surgeon. Of course, such life-threatening conditions as decaying breast tumors, bleeding from them, do not raise doubts about the urgency of providing palliative surgical treatment, which is often it is sanitation mastectomy. However, the need for a surgical stage of treatment in the complex palliative therapy of metastatic breast cancer raises many questions. The possibilities of treating metastatic breast cancer have expanded significantly due to the development of drug therapy regimens, up to treating it as a chronic disease. The success of drug breast cancer treatment gives a chance to prolong the life of patients for many years. Thus, in the process of long-term

treatment of these patients, various situations arise that require an individual solution. Based on the results of studies, the authors conclude that the decision to remove the primary breast lesion in such patients should be individualized and based on the opinion of the oncologist-surgeon, chemotherapist and radiation therapist, taking into account the potential risk, as well as the subsequent quality of life. In addition, as it turned out, the surgical stage of treatment in such patients not only improves the subsequent quality of life, but also improves oncological indicators. This article discusses the indications and contraindications for performing palliative surgical treatment of patients with breast cancer, based on world studies and our own experience and a clinical study.

KEYWORDS: breast cancer, decaying breast tumors, bleeding breast tumors, urgent surgery, palliative surgery, sanitation mastectomy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Несмотря на современные темпы развития диагностики и лечения РМЖ, по-прежнему в своей практике онколог встречается с больными с поздними стадиями заболевания. Так, в структуре онкологической заболеваемости удельный вес злокачественных новообразований молочной железы, выявленных на III стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России на 2019 год составил 20,2%, в IV стадии – 7,5%, чем обусловлено значительное количество пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи [1, 2].

Такие больные представляют собой большую неоднородную клиническую группу, среди которых встречаются пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием, при котором выявляются множественные метастазы в другие органы, что приводит к быстрому летальному исходу. Но также и любая другая стадия РМЖ в дальнейшем может проявиться метастазированием в другие органы, значительно влияя на качество жизни больных.

Качество жизни при местнораспространенном раке молочной железы ухудшается за счет разных причин – возникающего опухолевого лимфаденита, лимфостазы верхней конечности, прорастания опухоли мягких тканей грудной клетки и кожи, сдавления опухолью подключичной вены, кровотечения из опухоли, болевого синдрома и др. В свою очередь, при наличии множественных метастазов состояние больного значительно ухудшается за счет сопутствующего опухолевого поражения других тканей и органов.

Чаще всего метастатические поражения при РМЖ встречаются в костях, что в 70–80% случаев может сопровождаться патологическим переломом, ухудшая клиническую ситуацию и требуя дополнительного хирургического вмешательства. Также выявляют поражение легких и плевры, печени и головного мозга. Поражение головного мозга довольно часто встречаются у пациенток с агрессивными HER2/neu – позитивными по молекулярно-биологическому типу опухолями молочной железы [3].

При анализе больных РМЖ, состоящих на учете в 2019 году, выявлено, что и в регионах, и в Центральном округе число больных составило примерно равный процент, что говорит об успешном образовании онкологов в регионах и модернизации онкологической помощи на местах. Смертность от данного заболевания на первом году от выявления болезни в Центральном регионе составила 5,2%, в других округах – 5,7%.

Минимальные показатели активного выявления злокачественных новообразований молочной железы наблюдаются в Псковской области (4,4%), Севастополе (14,3%), Калининградской области (15,3%), Кабардино-Балкарской

(17,7%) и Чеченской (20,1%) республиках (среднероссийский показатель – 44,1%). Максимальные показатели активного выявления злокачественных новообразований молочной железы зафиксированы в Тамбовской (89,4%), Тюменской (69,7%) областях, Чукотском автономном округе (66,7%); шейки матки – в Тамбовской (87,7%), Воронежской (83,8%) областях, республиках Чувашия (75,6%) и Алтай (72,7%) [1]. Данные показатели говорят о модернизации онкологической помощи в регионах.

На сегодняшний день местнораспространенный и метастатический рак молочной железы по клиническим международным и отечественным рекомендациям подлежит системной лекарственной терапии на первом этапе комплексного лечения. Далее, в зависимости от стадии опухолевого процесса, молекулярно-биологического типа опухоли, ответа на системную лекарственную терапию, рассматривается вопрос о необходимости хирургического лечения, а также последующей лучевой терапии. Отдельной группой пациентов являются больные РМЖ, которым необходимо оказать паллиативное хирургическое лечение.

Показания и противопоказания к паллиативному хирургическому лечению больных РМЖ

Лечение больных метастатическим РМЖ представляет сложную клиническую задачу. Пожалуй, нет другого заболевания, при котором существовало бы такое множество мнений и суждений об эффективности того или иного метода лечения [4].

Согласно известным крупным исследованиям [5], женщины с метастатическим РМЖ, перенесшие хирургическое лечение первичной опухоли, имели лучшую выживаемость, чем группа женщин, которым не выполнялось удаление первичной опухоли. В другом исследовании [6] такая группа женщин имела лучшую выживаемость только в первые три года после хирургического лечения. Однако все эти исследования, включенные в метаанализы, были ретроспективными и имели типичные ограничения для проведения хирургического лечения, и, как правило, операцию выполняли только тем больным, у которых был наилучший прогноз (по клинко-морфологическим данным), а также молодым пациенткам.

С появлением расширенных возможностей локального лечения метастатического поражения (такие как абляция, стереотаксическая радиохирургия и др.) увеличилось и число потенциальных претендентов для рассмотрения лечения данной группы онкобольных. Опубликован обзор длительного мониторинга больных генерализованным РМЖ в British Columbia (2150 больных) [7] и MD Anderson

Center (1581 случай) [8]. Данные публикации продемонстрировали, что у таких больных существенно увеличивается среднюю продолжительность жизни именно локальная терапия метастатических поражений (22,0 месяца и 41,8 месяца у больных с регрессом опухоли).

В 2016 году опубликованы данные крупнейшего многоцентрового исследования [9], в котором авторами было проанализировано лечение больных первично-распространенным РМЖ. Сведения были предоставлены несколькими учреждениями: НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова и СЗГМУ имени И. И. Мечникова (191 больная), НАОИ имени П. А. Герцена (176 больных), РОНЦ имени Н. Н. Блохина (197 больных) и Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (44 больных). По данным исследования, группа с выполненным хирургическим лечением (мастэктомия) имела преимущество в 3-летней выживаемости (65 % больных) в сравнении с группой контроля (системная терапия без операции – 47 %) и соответственно процент 5-летней выживаемости составил 45 и 21 %. Медиана выживаемости в первой группе – 35, в контрольной – 23 месяца.

В данном исследовании авторами было проанализировано, что наибольшее преимущество хирургическое лечение оказало у больных РМЖ с метастатическим поражением костей ($n = 113$, медиана выживаемости – 45,5 %; 5-летняя выживаемость – 62 %).

В 2018 году была опубликована крупная обзорная статья двух исследований, включающих 624 больных метастатическим РМЖ [10], в котором была проанализирована необходимость проведения хирургического лечения в сопоставлении с эффективностью системной терапии. Достоверных различий в общей выживаемости у таких больных не выявлено (0,83; 95 % ДИ: 0,53). По результатам исследования, авторы делают вывод, что решение об удалении первичного очага молочной железы у таких больных должно быть индивидуальным и основываться на мнении врача и пациентки с учетом потенциальных рисков, а также последующего качества жизни.

Другое крупное ретроспективное исследование было проведено на основании материалов базы данных National Cancer Data Base of the American College of Surgeons Commission on Cancer [11]. В исследовании проведен анализ 16 тысяч женщин с IV стадией РМЖ на момент постановки диагноза. По результатам исследования авторы обнаружили, что у женщин после удаления первичной опухоли риск летального исхода ниже, чем у неоперированных женщин. Авторы исследования сделали предположение, что общая опухолевая масса оказывает ключевое влияние на продолжительность жизни.

В исследовании, выполненном на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ имени П. А. Герцена [3], проанализировано 196 больных РМЖ с наличием отдаленных метастазов (из них метастазы в кости составили 30,1 % больных, в легкие – 21,9 %, в печень – 19,9 %, сочетанное поражение – 28,1 %). Средний возраст больных составил 56,5 года. Все больные получили комплексное лечение. Первую группу больных ($n = 124$) составили па-

циентки, которым одним из этапов лечения было удаление первичной опухоли (мастэктомия), причем в 21,8 % случаев хирургическое лечение было выполнено на первом этапе, так как присутствовали такие осложнения, как распад опухоли, ее изъязвление или кровотечение. Больным второй группы ($n = 72$) была выполнена системная лекарственная химиотерапия с включением препаратов антрациклинового и таксанового ряда, далее – лучевая и гормональная терапия (в случае положительного рецепторного статуса опухоли).

В ходе исследования выявлено, что при генерализованном раке молочной железы паллиативная мастэктомия оправдана и позволяет в 51,3 % случаев улучшить показатели 3-летней, а у 34,1 % больных достичь 5-летней общей выживаемости. Выявление множественных метастатических очагов в пределах одного органа ухудшает прогноз (5-летняя общая выживаемость – 41,1 % против 24,6 %), однако не является абсолютным противопоказанием к паллиативной мастэктомии. В данном исследовании выявлено, что выполнение хирургического лечения целесообразно только после проведения системной терапии, если на то нет urgentных показаний, угрожающих жизни больного.

На основании проведенного исследования данных были сформулированы показания и противопоказания к выполнению паллиативной мастэктомии.

Абсолютные показания:

- изолированный солитарный метастатический очаг (кости, легкие, печень);
- благоприятные факторы: высокодифференцированные опухоли (G1), PЭ+, PП+, отрицательная экспрессия онкобелка HER2/neu;
- достижение стабилизации процесса или полной ремиссии в отношении первичного очага и отдаленных метастазов после системного лечения;
- выполнение urgentных мастэктомий в связи с угрожающим жизни состоянием – кровотечением (рис. 1);
- при условии инфицирования распадающейся опухоли молочной железы и присоединения патогенной флоры хирургическое лечение по жизненным показаниям возможно лишь в специализированном отделении гнойной хирургии.

Относительные показания:

- множественные метастазы;
- единичные метастазы в костях, легких и печени в случае прогрессирования опухолевого процесса после проведения системного лечения первой линии;
- достижение полного ответа на проведение системной лекарственной терапии, несмотря на наличие таких неблагоприятных факторов, как низкодифференцированные опухоли, PЭ–, PП–, положительная экспрессия онкобелка HER2/neu.

Условные показания:

- Сочетанное метастатическое поражение различных органов при достижении ремиссии опухолевого процесса.

Противопоказания:

- противопоказано выполнение хирургического вмешательства в связи с невозможностью сопоставления кожных покровов после удаления первичной опухоли, а также невозможностью укрытия дефектов кожными лоскутами;
- противопоказано выполнение хирургического вмешательства при тяжелом состоянии пациента, требующем коррекции консервативной вспомогательной терапии;

При возможности и эффективности других методов, альтернативных хирургическому методу лечения распадающейся опухоли молочной железы, им стоит отдавать предпочтение. Как, например, внутриартериальная эмболизация (ВАХЭ) распадающейся опухоли молочной железы.

Хирургическое лечение

При небольших очагах распада первичной опухоли молочной железы и возможности хирургического сопоставления краев раны или возможности забора лоскута для укрытия кожного дефекта и отсутствии опухолевого конгломерата, спаянного с магистральными сосудами в аксиллярной области, возможно выполнение радикальной мастэктомии по Маддену.

При наличии опухолевого конгломерата, прорастающего магистральные сосуды, не стоит прибегать к выполнению лимфаденэктомии, так как это не только затруднит техническую возможность выполнения самой операции, но и увеличит риск развития послеоперационных осложнений, даст выраженный постмастэктомический синдром. Данная операция не имеет целесообразности, так как не улучшит прогноз заболевания и значительно ухудшит качество жизни после операции наличием выраженного болевого синдрома, лимфостаза верхней конечности.

В ряде случаев зачастую стоит прибегать к выполнению мастэктомии по Пирогову или выполнению простой санационной мастэктомии, ликвидации источника кровотечения. При данной операции выполняется удаление молочной железы и фасции большой грудной мышцы с оставлением региональной клетчатки и грудных мышц. Данная операция является оправданной при невозможности выполнения радикальной мастэктомии, с паллиативной (санационной) целью при изъязвлении и кровотечении из опухоли.

Безусловно, как и в предыдущие годы, в настоящее время большинство авторов не рассматривают хирургическое лечение в качестве варианта выбора в комплексной терапии при генерализованном РМЖ. Однако в ближайшем будущем ситуация может измениться в связи с развитием различных схем системной лекарственной терапии, для повышения эффективности которой будет важным уменьшение биологической массы опухоли.

Клинические случаи из практики

Пациентка М., 45 лет. Диагноз: [C50] рак правой молочной железы IV стадии cT4bN2M1 (hep, pulm, oss), тройной негативный тип.



Рисунок 1. Кровотечение из опухоли молочной железы.

Из анамнеза известно, что пациентка в течение года лечилась нетрадиционными методами. В связи с увеличением опухоли в размерах и появлением болей обратилась к онкологу по месту жительства, где был установлен диагноз. Далее пациентке в связи с быстрым ростом опухолевых очагов и угрозой висцерального криза была проведена ПХТ по схеме «паклитаксел + карбоплатин + деносумаб». После двух курсов химиотерапии отмечена отрицательная динамика в виде бурного роста опухолевого образования (рис. 2, 3).

Учитывая угрозу распада опухоли и кровотечения, по жизненным показаниям пациентке выполнено хирургическое лечение – санационная мастэктомия справа. Однако в связи с генерализацией опухолевого процесса, выраженной опухолевой интоксикацией, пациентка скончалась в течение недели после выписки из стационара. Таким образом, можно предположить, что не всегда решение об удалении первичного очага молочной железы у таких больных оправданно и должно основываться на общей опухолевой массе первичного очага, а также состоянии срочности на текущий момент (соотношение риск/польза).

Пациентка Ц., 62 года. Диагноз: [C50] рак правой молочной железы IIIb стадии урT4N1M0G2, люминальный тип А. Комплексное лечение – в 2015–16 годах. Рецидив передней грудной стенки справа, хирургическое лечение в 2018 году. Прогрессирование от 07.2019: метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов слева. Химиотерапия винорелбином с 08.2019 по 08.2020. Отрицательная динамика – с 07.2020 – опухолевый распад левой молочной железы.

Анамнез: по поводу диагноза рак правой молочной железы IIIb стадии урT4N1M0G2, люминальный тип А, проведено комплексное лечение в 2015–16 годах (НАПХТ по схеме «4АС + 5, паклитаксел», радикальная мастэктомия, ДЛТ СОД 50 Гр + ГТ ингибиторами ароматазы). Прогрессирование процесса: удаление рецидива в мягких тканях передней грудной стенки справа в 2018 году. Продолжение ГТ до 04.2019, далее – фазлодекс. Отмечалось покраснение кожи левой



Рисунок 2. Распад опухоли молочной железы.



Рисунок 3. Разметка кожно-мышечного лоскута для укрытия дефекта после мастэктомии.



Рисунок 4. Распад опухоли молочной железы, вид пациентки до ВАХЭ.



Рисунок 5. Распад опухоли молочной железы, вид пациентки после ВАХЭ, положительная динамика.

молочной железы с апреля 2019 года. Прогрессирование процесса 07.2019: метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов слева. ХТ винорелбином с 08.2019 по 08.2020. С июля 2020 года отмечается отрицательная динамика – распад опухоли левой молочной железы. Первый курс ХТ доцетаксела 21.09.2020 по молочной железе. Решением консилиума от 12.11.20 рекомендовано проведение внутриартериальной химиотерапии препаратом цисплатин 75 мг/м² с оценкой эффекта после трех курсов. Выполнено три курса внутриартериальной эмболизации (ВАХЭ) первичной распадающейся опухоли молочной железы цисплатином с положительной динамикой (рис. 4, 5).

В настоящее время пациентка находится на системной лекарственной терапии со стабилизацией процесса, после окончания курса химиотерапии может быть выполнено хирургическое лечение по удалению первичной опухоли.

Заключение

Таким образом, на основании данных литературы из различных источников и результатов собственного исследования, можно сделать вывод, что для улучшения результатов лечения больных генерализованным РМЖ или местнораспространенной формой РМЖ с наличием распадающейся опухоли возможно удаление первичной опухоли, однако данное решение должно носить индивидуальный персонализированный подход к каждому клини-

ческому случаю. Цель хирургического этапа лечения у таких больных часто носит санационный характер, но при этом, несомненно, улучшает качество жизни пациенток, а так же, как оказалось, улучшает и онкологические показатели, а именно общую выживаемость.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В. Заболеваемость и смертность в 2019 году. М., 2020.
Kaprin A. D., Starinsky V. V. Morbidity and mortality in 2019. M., 2020.
- Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В., Ермошченкова М.В., Хакимова Ш.Г., Хакимова Г.Г., Тукмаков А.Ю. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры. Вопросы онкологии. 2019; 65 (3): 374–385.
Zikiryakhodzhayev A. D., Shirokikh I. M., Ablitsova N. V., Ermoshchenkova M. V., Khakimova Sh. G., Khakimova G. G., Tukumakov A. Yu. Simultaneous breast reconstruction and postoperative radiation therapy: development of capsular contracture. Oncology Issues. 2019; 65 (3): 374–385.
- Сухотко А. С. Паллиативные мастэктомии в комплексном лечении больных раком молочной железы: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.12. Сухотко Анна Сергеевна. М., 2014.
Sukhotko A. S. Palliative mastectomies in the complex treatment of patients with breast cancer: Abstract. ... PhD Med. Sciences: 14.00.12. Sukhotko Anna Sergeevna. M., 2014.
- Кузнецов А.В., Лактионов К.П., Портной С.М., Веригина О.С. Возможности хирургического удаления первичного очага при лечении больных диссеминированным раком молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 21 (1): 13.
Kuznetsov A. V., Laktionov K. P., Portnoy S. M., Verigina O. S. Possibilities of surgical removal of the primary lesion in the treatment of patients with disseminated breast cancer. Bulletin of the Russian Research Center named after. N. N. Blokhin RAMS. 2010; 21 (1): 13.
- Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: An updated meta-analysis of published studies with meta-regression. Medical Oncology. 2012; 29 (5): 3282–90.
- Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. Annals of Surgical Oncology. 2013; 20 (9): 2828–34.
- Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. Cancer, 2007; 110: 973–9.
- Rahman ZU, Frye DK, Smith TL et al. Results and long-term follow-up for 1581 patients with metastatic carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy. Cancer, 1999; 85: 104–11.
- Божок А.А., Топузов Э.Э., Зикиряходжаев А.Д., Сухотко А.С., Хайленко В.А., Шатова Ю.С., Климов Н.А., Палтуев Р.М. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». Опухоли женской репродуктивной системы, 2016, 12 (4): 17–24. DOI:10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24.
Bozhok A. A., Topuzov E. E., Zikiryakhodzhayev A. D., Sukhotko A. S., Khailenko V. A., Shatova Yu. S., Klimov N. A., Paltuev R. M. Evaluation of the results of the ROOM research project 'Possibilities of surgical treatment of patients with stage IV breast cancer'. Tumors of the Female Reproductive System, 2016, 12 (4): 17–24. DOI:10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24.
- Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 3. Art. No.: CD011276.
- Khan S. A., Stewart A. K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery. 2002; 132: 620–626.

Сведения об авторах

Онофрийчук Ирина Михайловна, к.м.н., н.с. отделения реконструктивно-пластической хирургии кожи и молочной железы¹, ассистент кафедры онкологии и рентгенодиагностики². E-mail: shirokikh-irina1@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1742-3205

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, д.м.н., рук. отделения реконструктивно-пластической хирургии кожи и молочной железы¹, проф. кафедры онкологии и рентгенодиагностики², доцент кафедры онкологии³. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Хакимова Шахноз Голибовна, к.м.н., стажер отделения реконструктивно-пластической хирургии кожи и молочной железы¹, доцент кафедры детской онкологии⁵. ORCID: 0000-0002-9491-0413

Сарибекян Эрик Карлович, д.м.н., в.н.с. отделения реконструктивно-пластической хирургии кожи и молочной железы¹. ORCID: 0000-0002-1559-1304

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии⁵, врач-онколог⁶. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Запиров Гаджимурад Магомедович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики². ORCID: 0000-0001-7154-3326

Сухотко Анна Сергеевна, к.м.н., врач-онколог⁴. ORCID: 0000-0002-2337-5919

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

⁵Ташкентский Педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

⁶Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, г. Ташкент, Узбекистан

Автор для переписки: Онофрийчук Ирина М. E-mail: shirokikh-irina1@yandex.ru

Для цитирования: Онофрийчук И.М., Зикиряходжаев А.Д., Хакимова Ш.Г., Сарибекян Э.К., Запиров Г.М., Хакимова Г.Г., Сухотко А.С. Клинические случаи хирургического лечения пациенток с распадающейся опухолью молочной железы. Медицинский алфавит. 2023; (36): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-18-23>

About authors

Onofriyчук Irina M., PhD Med, researcher at Dept of Reconstructive Plastic Surgery of Skin and Breast¹, assistant at Dept of Oncology and Radiology². E-mail: shirokikh-irina1@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1742-3205

Zikiryakhodzaev Aziz D., DM Sci (habil.), head of Dept of Reconstructive Plastic Surgery of Skin and Breast¹, professor at Dept of Oncology and X-ray Radiology², associate professor at Dept of Oncology³. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Khakimova Shakhnoz G., PhD Med, trainee at Dept of Reconstructive Plastic Surgery of Skin and Breast¹, associate professor at Dept of Pediatric Oncology⁵. ORCID: 0000-0002-9491-0413

Saribekyan Erik K., DM Sci (habil.), senior researcher at Dept of Reconstructive Plastic Surgery of Skin and Breast¹. ORCID: 0000-0002-1559-1304

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Oncology⁵, Oncologist⁶. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Zapirov Gadzhimurad M., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and X-ray Radiology ORCID: 0000-0001-7154-3326

Sukhotko Anna S., PhD Med, oncologist⁴. ORCID: 0000-0002-2337-5919

¹Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

⁵Tashkent Pediatric Medical Institute

⁶Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

Corresponding author: Onofriyчук Irina M. E-mail: shirokikh-irina1@yandex.ru

For citation: Onofriyчук I. M., Zikiryakhodzaev A. D., Khakimova Sh. G., Saribekyan E. K., Zapirov G. M., Khakimova G. G., Sukhotko A. S. Palliative surgical treatment in patients with breast cancer. Medical alphabet. 2023; (36): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-18-23>



Режим ТСНР в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы

А. Р. Миннибаева¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Я. А. Жуликов¹, М. В. Хорошилов¹, Е. И. Коваленко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Широкое использование анти-HER2 – препаратов в корне изменило судьбу пациентов как с ранним, так и метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ). Результаты клинических исследований демонстрируют значимое увеличение частоты достижения полных патоморфологических регрессов (pCR) и, как следствие, улучшение показателей выживаемости при использовании комбинации доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб (ТСНР) в неоадьювантной химиотерапии HER2+ РМЖ, что нашло отражение в современных отечественных и международных рекомендациях. Целью настоящего проспективного исследования было оценить эффективность режима ТСНР в российской популяции больных, а также выделить независимые клинико-морфологические факторы достижения pCR. В исследование было включено 234 пациентки с HER2-позитивным РМЖ II и III стадий, получивших НАХТ по схеме ТСНР. Прооперировано 233 пациентки, частота достижения полных патоморфологических регрессий (pCR, RCB0) составила 63%, RCB I – 16%, RCB II – 18% и RCB III – 3%. Предикторами полного патоморфологического ответа являлись отсутствие гормональных рецепторов в опухоли (pCR при нелюминальном HER2-позитивном подтипе – 76%, при люминальном – 55%; отношение шансов [ОШ] = 1,72; ДИ: 1,17–2,54; p = 0,01) и высокий индекс Ki-67 (при Ki-67 > 50% частота pCR 71%, при Ki-67 ≤ 50% – только 58%; ОШ = 1,4; ДИ: 1,01–1,98; p = 0,05). Использование в качестве первичной профилактики колонистимулирующих факторов позволило снизить риск развития фебрильной нейтропении и мукозитов и проводить лечение безопасно. Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит оценить отдаленные результаты неоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ при применении режима ТСНР в нашей популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-позитивный рак молочной железы, пертузумаб, трастузумаб, неоадьювантная терапия, режим ТСНР, полный патоморфологический ответ, pCR.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neoadjuvant docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP) in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer

A. R. Minnibaeva¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}, Ya. A. Zhulikov¹, M. V. Khoroshilov¹, E. I. Kovalenko¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Moscow, Russia;

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The widespread use of anti-HER2 drugs has fundamentally changed the fate of patients with both early and metastatic HER2-positive breast cancer (BC). The results of clinical studies demonstrate a significant increase in the frequency of achieving complete pathological response (pCR) and, as a consequence, improved survival rates when using the combination of docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCHP) in neoadjuvant chemotherapy for HER2+ breast cancer, which is reflected in modern domestic and international guidelines. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of the TCHP regimen, as well as to identify independent clinical and morphological factors in achieving pCR. The study included 234 patients with HER2-positive breast cancer of stages II and III who received TCHP regimen in neoadjuvant setting, 233 were operated. The rate of achieving complete pathomorphological response (pCR, RCB0) was 63%, in the non-luminal HER2-positive subtype – 76%, in the luminal HER2-positive subtype – 55%. Predictors of pCR were the absence of hormonal receptors in the tumor (OR = 1.72; 95% CI: 1.17–2.54; p = 0.01), as well as a high (>50%) Ki-67 proliferation index (OR = 1.4; 95% CI: 1.01–1.98; p = 0.05). The use of granulocyte colony stimulating factor as primary prevention has reduced the risk of febrile neutropenia and mucositis. Further observation of patients will allow us to evaluate the long-term results of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer using the TCHP regimen in our population.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, pertuzumab, trastuzumab, TCHP, pCR.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин [15], HER2-позитивный (HER2+) подтип обнаруживается в 15–20% всех случаев и исторически характеризуется более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Возможность использования HER2-направленной терапии (трастузумаб ± пертузумаб) в корне изменила судьбу пациентов с HER2+-РМЖ. Наибольший выигрыш получают пациенты с опухолями II и III стадии заболевания, при которых неоадьювантная терапия с использованием двойной анти-HER2 – блокады стала стандартом лечения. Такой подход позволяет оценить патоморфологический ответ согласно критериям RCB [12] и индивидуализировать подход к адьювантной системной терапии. Полный патоморфологический ответ (pCR или RCB0), в свою очередь, доказал себя в качестве суррогатного маркера выживаемости пациентов [1–6, 11].

Впервые высокая эффективность двойной анти-HER2 блокады, подтвержденная различиями в частоте достижения pCR, была зарегистрирована в исследовании NeoSphere. Для режима терапии с включением пертузумаба в сочетании с доцетакселом и трастузумабом частота полного патоморфологического ответа в молочной железе и в лимфатических узлах составила 39,3% в сравнении с 17,7% в группе пациентов без пертузумаба [5].

В настоящее время в качестве стандартной неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ одобрены следующие два режима [8, 9, 13, 16–18]:

- ТСНР (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб) – шесть циклов;
- АС (доксорубин + циклофосфамид) – четыре цикла → Т (доцетаксел или паклитаксел) + трастузумаб + пертузумаб – четыре цикла.

Принято именовать вышеописанные режимы как безантрациклиновый и антрациклинсодержащий соответственно. Впервые напрямую сравнить эти схемы лечения удалось в крупных рандомизированных исследованиях TRYRNAENA и TRAIN-2. В исследовании TRYRNAENA [1, 2] сравниваемые режимы были представлены следующим образом: 1) 3FEC + HP → 3THP; 2) 3FEC → 3THP; 3) 6ТСНР. В исследовании TRAIN-2 [3] использовались схемы 9ТСНР и 3FEC + HP → 6ТСНР. По результатам исследований оба подхода зарекомендовали себя равноэффективными опциями лечения, однако отмечалась существенная вариабельность по параметрам ответа в зависимости от характеристик опухоли, а именно – экспрессии РЭ и РП. Так, в исследовании TRYRNAENA при использовании режима ТСНР в подгруппе пациентов с экспрессией гормональных рецепторов (ER+ и [или] PR+) показатель trpCR (ypT0/Tis, ypN0) составил 47,5%, а в подгруппе пациентов с отрицательными рецепторами гормонов (ER– и PR–) – 81,1%. Подобная зависимость была продемонстрирована и в исследовании KRISTINE, где на фоне применения режима ТСНР полный патоморфологический ответ составил 43,8% среди пациентов с наличием гормональных рецепторов и 73,2% – среди пациентов с отсутствием рецепторов [7].

В проспективном одноцентровом исследовании мы оценили эффективность неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2+ РМЖ по схеме доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб (ТСНР).

Целью этой работы было выделить независимые клинико-морфологические факторы непосредственной эффективности (pCR) безантрациклинового режима (ТСНР).

Материалы и методы

Пациенты

В исследование с проспективным набором было включено 234 пациентки с HER2-позитивным РМЖ II и III стадии, получивших НАХТ по схеме ТСНР в онкологическом отделении лекарственных методов лечения № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина. Проспективный набор проходил с октября 2018 по сентябрь 2023 года.

Режим ТСНР предполагает введение доцетаксела внутривенно капельно в дозе 75 мг/м² раз в 3 недели и карбоплатина AUC 6 внутривенно капельно в 1-й день раз в 3 недели в сочетании с двойной анти-HER2 – блокадой (трастузумаб 6 мг/кг [нагрузочная доза 8 мг/кг] внутривенно в 1-й день раз в 3 недели + пертузумаб 420 мг [нагрузочная доза 840 мг] внутривенно в 1-й день раз в 3 недели). Стадирование пациентов выполнено при помощи стандартного комплекса обследований, включающего маммографию, УЗИ молочных желез, УЗИ регионарных зон, КТ / УЗИ брюшной полости, малого таза, рентгенографии / КТ грудной клетки, остеосцинтиграфии, ПЭТ-КТ при наличии показаний. Для определения наиболее часто встречаемых мутаций в генах *BRCA1/2* в европейской популяции использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), а при наличии семейного анамнеза и отрицательном результате ПЦР выполняли секвенирование нового поколения (NGS) генов *BRCA1/2*.

Неоадьювантная химиотерапия

Пациенты получили шесть курсов неоадьювантной терапии по схеме ТСНР, препараты вводились внутривенно капельно раз в 3 недели. С целью профилактики фебрильной нейтропении назначались препараты Г-КСФ после каждого курса терапии.

Патоморфология рака молочной железы

Диагноз HER2+ РМЖ был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследования core-биопсии первичной опухоли или регионарных лимфоузлов. При интерпретации результатов иммуногистохимического определения рецепторного статуса стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона) оценивались процент окрашенных антителами клеток, а также интенсивность окрашивания с помощью шкалы Allred. При наличии 3 баллов и процента окрашивания клеток от 1 до 10 опухоли считались слабopоложительными по рецептору эстрогенов (ER-low). Статус HER2 определяли с помощью соответствующего антитела методом ИГХ или

Таблица 1
Характеристика пациентов

Характеристика	n = 234 (%)	
Распространенность		
Местнораспространенные	106	(45,3%)
Операбельные	128	(54,7%)
Возраст		
Средний	48,12 (26–76)	
Медиана	46	
≤50	140	(59,8%)
>50	94	(40,2%)
Пременопауза	157	(67,0%)
Постменопауза	77	(32,9%)
Гистологический подтип		
НСТ	229	(97,8%)
Дольковый	4	(1,7%)
Муцинозный	1	(0,4%)
Фенотип		
Нелюминальный (ER– PR–)	133	(56,8%)
Люминальный (ER+ / PR+)	89	(38,0%)
Слабоположительный (ER low)	12	(5,1%)
Метод определения HER2		
2+ ISH+	59	(25,2%)
3+	172	(73,5%)
Нет данных	3	(1,3%)
Индекс Ki-67		
≤20	22	(9,4%)
21–30	33	(14,1%)
31–50	79	(33,8%)
>50	100	(42,7%)
G		
1	1	(0,4%)
2	155	(66,2%)
3	78	(33,3%)

Таблица 2
Распределение пациентов по стадиям

T	n	Процент
0	2	0,8
1	13	5,6
2	126	53,8
3	20	8,5
4	73	31,2
N		
0	88	37,6
1	75	32,0
2	34	14,5
3	37	15,8
Стадия		
II	122	52,1
IIIA	26	11,1
IIIB	49	20,9
IIIC	37	15,8
Итого	234	100

при наличии пограничного результата окрашивания (2+) подтверждением реакции флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Эффективность проведенной НАХТ оценивали по результатам гистологического исследования послеоперационного материала по системе остаточной опухолевой нагрузки (RCB-residual cancer burden) и достижению полного патоморфологического ответа (pCR = RCB0).

Статистический анализ

Статистическая обработка материала и расчеты проведены с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 26. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Вилкоксона, Краскела – Уоллеса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью логистической регрессии. Для определения предиктивных маркеров достижения pCR проведен подгрупповой анализ с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Когорта пациентов

С октября 2018 по сентябрь 2023 года 234 пациентки получили неoadъювантное лекарственное лечение по схеме TCHP с последующим проведением хирургического вмешательства. Основные характеристики пациенток представлены в таблице 1. Медиана возраста составила 46 лет (26–76). На момент постановки диагноза у 106 (45,3%) пациенток был выявлен местнораспространенный нерезектабельный РМЖ (T₄N_{любое} или T_{любое}N_{2–3}), у 128 (54,7%) – первично-резектабельный РМЖ. Во всех случаях исходное поражение лимфоузлов было подтверждено цитологически. Основные характеристики пациентов и распределение по степени распространенности болезни представлены в таблицах 1, 2.

Больше половины составляли пациенты в возрасте младше 50 лет ($n = 140$; 59,8%). Гистологически большая часть опухолей была представлена инвазивным раком неспецифического типа ($n = 229$; 97,6%), только у 4 (1,7%) пациентов был выявлен инвазивный дольковый рак. Частота герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* составила 2,56% ($n = 6$). HER2-положительный статус был выявлен методом ИГХ (3+) у 172 (73,5%) пациентов, при неопределенном статусе рецептора (2+) проведение FISH потребовалось 59 (25,2%) пациентам. Индекс пролиферации Ki-67 был оценен у всех пациентов, медиана показателя составила 47% (5–95), при этом 9,4% пациентов имели уровень Ki-67 20% и менее, у 14,1% пациентов Ki-67 составил 21–30%, Ki-67 в диапазоне 31–50% был выявлен в 33,8% случаев, а показатель выше 50% – в 42,7% случаев. У 155 (66,2%) пациентов была выявлена II степень злокачественности опухолей (G2), у 78 (33,3%) пациентов – G3. Больше половины опухолей имели положительный статус гормональных рецепторов (ГР+; $n = 145$; 62%), из них высокорептороположительные опухоли (>10%) составили 56,8% ($n = 133$), слабоположительные (ER low) – 5,13% ($n = 12$). Нелюминальные опухоли были выявлены в 38% случаев ($n = 89$) (рис. 1).

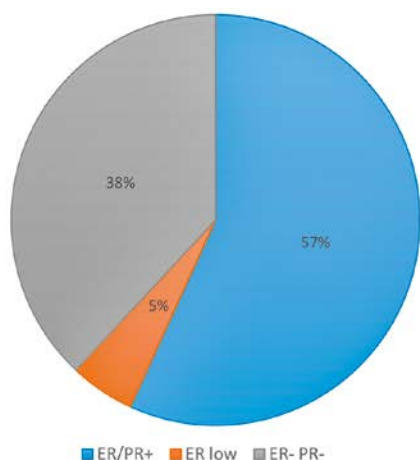


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от рецепторного статуса.

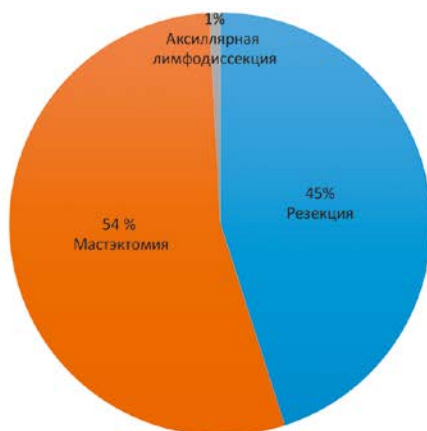


Рисунок 2. Характер операции после завершения неoadjuvantной терапии.

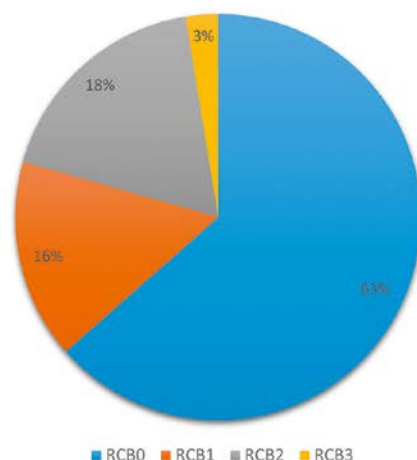


Рисунок 3. Патоморфологический ответ после неoadjuvantной терапии.

Эффективность лечения

Все пациенты, кроме одного, достигли операбельности, прогрессирование заболевания было зафиксировано в 1 (0,43 %) случае. Хирургическое лечение было проведено 233 пациентам, при этом органосохраняющее вмешательство + биопсия сторожевых лимфоузлов (БСЛУ) или лимфаденэктомия (ЛАЭ) выполнено 105 (45 %) больным, мастэктомия (+ БСЛУ или ЛАЭ) – 126 (54 %), 2 пациентки подлежали только аксиллярной лимфодиссекции, так как первичная опухоль при проведении всего комплекса диагностических мероприятий не была выявлена (рис. 2).

Во всей популяции полный патоморфологический ответ (RCB0) был достигнут в 148 (63 %) случаях, RCB I – в 37 (16 %), RCB II – в 42 (18 %), RCB III – в 6 (3 %) (рис. 3).

Среди 89 (58 %) пациентов с отрицательным статусом гормональных рецепторов (ГР–) частота pCR составила 76 % ($n = 68$), исходно 44 из них имели местнораспространенный характер болезни и 45 – первично-резектабельный. В подгруппе из 145 пациентов с люминальными опухолями (ER+ и [или] PR+) полный патоморфологический ответ регистрировался у 80 (55 %), исходно 64 из 145 имели местнораспространенные нерезектабельные стадии РМЖ и 81 из 145 – первично-резектабельный РМЖ. Таким образом, при проведении НАХТ по схеме ТСНР статус гормональных рецепторов оказался наиболее важным фактором, влияющим на частоту достижения полного патоморфологического ответа: в подгруппе нелюминального (ER– PR–) HER2+РМЖ pCR регистрировался достоверно чаще по сравнению с люминальными HER2+опухоллями (76 и 55 % соответственно, отношение шансов [ОШ] = 1,72; ДИ: 1,17–2,54; $p = 0,01$) (рис. 4). Необходимо отметить, что отдельный анализ эффективности лечения в подгруппе с низким уровнем экспрессии гормональных рецепторов из-за небольшого числа пациентов ($n = 12$) не проводился.

Статус HER2 также оказался важным фактором, влияющим на вероятность достижения полного патоморфологического ответа. Отмечена тенденция к более высокой частоте полных патоморфологических

PCR В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

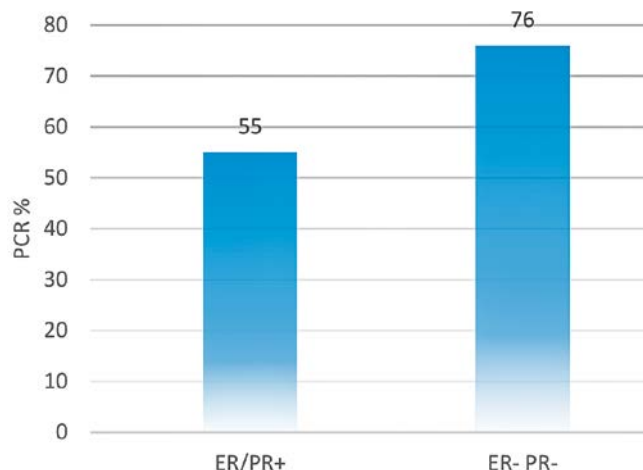


Рисунок 4. Частота pCR в зависимости от статуса гормональных рецепторов.

регрессий в подгруппе HER2 ИГХ 3+ в сравнении с 2+ и положительным FISH-исследованием (62 против 57,6%; ОШ = 1,08; ДИ: 0,92–1,27; $p = 0,35$). Кроме того, в ходе работы было обнаружено, что значимым предиктором полного патоморфологического ответа является высокий индекс пролиферации Ki-67. Так, при Ki-67 выше 50 % частота pCR достигла 71 %, тогда как при Ki-67 ≤ 50 % – только 58 % (ОШ = 1,4; ДИ: 1,01–1,98; $p = 0,05$) (рис. 5).

Кроме того, в подгрупповом анализе для нелюминальных HER2+опухолей вероятность достижения pCR достоверно уменьшалась при увеличении распространенности процесса: так, при первично-резектабельном ER– PR– HER2+РМЖ pCR был зарегистрирован в 85,3 против 66,6 % при местнораспространенных нерезектабельных стадиях (ОШ = 0,66; ДИ: 0,46–0,94; $p = 0,05$), при отсутствии исходного поражения лимфатических узлов (cN_0) частота pCR составила 87 против 68,9 % при cN_{1-3} (ОШ = 0,73; ДИ: 0,55–0,96; $p = 0,05$) (рис. 6).

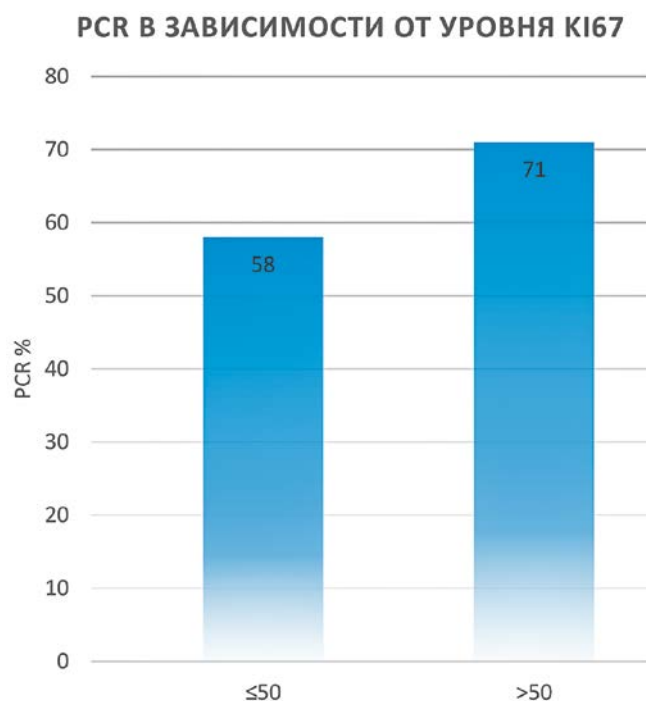


Рисунок 5. Частота pCR в зависимости от уровня Ki-67.

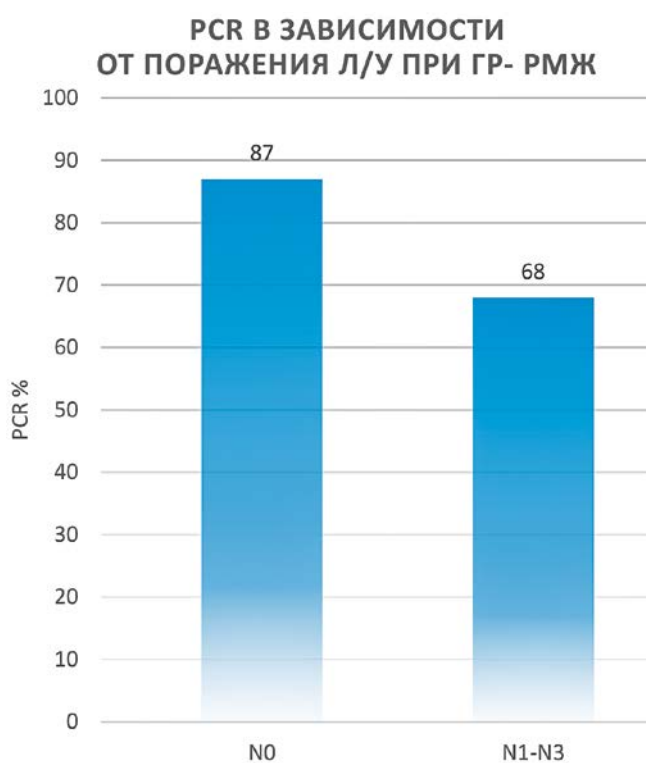


Рисунок 6. Патоморфологический ответ в зависимости от исходного статуса N при нелюминальном HER2+-РМЖ.

В подгруппе люминальных опухолей не было выявлено достоверных различий в частоте достижения pCR в зависимости от исходной резектабельности/нерезектабельности процесса (54,3 и 57,8%; ОШ = 1,08; ДИ: 0,75–1,57; $p = 0,74$).

Наиболее частыми нежелательными явлениями I–II степени были: диарея (57%), слабость (32%), повышение

АЛТ/АСТ (11%), кожная сыпь (31%), стоматит (23%), анемия (26%), тромбоцитопения (10%). Среди нежелательных явлений III–IV степени: фебрильная нейтропения (4%), диарея (7%), анемия (5%).

Обсуждение

В нашем исследовании частота достижения pCR ($urT_{0/ис}urN_0$) составила 63% в общей группе больных. Факторами, предрасполагающими к достижению полных патоморфологических регрессий, стали отсутствие экспрессии гормональных рецепторов (ОШ = 1,72; ДИ: 1,17–2,54; $p = 0,01$) и высокий (более 50%) уровень Ki-67 (ОШ = 1,4; ДИ: 1,01–1,98; $p = 0,05$). При сравнении данных, полученных в нашем исследовании, с данными крупного исследования II фазы TRYPHAENA [1, 2] обращает на себя внимание несколько более высокая (63%) частота pCR, достигнутая на нашей популяции больных. Так, в исследовании TRYPHAENA в аналогичном рукаве (шесть циклов неоадьювантной терапии по схеме TCHP) полный патоморфологический ответ (pCR, определенный как $urT_{0/ис}urN_0$), составил только 51,9%. При этом в группе пациентов с отрицательным статусом гормональных рецепторов этот показатель достиг 81,1%, тогда как в нашем исследовании это число было несколько ниже и составило 76,0%. Это различие может быть связано с большей долей больных с местнораспространенным нерезектабельным характером болезни в нашей популяции (49,0%) – нами показано, что в подгруппе с отрицательными гормональными рецепторами частота pCR при первично-резектабельном РМЖ достигла 85,3 против 66,6% при местнораспространенных нерезектабельных стадиях (ОШ = 0,66; ДИ: 0,46–0,94; $p = 0,05$). Проводя не прямое сравнение с данными исследования III фазы TRAIN-2 [3], мы выявили, что частота достижения полных патоморфологических регрессий в молочной железе и лимфатических узлах ($urT_{0/ис}urN_0$) при использовании безантрациклинового режима лечения в исследовании TRAIN-2 [3] составляет 68%, что несколько превышает достигнутый в нашей когорте уровень 63%. Такая же зависимость прослеживается в отношении достижения pCR при нелюминальных опухолях: 84 против 76%. Это может быть связано со значительно большим числом курсов химио- и анти-HER2 – терапии, проведенных в TRAIN-2, где в безантрациклиновом рукаве пациенты получали девять курсов лечения по схеме «паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб» (по сравнению со стандартными шестью циклами, использованными в нашем исследовании). Также стоит упомянуть об исследовании III фазы KRISTINE [7], в котором 221 пациент получил шесть курсов неоадьювантной терапии в режиме TCHP, из них 123 (55,7%) пациента достигли pCR в молочной железе и лимфатических узлах ($urT_{0/ис}urN_0$). Полный ответ был зафиксирован у 71% пациентов с гормон-негативными опухолями и только у 46% пациентов с гормон-позитивными опухолями, что подтверждает наблюдаемый в нашем исследовании более высокий процент pCR при нелюминальном подтипе.

При сопоставлении профиля токсичности в исследовании KRISTINE наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения в 25%, диарея – 15%, фебрильная нейтропения – 15%, которые в нашем исследовании

довании регистрировались значительно реже – фебрильная нейтропения – 4 %, диарея – 7 %. Профиль токсичности режима ТСНР в исследовании TRYPHAENA демонстрирует 46 % нейтропении III–IV степени, 17 % фебрильной нейтропении, 17 % анемии III–IV степени, 12 % тромбоцитопении III–IV степени, 12 % диареи III–IV степени. Низкая частота фебрильных нейтропений и диареи в нашем исследовании связана с рутинным использованием в качестве первичной профилактики колониестимулирующих препаратов.

Таким образом, мы оценили эффективность неоадьювантной химиотаргетной терапии по схеме ТСНР в лечении больных HER2-позитивным РМЖ II–III стадии в зависимости от различных клинико-морфологических факторов. Режим бТСНР широко используется во всем мире в реальной клинической практике, и полученные нами данные наглядно продемонстрировали эффективность и переносимость данной комбинации в российской популяции больных. Отдельно стоит обратить внимание на необходимость профилактического применения Г-КСФ начиная с первого курса терапии, что позволяет значительно снизить риск развития жизнеугрожающих гематологических осложнений, с одной стороны, и снизить частоту развития мукозитов, включая диарею III–IV степени – с другой.

Схема ТСНР демонстрирует высокий показатель эффективности, выраженный через процент полных патоморфологических регрессий, который коррелирует с индексом пролиферации и отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, и соотносится с данными, представленными в крупных международных исследованиях. Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит оценить отдаленные результаты неоадьювантной терапии HER2-позитивного РМЖ при применении режима ТСНР в нашей популяции.

Список литературы / References

1. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013; 24: 2278–84.
2. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 89: 27–35.

Сведения об авторах

Миннибаева Аделя Руслановна, аспирант отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: adel2106@mail.ru. ORCID: 0009-0008-3876-4117

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии № 1¹, проф. кафедры онкологии и радиотерапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Жуликов Ярослав Андреевич, врач отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439x

Хорошилов Максим Викторович, врач отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: artamonovae@mail.ru

Для цитирования: Миннибаева А.Р., Артамонова Е.В., Жуликов Я.А., Хорошилов М.В., Коваленко Е.И. Режим ТСНР в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2023; (36): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-24-29>

3. Van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D. et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (12): 1630–40. DOI: 10.1016/S1473-2045(18)30570-9.
4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Luch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 640–7.
5. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 25–32.
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 791–800.
7. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 115–126.
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1194–220.
9. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021; 39: 685–93.
10. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4414–22.
11. Cortazar P, Geyer CE Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1441–6.
12. Sheri A. Residual proliferative cancer burden to predict longterm outcome following neoadjuvant chemotherapy. A. Sheri, I.E. Smith, S.R. Johnston. *Ann Oncol*. 2015. 26. P. 75–80.
13. Клинические рекомендации АОР «Рак молочной железы» под руководством Каприна А.Д. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 197: 1–37. DOI: 10.1007/s10549-022-06759-1. Clinical recommendations of the AOR 'Breast Cancer' under the leadership of Kaprina A. D. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 197: 1–37. DOI: 10.1007/s10549-022-06759-1.
14. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu P.H., Diéras V., Dalenc F., et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20446 metastatic breast cancer patients in the 2008–2017 ESMO cohort. *ESMO Open*. 2021 Jun; 6 (3): 100114. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100114.
15. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, 2022. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). М.: Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, 2022.
16. Bevers T.B., Niell B.L., Baker J.L., Bennett D.L., Bonaccio E., Camp M.S., et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2023; 21 (9), 900–909.
17. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I.T., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30 (8), 1194–1220.
18. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO No 3s2, 2022 (том 12). 155–197. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G., Kislov N.V., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO No. 3s2, 2022 (Vol. 12). 155–197. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197.

Статья поступила / Received 08.12.23
Получена после рецензирования / Revised 12.12.23
Принята в печать / Accepted 12.12.23

About authors

Minnibaeva Adel R., graduate student of Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: adel2106@mail.ru. ORCID: 0009-0008-3876-4117

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Zhulikov Yaroslav A., physician of Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439x

Khoroshilov Maxim V., physician of Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Artamonova Elena V. E-mail: artamonovae@mail.ru

For citation: Minnibaeva A.R., Artamonova E.V., Zhulikov Ya.A., Khoroshilov M.V., Kovalenko E.I. Neoadjuvant docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP) in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer. *Medical alphabet*. 2023; (36): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-24-29>

Экспрессия АНР-регулируемых и PD-L1-регулирующих микроРНК при плоскоклеточном раке легкого

В. В. Конончук¹, Т. С. Калинина¹, Д. А. Ахметова², В. В. Козлов³, Л. Ф. Гуляева¹

¹НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Введение. Несмотря на современные достижения в области исследований риска развития, иммунологического контроля и вариантов лечения рака легкого (РЛ), он является основной причиной смерти от онкологических заболеваний. Табакокурение остается преобладающим фактором риска развития РЛ, особенно одного из его агрессивных подтипов – плоскоклеточного рака легкого (ПКРЛ). Входящий в состав сигаретного дыма бензо[а]пирен способствует активации арил-гидрокарбонowego рецептора (AhR). AhR регулирует экспрессию многих онкогенов, в том числе PD-L1, положительный статус которого является показанием к иммунотерапии – одной из основных стратегий лечения ПКРЛ. Однако для улучшения эффективности лечения ПКРЛ необходим дальнейший поиск новых диагностических, прогностических и терапевтических маркеров. В качестве таких маркеров могут выступать микроРНК (miRs), обладающие высокой стабильностью и присутствующие в биологических жидкостях.

Цель исследования. Поиск микроРНК, которые потенциально могут служить диагностическими маркерами или терапевтическими мишенями при ПКРЛ. Для этого были отобраны микроРНК, в промоторных областях которых содержатся сайты связывания AhR, или мишенью которых является PD-L1.

Материалы и методы. На базе торакального отделения Новосибирского клинического онкологического диспансера была собрана биобанк образцов опухолевой и условно-нормальной тканей легкого (n = 40). Относительные уровни выбранных микроРНК были исследованы с использованием метода ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Уровни miR-342 и miR-181a в тканях ПКРЛ были снижены в 3 раза относительно условно нормальной ткани. Экспрессия miR-181a и miR-155 ассоциирована с размером опухоли (более низкие уровни в опухолях более 3 см) и наличием метастазов в лимфатических узлах (уровни ниже в 3 и 2 раза в случаях с метастазами). Уровень miR-146a снижался в 3 раза у пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов. Также была обнаружена достоверная связь уровней miR-93, miR-181a и miR-155 с экспрессионным статусом PD-L1.

Заключение. Профиль экспрессии miR-146a, miR-93, miR-181a и miR-155 различается у пациентов с ПКРЛ в зависимости от статуса PD-L1 и наличия или отсутствия метастазов в лимфоузлах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плоскоклеточный рак легкого, AhR, микроРНК, PD-L1.

Финансирование. Работа поддержана грантом РНФ № 22–15–00065.

Expression of AHR-regulated and PD-L1-regulated microRNAs in squamous cell lung cancer

V. V. Kononchuk¹, T. S. Kalinina¹, D. A. Akhmetova², V. V. Kozlov³, L. F. Gulyaeva¹

¹Research Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State National Research University, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Introduction. Despite modern advances in research into the risk of development, immunological control and treatment options for lung cancer (LC), it is the leading cause of death from cancer. Tobacco smoking remains the predominant risk factor for the development of lung cancer, especially one of its aggressive subtypes, squamous cell lung cancer (SCLC). Benzo[a]pyrene, a component of cigarette smoke, promotes the activation of the aryl-hydrocarbon receptor (AhR). AhR regulates the expression of many oncogenes, including PD-L1, the positive status of which is an indication for immunotherapy, one of the main treatment strategies for SCLC. However, to improve the effectiveness of treatment of SCLC, further search for new diagnostic, prognostic and therapeutic markers is necessary. MicroRNAs (miRs), which are highly stable and present in biological fluids, can act as such markers.

Objective. Search for microRNAs that could potentially serve as diagnostic markers or therapeutic targets for SCLC. For this purpose, microRNAs were selected whose promoter regions contain AhR binding sites or whose target is PD-L1.

Materials and methods. A biocollection of tumor and conditionally normal lung tissue samples (n = 40) was collected at the thoracic department of the Novosibirsk Clinical Oncology Dispensary. The relative levels of selected miRNAs were examined using real-time reverse transcription-PCR (RT-PCR) technique.

Results. The levels of miR-342 and miR-181a in SCLC tissues were reduced by 3 times relative to conditionally normal tissue. The expression of miR-181a and miR-155 is associated with tumor size (lower levels in tumors larger than 3 cm) and the presence of metastases in the lymph nodes (3- and 2-fold lower levels in cases with metastases). The level of miR-146a decreased by 3 times in patients with metastatic lesions of lymph nodes. A significant relationship between the levels of miR-93, miR-181a and miR-155 and the expression status of PD-L1 was also found.

Conclusions. The expression profile of miR-146a, miR-93, miR-181a and miR-155 differs in SCLC patients depending on PD-L1 status and the presence or absence of lymph node metastases.

KEYWORDS: squamous cell lung cancer, AhR, microRNA, PD-L1.

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 22–15–00065.

Ген	Последовательность праймеров
U48	5'-GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACCAGAGCCAACGGTCAG-3'
U44	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAGTCAGTT-3'
miR-21	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACTCAACATC-3'
miR-342	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACGGGTG-3'
miR-181a	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACTCACCG-3'
miR-155	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACCCCTAT-3'
miR-146a	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACAGCCTA-3'
miR-93	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACCTACCTGC-3'

Рак легкого (РЛ) занимает первое место по числу смертей среди онкологических заболеваний [1]. РЛ подразделяется на два основных гистотипа: мелкоклеточный РЛ и немелкоклеточный РЛ (НМРЛ). Плоскоклеточный РЛ (ПКРЛ) представляет собой наиболее агрессивный подтип НМРЛ. Пятилетняя выживаемость у пациентов с данным заболеванием составляет менее 2 % [2, 3]. Инициация и прогрессирование ПКРЛ представляют собой сложный патологический процесс, включающий в себя нарушение экспрессии онкогенов и генов – супрессоров опухоли. Общеизвестно, что основным фактором риска ПКРЛ является курение. Воздействие сигаретного дыма приводит к многочисленным геномным изменениям, наблюдаемым в клетках ПКРЛ.

Одним из компонентов сигаретного дыма является бензо[а]пирен, содержание которого, по данным Международного агентства по изучению рака (IARC), составляет 22,92–26,27 нг на одну сигарету [4]. Многочисленные исследования на животных и клетках человека показали, что бензо[а]пирен способен связываться и активировать арил-гидрокарбонный рецептор (AhR), что приводит к изменению уровня транскрипции многих генов – мишеней рецептора [5, 6]. Потенциально такое изменение профиля экспрессии онкогенных или опухолевых супрессирующих мишеней может способствовать злокачественной трансформации клеток. Как правило, такие гены-мишени имеют на своих дистальных промоторах элементы ответов на ксенобиотики (XRE), также известные как элементы диоксинового ответа (DRE). Одними из таких мишеней могут являться микроРНК. Можно предположить, что экспрессия некоторых микроРНК будет изменяться в ответ на действие бензо[а]пирена, если в промоторных областях этих микроРНК содержатся элементы DRE. Другой важной мишенью для AhR является ген *CD274*, кодирующий белок PD-L1, участвующий в механизме «ускользания» опухоли от иммунного контроля [7].

Одним из эффективных подходов в лечении ПКРЛ является иммунотерапия, однако данный метод терапии является действенным лишь для части PD-L1+ пациентов. Статус PD-L1 определяется с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования опухолевого материала. Однако ИГХ имеет ряд недостатков, а экспрессия *PD-L1* высокогетерогенна, что может приводить к ложноотрицательным или ложноположительным результатам. По этим причинам глобальной проблемой на протяжении последних лет является поиск дополнительных мишеней, направленных на молекулярную диагностику и лечение ПКРЛ.

Цель исследования: поиск микроРНК, которые потенциально могут служить диагностическими маркерами или терапевтическими мишенями при ПКРЛ.

Материалы и методы

Биоколлекция из 40 пар образцов опухолевых и прилежащих нормальных тканей легкого человека, фиксированных в РНК-сохраняющем растворе, была собрана на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» в 3-м онкологическом (торакальном) отделении. Образцы легочной ткани были получены от пациентов мужского пола в процессе торакоскопической резекции легкого. Все пациенты, включенные в исследование, не получали неоадьювантной химиотерапии и являлись курильщиками. Медианный возраст пациентов составил 67 лет (от 53 до 79 лет). В исследование были включены 13 пациентов I стадии, 14 – II стадии, 13 – III стадии.

Забор материала проводили после письменного согласия пациента, факт забора материала занесен в протокол согласно стандартам этического комитета Российской Федерации. Все экспериментальные процедуры были одобрены биоэтическим комитетом Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины.

Образцы нормальной и опухолевой тканей легкого помещали в раствор для стабилизации РНК и хранили при температуре –20 °С. Экстракция микроРНК из образцов производилась термоиндуцированным лизисом с изотиоционатом гуанидина, в качестве соосадителя использовался гликоген.

ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Относительные уровни экспрессии микроРНК измеряли с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием stem-loop – праймеров и коммерческого набора RT-M – MuLV-RH («БиолабМикс», Россия). ПЦР в реальном времени проводили с использованием реакционной смеси «БиоМастер» UDG HS-qPCR (2×) («БиолабМикс», Россия). Для обнаружения продуктов ПЦР применяли систему обнаружения CFX96™ (Bio-Rad Laboratories, США). Малые ядерные РНК U44 и U48 использовали для нормализации данных.

Праймеры для обратной транскрипции приведены в *таблице 1*.

Для ОТ-ПЦР использовали специфические олигонуклеотиды, приведенные в *таблице 2*.

Каждый образец анализировали в трех повторах. Относительный уровень экспрессии оценивали на основе

Таблица 2
Последовательности праймеров для ПЦР микроРНК

miRNA	Последовательности праймеров	
U44	Прямой	5'-GCCGCTCTAATAGCTCT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACAGTCAGT-(BHQ1)-3'
U48	Прямой	5'-GAGTGATGATGACCCAGGTAA-3'
	Обратный	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACCAGAGCCAACGGTCAG-(BHQ1)-3'
miR-21	Прямой	5'-GCCGCTAGCTTATCAGACT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACTCAACATC-(BHQ1)-3'
miR-342	Прямой	5'-GCCGCTCTCACACGAAATCG-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACACGGGTGC-(BHQ1)-3'
miR-181a	Прямой	5'-GCCGCAACATTCAACGCTGT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACACTCACCG-(BHQ1)-3'
miR-155	Прямой	5'-GCCGCTAATGCTAATCGTG-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACACCCCTAT-(BHQ1)-3'
miR-146a	Прямой	5'-GCCGTGAGAACTGAATCCA-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACACAGCCTA-(BHQ1)-3'
miR-93	Прямой	5'-GCCGCCAAAGTGCTGTCGT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'

значений порогового цикла (Ct) с учетом эффективности ПЦР (E) как для анализируемой, так и эталонной микроРНК.

Отбор микроРНК. miR-21, miR-342, и miR-93 были отобраны в соответствии с данными ранее проведенного биоинформатического анализа [6]. Кроме этого, с помощью базы данных Harmonizome (<https://maayanlab.cloud/harmonizome>, дата обращения – 26.06.2023), в которой содержится информация о результатах ChIP-анализов, были отобраны также микроРНК-181a и микроРНК-146a [8]. Анализ данных литературы позволил выбрать микроРНК, мишенью которых является PD-L1. К ним относятся miR-181a, miR-155 и miR-146a [9–11].

Статистический анализ. Программное обеспечение Statistica 12 (TIBCO Software, США) использовалось для статистического анализа данных. Данные представлены в виде медианных значений. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Данные с $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования

В первую очередь мы оценили профиль экспрессии отобранных микроРНК в опухолевых и нормальных тканях пациентов с ПКРЛ. Уровни miR-342 и miR-181a были ниже в ткани ПКРЛ по сравнению с неизменной прилегающей тканью легкого (табл. 3).

Для поиска потенциальных маркеров дополнительно была проанализирована связь уровней экспрессии отобранных микроРНК с клинико-патологическими характеристиками пациентов с ПКРЛ (табл. 4).

Было обнаружено достоверное снижение AhR-регулируемой miR-93 в 3 раза у пациентов старше 67 лет. Экспрессия PD-L1-регулирующих miR-181a и miR-155 была снижена в опухолях большего размера (с увеличением T-стадии уровень данных микроРНК уменьшался в 2 и 4 раза соответственно), а у пациентов с метастазами – в лимфоузлах (в группе N1–N3 уровень miR-181a и miR-155 снижался в 2 и 3 раза соответственно по сравнению с группой N0) (табл. 5).

Далее была определена взаимосвязь уровней экспрессии отобранных микроРНК со статусом PD-L1. Для этого в полученных данных иммуногистохимического исследования были выделены три группы в соответствии с TPS (оценка количества опухолевых клеток, в которых экспрессируется белок) PD-L1: первая группа TPS < 1 % (PD-L1 0), вторая группа TPS от 1 до 49 % включительно (PD-L1+) и третья группа TPS от 50 до 100 % (PD-L1+). PD-L1 TPS < 1 % считался отрицательным (табл. 6).

В результате были выявлены достоверные ассоциации уровней AhR-регулируемой miR-93 и PD-L1-регулирующих miR-155 и miR-181a с экспрессионным статусом PD-L1.

Таблица 3
Относительные уровни экспрессии исследуемых микроРНК в образцах тканей пациентов с плоскоклеточным раком легкого

N*	Относительный уровень** микроРНК и р-значение											
	miR-21	p	miR-342	p	miR-93	p	miR-181a	p	miR-146a	p	miR-155	p
40	1,37 [0,02–11,65]	0,706	0,33 [0,01–2,63]	0,040	1,63 [0,02–10,02]	0,356	0,36 [0,01–2,90]	0,042	0,60 [0,01–8,57]	0,586	1,47 [0,01–13,24]	0,613

Примечание: * – N – число пациентов; ** – медиана и диапазон относительного изменения уровней микроРНК в опухоли легкого по сравнению с парной нормальной (прилегающей) тканью.

Обсуждение

Инициация и прогрессирование ПКРЛ представляет собой сложный патологический процесс, при этом в большинстве случаев он развивается у курящих людей. Входящий в состав сигаретного дыма бензо[а]пирен способствует активации AhR, который может регулировать экспрессию микроРНК через связывание с DRE элементами в их промоторах.

Терапия ПКРЛ затруднена вследствие его генетической гетерогенности и агрессивного клинического течения. Иммунотерапия представляет собой наиболее оптимальное решение для лечения ПКРЛ, однако для назначения данной терапии необходимо быстрое и точное определение статуса PD-L1 у пациентов. Точная диагностика статуса PD-L1 затруднена ввиду высокой гетерогенности его экспрессии в опухоли. Поэтому поиск маркеров, позволяющих уточнять статус PD-L1, представляет актуальную задачу. В качестве маркеров могут выступать микроРНК. В последние годы

Таблица 4
Клинико-патологические характеристики пациентов с плоскоклеточным раком легкого

Клинико-патологические характеристики		Размер группы, шт.
Возраст	<67*	19
	≥67	21
Т-стадия	T1	10
	T2	21
	T3	6
	T4	3
	N0	24
N-стадия	N1	14
	N2	2
	N3	0

Примечание: * – медианное значение.

Таблица 5
Ассоциация уровней экспрессии исследуемых микроРНК с клинико-патологическими характеристиками пациентов с плоскоклеточным раком легкого

Характеристики		Относительный уровень микроРНК и р-значение					
		miR-21		miR-342		miR-93	
		Медиана (диапазон)	р	Медиана (диапазон)	р	Медиана (диапазон)	р
Возраст	<67	1,62 (0,09–11,65)	0,493	0,43 (0,01–2,58)	0,519	4,25 (0,11–10,02)	0,032
	≥67	0,85 (0,02–10,01)		0,24 (0,01–2,63)		1,39 (0,02–4,98)	
Т-стадия	T1	1,22 (0,11–11,65)	0,690	0,47 (0,04–2,58)	0,385	2,87 (1,35–4,98)	0,310
	T2–T4	1,47 (0,02–6,24)		0,21 (0,01–2,62)		0,82 (0,02–10,02)	
N-стадия	N0	1,58 (0,02–11,65)	0,547	0,33 (0,01–2,58)	0,231	2,11 (0,04–10,02)	0,171
	N1–N3	0,61 (0,09–5,43)		0,17 (0,01–2,63)		0,78 (0,02–6,31)	
		miR-181a		miR-155		miR-146a	
Возраст	<67	0,37 (0,03–2,90)	0,464	2,43 (0,01–13,24)	0,032	1,64 (0,09–8,57)	0,197
	≥67	0,32 (0,01–1,25)		1,37 (0,01–11,80)		0,49 (0,01–4,79)	
Т-стадия	T1	0,60 (0,10–2,78)	0,030	4,25 (1,06–6,48)	0,310	1,95 (0,18–8,57)	0,115
	T2–T4	0,29 (0,01–2,90)		1,01 (0,01–13,24)		0,41 (0,01–8,56)	
N-стадия	N0	0,43 (0,01–2,90)	0,049	2,16 (0,01–13,24)	0,043	2,86 (0,01–8,57)	0,570
	N1–N3	0,19 (0,01–1,18)		0,78 (0,04–5,56)		0,31 (0,01–4,79)	

Таблица 6
Связь экспрессии исследуемых микроРНК с уровнем PD-L1 (0%, 1–49% и 50–100%)

микроРНК	PD-L1-статус	Медианное значение	Диапазон		p		
			Min	Max	(1) против (2)	(1) против (3)	(2) против (3)
miR-21	PD-L1 0 (1)	0,764	0,015	4,656	0,665	0,368	0,205
	PD-L1– (2)	1,349	0,089	5,431			
	PD-L1+ (3)	0,945	0,091	1,743			
miR-342	PD-L1 0 (1)	0,150	0,011	1,261	0,426	0,559	0,104
	PD-L1– (2)	0,498	0,021	1,242			
	PD-L1+ (3)	0,203	0,012	0,539			
miR-93	PD-L1 0 (1)	0,980	0,040	4,250	0,714	0,034	0,020
	PD-L1– (2)	0,820	0,180	6,310			
	PD-L1+ (3)	4,070	1,800	6,360			
miR-181a	PD-L1 0 (1)	0,104	0,003	1,089	0,049	0,345	0,632
	PD-L1– (2)	0,209	0,026	0,369			
	PD-L1+ (3)	0,293	0,285	0,432			
miR-155	PD-L1 0 (1)	0,473	0,013	1,587	0,466	0,019	0,250
	PD-L1– (2)	2,264	0,349	5,561			
	PD-L1+ (3)	5,957	2,486	6,477			
miR-146a	PD-L1 0 (1)	0,230	0,000	1,040	0,051	0,213	0,531
	PD-L1– (2)	2,120	0,10	4,790			
	PD-L1+ (3)	0,660	0,18	8,570			

микроРНК все чаще выступают в качестве потенциальных биомаркеров различных злокачественных неоплазий. Например, было показано, что экспрессия miR-342 и miR-181a изменяется как при раке молочной железы, так и при НМРЛ, и эти микроРНК участвуют в регуляции клеточной пролиферации [12–15]. В нашем исследовании также выявлено снижение уровней miR-342 и miR-181a при ПКРЛ, что подтверждает их диагностический потенциал.

В настоящей работе была проанализирована связь экспрессии AhR-регулируемых miR-21, miR-342, miR-93 и PD-L1-регулирующих miR-181a, miR-155 и miR-146 с характеристиками пациентов с диагнозом ПКРЛ и экспрессионным статусом PD-L1. Было выявлено, что уровень miR-93 достоверно снижается у пациентов старше 67 лет, тогда как уровни miR-181a и miR-155 достоверно ниже в опухолях размера более 3 см и в опухолях пациентов с метастазами в лимфоузлах. Обнаружены достоверные ассоциации уровней AhR-регулируемой miR-93 и PD-L1-регулирующих miR-155 и miR-181a с экспрессионным статусом PD-L1. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым miR-155 подавляет уровень PD-L1 в клеточных линиях аденокарциномы легкого [16], а miR-93 – у пациентов с диагнозом «рак молочной железы» [17].

Таким образом, можно заключить, что изменение экспрессии PD-L1-регулирующих и AhR-регулируемых miR-155, miR-181a, miR-342 и miR-93 действительно может сопутствовать прогрессии ПКРЛ, а уровни их экспрессии могут выступать маркерами некоторых клинико-патологических характеристик опухоли. Полученные нами данные в дальнейшем могут быть использованы при разработке новых тест-систем для диагностики статуса PD-L1 или новых методов таргетной терапии.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Протеомный анализ» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075–15–2021–691).

Сведения об авторах

Конончук Владислав Владимирович, м.н.с.¹, SPIN: 4757–9310, Author ID: 57196080138, Researcher ID: AAM-7054–2021, ORCID: 0000–0003–4070–2421
Калинина Татьяна Сергеевна, к.б.н., н.с.¹, SPIN: 2630–9277, Author ID: 57196447739, Researcher ID: AAU-4594–2020, ORCID: 0000–0002–2698–0866
Ахметова Динара, студент², Author ID: 57970687600
Козлов Вадим Викторович, к.м.н., зав. отделением торакальной хирургии³, Author ID: 57195835710
Гуляева Людмила Федоровна, д.б.н., зав. лабораторией¹, SPIN: 3497–8325, Author ID: 7003566821, Researcher ID: A-8890–2016, ORCID: 0000–0002–7693–3777

¹НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

Автор для переписки: Конончук Владислав Владимирович, E-mail: cvt.vvk@gmail.com

Для цитирования: Конончук В.В., Калинина Т.С., Ахметова Д.А., Козлов В.В., Гуляева Л.Ф. Экспрессия АНР-регулируемых и PD-L1-регулирующих микроРНК при плоскоклеточном раке легкого. Медицинский алфавит. 2023; (36): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-30-34>

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71 (3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Zappa C., Mousa S. A. Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances. *Transl. Lung Cancer Res*. 2016; 5 (3): 288–300. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.06.07>
- Bozinovski S. et al. COPD and squamous cell lung cancer: Aberrant inflammation and immunity is the common link. *British Journal of Pharmacology*. 2016; 173 (4): 638–648. <https://doi.org/10.1111/bjph.13198>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks to Humans. 2014; 100F: 423–428.
- Souza T., Jennen D., van Delft J., Herwijnen M., Kyrtoupolos S., Kleinjans J. New insights into BaP-induced toxicity: Role of major metabolites in transcriptomics and contribution to hepatocarcinogenesis. *Arch. Toxicol*. 2016; 90 (6): 1449–1458. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1572-z>
- Ovchinnikov V. Y., Antonets D. V., Gulyaeva L. F. The search of CAR, AhR, ESRs binding sites in promoters of intronic and intergenic microRNAs. *J. Bioinform. Comput. Biol*. 2018; 16 (1). <https://doi.org/10.1142/s0219720017500299>
- Alsaab H. O. et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8 (AUG): 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>
- Rouillard A. D., Gundersen G. W., Fernandez N. F., Wang Z., Monteiro C. D., McDermott M. G., Ma'ayan A. The harmonizome: A collection of processed datasets gathered to serve and mine knowledge about genes and proteins. *Database (Oxford)*. 2016; 2016: baw100.
- Wang S., Xu L., Che X., Li C., Xu L., Hou K., Fan Y., Wen T., Qu X., Liu Y. E3 ubiquitin ligases Cbl-b and c-Cbl downregulate PD-L1 in EGFR wild-type non-small cell lung cancer. *FEBS Lett*. 2018; 592 (4): 621–630. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12985>
- Peng L., Chen Z., Chen Y., Wang X., Tang N. MIR 155HG is a prognostic biomarker and associated with immune infiltration and immune checkpoint molecules expression in multiple cancers. *Cancer Med*. 2019; 8 (17): 7161–7173. <https://doi.org/10.1002/cam4.2583>
- Mastroianni J., Stickel N., Andriova H., Hanke K., Melchinger W., Duquesne S., Schmidt D., Falk M., Andrieux G., Pfeifer D., Dierbach H., Schmitt-Graeff A., Meiss F., Boerries M., Zeiser R. miR-146a controls immune response in the melanoma microenvironment. *Cancer Res. Europe PMC Funders*. 2019; 79 (1): 183. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-1397>
- Xie X. et al. miR-342-3p targets RAP2B to suppress proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells. *Tumor Biol*. 2015; 36 (7): 5031–5038. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3154-3>
- Shi Q., Zhou Z., Ye N., Chen Q., Zheng X., Fang M. MiR-181a inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by targeting CDK1. *Cancer Biomarkers*. 2017; 20 (4): 539–546. <https://doi.org/10.3233/cbm-170350>
- Crippa E., Folini M., Pennati M., Zaffaroni N., Pierotti M. A., Gariboldi M. miR-342 overexpression results in a synthetic lethal phenotype in BRCA1-mutant HCC 1937 breast cancer cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (14): 18594. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7617>
- Yang C., Tabatabaei S. N., Ruan X., Hardy P. The Dual Regulatory Role of MiR-181a in Breast Cancer. *Cell. Physiol. Biochem*. 2017; 44 (3): 843–856. <https://doi.org/10.1159/000485351>
- Huang J. et al. MicroRNA-155-5p suppresses PD-L1 expression in lung adenocarcinoma. *FEBS Open Bio*. 2020; 10 (6): 1065. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12853>
- Yang M. et al. MiR-93-5p regulates tumorigenesis and tumor immunity by targeting PD-L1/CCND1 in breast cancer. *Ann. Transl. Med*. 2022; 10 (4): 203–203. <https://doi.org/10.21037/atm-22-97>

Статья поступила / Received 13.11.23
 Получена после рецензирования / Revised 06.12.23
 Принята в печать / Accepted 11.12.23

About authors

Kononchuk Vladislav V., junior researcher¹, SPIN: 4757–9310, Author ID: 57196080138, Researcher ID: AAM-7054–2021, ORCID: 0000–0003–4070–2421
Kalinina Tatiana S., PhD Bio, researcher¹, SPIN: 2630–9277, Author ID: 57196447739, Researcher ID: AAU-4594–2020, ORCID: 0000–0002–2698–0866
Akhmetova Dinara A., student², Author ID: 57970687600
Kozlov Vadim V., PhD Med, head of Dept of Thoracic Surgery³, Author ID: 57195835710
Gulyaeva Lyudmila F., Dbio Sci (habil.), head of Laboratory¹, SPIN: 3497–8325, Author ID: 7003566821, Researcher ID: A-8890–2016, ORCID: 0000–0002–7693–3777

¹Research Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State National Research University, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Kononchuk Vladislav V. E-mail: cvt.vvk@gmail.com

For citation: Kononchuk V. V., Kalinina T. S., Akhmetova D. A., Kozlov V. V., Gulyaeva L. F. Expression of AHR-regulated and PD-L1-regulated microRNAs in squamous cell lung cancer. *Medical alphabet*. 2023; (36): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-30-34>



Патогенетические особенности эндометриоидной аденокарциномы матки на современном этапе

Т. И. Моисеенко¹, С. В. Шаталова², Е. М. Непомнящая¹, В. А. Бандовкина¹, М. Л. Адамян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Рак тела матки (РТМ) является одним из наиболее распространенных онкогинекологических заболеваний, демонстрирующих постоянную устойчивую тенденцию к возрастанию частоты во всем мире. Основной причиной роста РТМ, кроме старения женской популяции, считают эпидемию ожирения и связанную с ней гиперинсулинемию. Скрининг при РТМ не разработан. Однако карцинома эндометрия (КЭ) проявляет себя конкретной симптоматикой и клиникой, а методы диагностики доступны, чувствительны и очерчены определенным кругом коморбидных заболеваний. Именно эти факторы делают возможным диагностику КЭ в 80% случаев на ранних стадиях заболевания. Методы лечения стандартизованы, в зависимости от стадии РТМ и морфологической структуры КЭ, возраста больной, и позволяют достичь 72–76% общей 5-летней выживаемости. Казалось, что заболевание протекает с благополучным исходом и находится под контролем. Однако в конце прошлого столетия стали появляться публикации, касающиеся клинической и морфологической неоднородности КЭ, что позволило Я. В. Бохману предложить дихотомическое деление РТМ на клинко-патологические варианты. Подобное деление было принято во всем мире и заставило по-новому оценить прогностическое значение различных гистотипов аденокарциномы эндометрия в зависимости от фенотипа и гормоногенеза КЭ. Изначально к эстрогензависимой эндометриоидной аденокарциноме был отнесен и аденосквамозный рак (в современной классификации – эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией), а плоскоклеточный рак эндометрия – к неблагоприятному типу с плохим прогнозом и без связи с гормональным влиянием. Интерес к плоскоклеточному компоненту в диморфной аденокарциноме эндометрия в течение последних десятилетий возникал неоднократно из-за непредсказуемости клинического течения. Последняя TCGA молекулярно-генетическая классификация РТМ не внесла ясность в возникшие вопросы, но породила новые, связанные с этиологией и канцерогенезом данного гистотипа КЭ и ее клинической интерпретации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак эндометрия, плоскоклеточная метаплазия эндометриоидной аденокарциномы, патогенез, молекулярно-генетическая классификация рака тела матки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic characteristics of endometrioid adenocarcinoma of uterus at present stage

T. I. Moiseenko¹, S. V. Shatalova², E. M. Nepomnyashchaya¹, V. A. Bandovkina¹, M. L. Adamyan¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Endometrial cancer (EC) is one of the most common cancers with a constantly and steadily growing incidence worldwide. The main reason for EC development, in addition to the female population aging, involves the obesity epidemic and associated hyperinsulinemia. Screening for EC has not been developed. However, endometrial carcinoma (ECa) demonstrates a specific symptomatology and clinical picture, and diagnostic methods are available, sensitive and defined by a certain range of comorbid diseases. These factors allow early ECa diagnosis in 80%. The methods of treatment are standardized, depending on the stage of RTM and the morphological structure of EC, the age of the patient and allow to achieve 72–76% of the overall 5-year survival rate. The methods of treatment are standardized, depending on the EC stage, the morphological structure of ECa, and the patient's age, and allow achieving the 5-year overall survival of 72–76%. The disease promised a favorable outcome and seemed to be controlled. However, at the end of the last century, researchers started to report the clinical and morphological heterogeneity of ECa, which allowed Ya. V. Bohman to propose a dichotomous division of EC into clinical and pathological variants. Such a division was accepted all over the world and required re-evaluation of the prognostic value of various endometrial adenocarcinoma histotypes depending on the phenotype and hormonogenesis of ECa. Initially, adenosquamous cancer (or endometrioid adenocarcinoma with squamous metaplasia, in the modern classification) was also classified as estrogen-dependent endometrioid adenocarcinoma, and squamous cell endometrial cancer was classified as an unfavorable type with a poor prognosis and without hormonal influence. Interest in the squamous cell component in dimorphic endometrial adenocarcinoma has repeatedly arisen over the past decades due to its unpredictable clinical course. The newest TCGA molecular classification of EC did not clarify the issues, but gave rise to new ones related to the etiology and carcinogenesis of this ECa histotype and its clinical interpretation.

KEYWORDS: endometrial cancer, endometrioid adenocarcinoma with squamous metaplasia, pathogenesis, molecular classification of endometrial cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Рак тела матки является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Уровень риска возникновения карциномы эндометрия (КЭ) имеет постоянную устойчивую тенденцию к возрастанию во всем мире и колеблется не только в различных географических зонах, но и в пределах одного региона. Частота регистрации КЭ

зависит от уровня социально-экономического развития страны проживания заболевших, уклада жизни, культурных традиций, особенностей питания, наследственных факторов и распространенности коморбидных заболеваний. В Северной Америке и Западной Европе рак тела матки (РТМ) по заболеваемости регистрируется на первом месте,

а в России КЭ конкурирует по частоте распространения в онкогинекологии с раком шейки матки среди женщин старше 55 лет. За последние 5 лет прирост абсолютного числа заболевших РТМ в РФ увеличился почти на 16% [1]. В этот же период в Корее наблюдается удвоение стандартизованной по возрасту заболеваемости КЭ. При сохранении нынешнего роста заболеваемости РТМ в США к 2030 году число больных КЭ удвоится и достигнет 122 тыс. случаев в год [2]. Основной причиной роста РТМ в своих странах зарубежные авторы считают, кроме старения населения, эпидемию ожирения и вызванную ею гиперинсулинемию.

Как известно, РТМ – заболевание преимущественно женщин менопаузального возраста. Однако статистика последних лет показывает, что доля пациенток репродуктивного и пременопаузального возраста сегодня в РФ составляет 40% общего числа больных КЭ [3]. Особенно тревожным является тот факт, что в мире аденокарцинома эндометрия диагностируется у 10% женщин моложе 40 лет [4]. Зарубежные исследователи констатируют, что для пациенток, у которых РТМ обнаружен на ранних стадиях, прогноз остается хорошим, но резко снижается для больных с метастатическими или рецидивирующими процессами, для которых медиана общей выживаемости короткая. Что касается относительной выживаемости, то как в США, так и в Европе, за последние 10 лет отмечено ее фактическое снижение [5].

По официальным данным [1], первичный РТМ в РФ диагностируется преимущественно на ранних стадиях заболевания – I–II стадии – 82,2%. Общая 5-летняя выживаемость составляет 71,6%, относительная – 80,3%. По данным Национального института рака Канады, 5-летняя выживаемость при КЭ составляет при I степени – 75%, II степени – 69%. По данным исследователей из Европы, общая 5-летняя выживаемость больных РТМ составила 76% [6]. В целом, согласно статистике, РТМ с уверенностью можно отнести к заболеваниям с благоприятным прогнозом [7].

Однако КЭ – это злокачественная опухоль, прогноз которой зависит не только от стадии заболевания, морфологической структуры опухоли и степени ее дифференцировки. РТМ имеет тесную связь с возрастом больных и наиболее часто – это период менопаузы с присущим ему комплексом специфических коморбидных заболеваний, основным из которых является метаболический синдром. Большинство больных РТМ имеют характерный фенотип, связанный с избыточной продукцией эстрогенов на фоне гиперинсулинемии. Именно эти патологические симптомы легли в основу дихотомической классификации РТМ на основные клиничко-патологические варианты [8]. Первый патогенетический вариант отмечается более чем у 85% пациенток с КЭ, которая развивается на фоне длительной гиперэстрогении и метаболического синдрома. Опухоли I типа представлены в 80–90% случаев эндометриоидной аденокарциномой высокой степени дифференцировки и, как правило, имеют благоприятный прогноз. При II типе РТМ опухоли представлены неэндометриоидными гистотипами низкой дифференцировки (серозные, светлоклеточные, недифференцированные, карциносаркомы),

неблагоприятные в прогностическом отношении. Опухоли не связаны с гиперлипидемией, нарушениями углеводного обмена и возникают чаще на фоне атрофического эндометрия в более позднем возрасте, при отсутствии гормональной зависимости, что влечет за собой нарастание признаков автономности и агрессии карциномы. Опухоли эндометрия II патогенетического варианта отнесены к редким агрессивным типам. Наиболее часто среди редких форм РТМ встречается серозный рак, глубоко проанализированный в исследовании Е. А. Ульрих и Э. Л. Нейштадта (2004) [9], для которого разработаны стандартные методы лечения.

Попытки определить скрытые биологические потенции благоприятно протекающей эндометриоидной аденокарциномы предпринимались давно, о чем свидетельствуют многочисленные изменения морфологической классификации РТМ, связанные с плоскоклеточным компонентом в диморфном железисто-плоскоклеточном (железистым с плоскоклеточной дифференцировкой, по современным данным) раке эндометрия, который встречается, по разным данным, в 10–25% случаев. Причем, по морфологической классификации ВОЗ 2002 года, аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией была отнесена к эндометриоидным аденокарциномам, а плоскоклеточный рак – к редким гистологическим типам [10]. В клинических рекомендациях «Рак тела матки и саркомы матки» 2021 года, одобренных Минздравом России, приводится международная гистологическая классификация РТМ ВОЗ 2013 года, где вариант с плоскоклеточной метаплазией (8570/3) отнесен к эндометриоидной аденокарциноме. Плоскоклеточная карцинома, как самостоятельный гистотип опухоли эндометрия, из классификации исключена. В 2022 году опубликована монография Е. А. Ульрих и А. Ф. Урманчеевой «Редкие злокачественные гинекологические опухоли», в которой эндометриоидные карциномы с плоскоклеточной дифференцировкой и плоскоклеточный рак эндометрия в качестве редких форм раков не упоминаются [11].

Тем не менее интерес к особенностям клиники и патогенеза плоскоклеточного рака эндометрия за рубежом не снижается в связи с увеличением еще частоты его возникновения в разных странах (K. Takeuchi *et al.*, 2012 [12]; N. Bures *et al.*, 2013 [13]; S. Goodrich *et al.*, 2013 [14]; K. Kanno *et al.*, 2016 [15]; N. Bhardwaj *et al.* 2017 [16]; M. Jain, Kashyap *et al.*, 2017 [17]; F. Z. Farhane *et al.*, 2018 [18]; Y. Akizawa *et al.*, 2020 [19]).

Отношение исследователей к проблеме аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой сегодня неоднозначное.

Плоскоклеточная метаплазия эндометрия может быть двух типов – типичная и морулярная, которые наблюдаются при гиперплазии эндометрия, аденокарциноме эндометрия, реже при хроническом эндометрите и полипах эндометрия. Наличие плоского эпителия в эндометрии называют ихтиозом матки, лейкоплакией, эпидермальным псориазом матки, эпидермоидной гетероплазией, холестерометрой, акантозом и непрямой регенеративной плоскоклеточной метаплазией [20]. Термин «ихтиоз матки» впервые был введен Целлером в 1885 году и использован для описания обширной замены эндометрия плоским эпителием в ре-

зультате ятрогенного внутриматочного введения горячего формалина или йода. С тех пор подобные изменения слизистой полости матки были описаны в ответ на хронические эндометриты, в том числе туберкулезные, пиометру, гиперплазию, травмы эндометрия, наличие ВМС, терапию эстрогенами, дефицит витамина А, вторичные по отношению к злокачественным новообразованиям [21]. Злокачественному перерождению плоскоклеточной типичной метаплазии в плоскоклеточную карциному эндометрия у менопаузальных больных способствует длительный прием антиметаболита метотрексата, назначаемого для лечения ревматоидного артрита [19]. В то же время акантоз, или ихтиоз, обладает самостоятельными злокачественными потенциями и довольно часто дает начало плоскоклеточному раку эндометрия [22, 23, 17]. И все же этиология и морфогенез озлокачествления доброкачественной плоскоклеточной метаплазии эндометрия в достаточной степени не изучены. Отечественные патологи О. А. Смирнов и О. К. Хмельницкий в своих исследованиях показали, что аденосквамозная и плоскоклеточная карциномы эндометрия требуют особого внимания как морфологов, так и клиницистов в силу высокой степени злокачественности не только железистого, но и плоскоклеточного компонентов диморфной опухоли, развивающейся *de novo*. Именно эти ученые описали влияние сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний (метаболического синдрома, аденомиоза, генитального эндометриоза и миомы матки) на клинко-патогенетические особенности железисто-плоскоклеточных карцином эндометрия [24–26].

Определенный вклад в изучение особенностей плоскоклеточной дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы внесли исследования зарубежных патологов, чьи взгляды до известной степени совпадали с представлениями О. К. Хмельницкого [27, 28].

В своей монографии «Руководство по онкогинекологии» идеолог двух патогенетических вариантов РТМ Я. В. Бохман (2002) [29] четко разделяет степень риска аденокарциномы с очагами аденоакантомы и диморфного железисто-плоскоклеточного рака эндометрия, в котором оба компонента малигнизированы. При молекулярно-генетическом исследовании указанных опухолей выявляются существенные различия между основными гистологическими структурами. В аденокарциноме с очагами аденоакантоза сохраняется диплоидный набор хромосом в стволовых клетках, дающих начало железистому раку и доброкачественным плоскоклеточным очагам на его фоне. В диморфных железисто-плоскоклеточных опухолях в обоих компонентах отмечается гиперпloidный (чаще тетрапloidный) набор хромосом. Такие опухоли отличаются более агрессивным течением и плохим прогнозом.

Прогностическое значение и оценку биологического поведения РТМ по сопоставлению клинко-морфологических и иммуногистохимических показателей в эндометриоидной аденокарциноме провела в своем исследовании Е. А. Самсонова (2004) [30].

В морфологически однородной группе эндометриоидной аденокарциномы у 14,5% больных была выявлена аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией, которая

показала своеобразную гормональную зависимость. Частота обнаружения рецепторов половых стероидов в аденокарциномах и в аденокарциномах с плоскоклеточной метаплазией существенно не различалась, но в плоскоклеточном компоненте опухоли экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона отсутствовала. По данным Е. А. Самсоновой, 5-летняя выживаемость больных РТМ, чьи опухоли экспрессировали рецепторы эстрогена и прогестерона, составила 81%, а у больных с отрицательным фенотипом указанных рецепторов снижалась до 53%. Таким образом, исследователь отнесла больных РТМ с плоскоклеточной метаплазией к контингенту пациенток с неблагоприятным прогнозом.

Убедительные и логичные заключения отечественных патологов О. А. Смирнова и О. К. Хмельницкого, касающиеся онкоморфологии эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточного рака эндометрия, были отодвинуты на задний план очередным пересмотром гистологической классификации опухолей тела матки. Согласно пересмотру ВОЗ 2013 года морфологическая классификация злокачественных опухолей тела матки упоминает только вариант эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией. Плоскоклеточный рак эндометрия из классификации исключен. В то же время дихотомическая классификация РТМ по I и II патогенетическим типам обрела молекулярно-генетическую поддержку. В 2013 году опубликованы результаты проекта Cancer Genome Atlas (TCGA), который продемонстрировал молекулярное разнообразие карциномы эндометрия по четырем подгруппам на основе изменения числа соматических копий и мутационной нагрузки в эндометриоидных и серозных раках эндометрия [31–34].

POLE – ultramutated. Ультрамутированные опухоли эндометрия с патогенными вариантами в экзонуклеазном домене POLE. Встречаются в 8–10% всех случаев РТМ; чаще обнаруживаются у относительно молодых женщин в начальной стадии заболевания, но высокой степени злокачественности. Опухоли с мутацией POLE отличаются благоприятным прогнозом и редкими рецидивами.

Microsatellite unstable. Нестабильная микросателлитная группа КЭ с дефицитом репарации включает примерно 25–30% всех случаев РТМ. Дефицит репарации несоответствия определяется как синдром Линча у больных КЭ и соответствует промежуточному прогнозу.

Copy – number high. В эту молекулярную группу входят опухоли эндометрия с большим количеством изменений числа соматических копий и относительно низкой частотой соматических мутаций; при 90% частоте возникновения мутаций TP53. В этой подгруппе доминируют серозные карциномы, карциносаркомы и светлоклеточные аденокарциномы. Сюда отнесены распространенные эндометриоидные карциномы высокой степени злокачественности. Все указанные опухоли имеют плохой прогноз.

Copy – number low. Это самая большая подгруппа рака эндометрия без специфического молекулярного профиля с низким числом соматических копий и мутаций. Прогноз при этих опухолях зависит от стадии заболевания и оценивается как промежуточный. В эту подгруппу обычно входят

эндометриоидные карциномы с положительной экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона. Молекулярная гетерогенность внутри этой подгруппы предполагает дальнейшее уточнение числа молекулярных вариаций. В частности, одним из наиболее частых (до 52%) изменений молекулярного профиля является наличие мутации в экзоне CTNNB1, который морфологически ассоциирован с низкодифференцированной эндометриоидной карциномой, показателем выраженной лимфоваскулярной инвазии и плоскоклеточной дифференцировкой опухоли [34].

По мнению В. G. Wortman, R. A. Nout *et al.* (2019) [35], сочетание молекулярных и клинико-морфологических факторов риска проспективно может служить объективным фактором оценки злокачественных потенциалов РТМ и повлиять на выбор адъювантного лечения для пациенток с умеренным и плохим прогнозом, включая таргетную терапию. Полагают, что персонификация молекулярных факторов риска позволит в будущем адекватно оценить как необходимость усиления, так и отказа от избыточного адъювантного лечения [36]. В настоящем молекулярные кластеры карциномы эндометрия, активно внедренные TCGA и финансируемые Национальным институтом рака США, дают возможность по-новому взглянуть на некоторые особенности канцерогенеза и клиническое поведение рака эндометрия [35, 37, 38]. Однако обновленная TCGA классификация рака эндометрия еще не может стать диагностическим алгоритмом из-за сложностей финансирования и внедрения в клинику дополнительных иммуногенетических исследований даже в США. Именно поэтому, независимо от гистомолекулярного подтипа, некоторые клинико-морфологические характеристики КЭ, такие как наличие метаболического синдрома, стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, лимфоваскулярная инвазия, не имеющие молекулярного подтверждения, на предстоящие годы будут оставаться основными для патологической оценки объема необходимой терапии и стратификации риска адъювантного лечения [34, 39, 40].

Основным методом лечения рака эндометрия является хирургический в объеме нервосберегающей тотальной гистерэктомии с верхней трети влагалища и тазовой / парааортальной лимфаденэктомией. Хирургический доступ для выполнения операций отнесен к предпочтениям исполнителя, при этом приветствуются как открытые, так и малоинвазивные вмешательства, особенно у пациенток старше 65 лет с соматическим риском [37, 41, 42]. В зарубежной литературе в последнее время, особенно

в связи с принятием TCGA уточняющей классификации рака эндометрия, вопрос о целесообразности и риске тазовой или тазовой / парааортальной лимфаденэктомии принимает вариант мягкой дискуссии [2, 37]. Широкое распространение получила идея картирования сторожевых лимфатических узлов при РТМ I стадии [37, 43, 45, 46].

Согласно рекомендациям RUSSCO (2019), стандартный объем хирургического лечения больных РТМ определяется наличием потенциальных факторов риска лимфогенного метастазирования, а именно – глубиной инвазии в миометрий, степенью дифференцировки опухоли и ее морфологическим подтипом [47], что соответствует критериям Mayo для эндометриоидной аденокарциномы, принятым в США в 2004 году.

Выбор адъювантного способа лечения больных РТМ в РФ координируется международными стандартами и во многом зависит от степени распространенности процесса, морфологической и молекулярно-генетической структуры опухоли, возраста больной, характера и выраженности коморбидной патологии. Дискутируются только необходимость проведения, характер и объем послеоперационной противоопухолевой терапии у больных преимущественно с эндометриоидной аденокарциномой I стадии промежуточного и низкого риска [48–50]. Что касается адъювантной терапии эндометриоидной аденокарциномы высокого риска, то клиницисты рекомендуют проведение химиолучевого лечения у таких больных [51, 52].

Комплексный анализ прогностической оценки факторов риска рака эндометрия по принадлежности к молекулярным подгруппам TCGA приобретает значимость только при сочетании с клинико-патологическими факторами, что в настоящее время является предметом рандомизированного исследования PORTEC-4a [36, 39, 40, 53–55].

Генетическая неоднородность эндометриоидной аденокарциномы, к которой отнесен и вариант с плоскоклеточной метаплазией, заставляет с осторожностью оценивать прогностические факторы в отношении указанного морфологического подтипа опухоли эндометрия. Анализируя эпидемиологические и клинико-патологические особенности рака эндометрия, по данным нашего НМИЦ онкологии в г. Ростов-на-Дону за последние 10 лет, мы обратили внимание на увеличение частоты эндометриоидного рака с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточного рака эндометрия (см. *табл.*).

Таким образом, за 10 лет наблюдения частота эндометриоидной карциномы с плоскоклеточной метаплазией

Таблица
Частота встречаемости эндометриоидной аденокарциномы (2012–2021), по данным НМИЦ онкологии Минздрава России (г. Ростов-на-Дону)

Гистологические типы карциномы эндометрия	Годы наблюдений									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Эндометриоидная аденокарцинома	140	121	123	189	203	200	186	161	132	149
Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой	15 (10,70%)	19 (15,78%)	24 (19,50%)	24 (19,50%)	29 (14,30%)	28 (14,00%)	31 (16,70%)	53 (32,90%)	53 (40,20%)	52 (34,90%)
Плоскоклеточная карцинома	2 (1,40%)	2 (1,60%)	2 (1,60%)	1 (0,53%)	6 (2,95%)	0	9 (4,48%)	5 (3,10%)	5 (3,80%)	7 (4,70%)
Другие	38	15	19	21	28	25	29	20	22	21
Всего РТМ	195	157	168	235	266	253	255	239	212	229

возросла с 14,3 % в 2012–2016 до 26,2 % в 2017–2021 годах. Плоскоклеточная карцинома эндометрия была обнаружена в 1,70 и 3,14 % соответственно периодам наблюдения.

Обратившись к зарубежным источникам, мы встретили значительное количество публикаций, касающихся первичной плоскоклеточной карциномы эндометрия, иногда развивающейся на фоне ихтиоза матки или параллельно с ним. Многие исследователи указывают на чрезвычайную агрессивность плоскоклеточной эндометриальной карциномы и связанное с ней быстрое рецидивирование даже при I стадии заболевания и оптимальных объемах проведенного лечения [13, 14, 18, 56–59]. Особенности этиологии и патогенеза плоскоклеточной карциномы эндометрия пытались определить, анализируя роль стероидных гормонов, экспрессию рецепторов p14, p16, p53, циклина D и участие вирусов папилломы человека с учетом критериев Flumann, влияние коморбидного аденомиоза [16, 17, 60–64, 69, 70].

В исследовании Р.Р. Ажиговой, О.В. Кузнецовой с соавт. (2015), посвященном роли рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), обнаружено, что эндометриоидные аденокарциномы экспрессируют РЭФР, РЭ и РП в 42,0 % случаев, а аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой – только в 3,5 %. Существенно различались и показатели общей выживаемости у больных с различным гистологическим вариантом строения рака эндометрия. Так, наиболее благоприятным был прогноз при эндометриоидной аденокарциноме, 10-летняя выживаемость составила 66,0 %. У больных эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной дифференцировкой 10-летняя выживаемость снижалась до 18,5 % [65].

Указанные исследования хотя и свидетельствуют о наличии у эндометриоидной карциномы с плоскоклеточной метаплазией более выраженных агрессивных потенций, чем у чистой эндометриоидной карциномы, но не дают возможности найти причину подобной трансформации.

Попытку углубленного изучения и оценки клинко-патологических особенностей плоскоклеточной дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы предприняли в 2019 году D.A.P. Andrade, V.D. da Silva, G. M. Matsushita *et al.* [66], проведя исследование «случай – контроль» по результатам стандартно принятого лечения подобных больных.

Сопоставив собственные данные с литературными, авторы пришли к однозначному выводу о том, что плоскоклеточная дифференцировка при раке эндометрия низкого и среднего риска повышает в 5,6 раза угрозу развития рецидива по сравнению с эндометриоидным раком.

В 2017 году были опубликованы данные о возможных факторах риска развития легочных метастазов у пациенток с I стадией эндометриоидного рака тела матки. Представлены клинко-патологические и данные секвенирования экзона первичных и метастатических опухолей в легкие больных с карциномой эндометрия [67]. Исследователи пришли к заключению, что такие показатели, как плоскоклеточная дифференцировка эндометриоидной карциномы даже при IA стадии, большой размер опухоли и глубокая

инвазия в миометрий, могут быть реальными факторами риска метастазов в легкие. При этом пожилой возраст, уровень Ki-67 и степень дифференцировки опухоли (G3) не коррелировали с частотой метастазирования у подобных пациенток. Одновременно авторам удалось установить, что профили мутаций в первичной и метастатической опухоли имели принципиальные различия.

Таким образом, эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией, отнесенная, согласно критериям TCGA, к благоприятно протекающим плоскоклеточным карциномам эндометрия, демонстрирует скрытые агрессивные потенции, не укладывающиеся в предложенные стратификации риска рецидива заболевания на фоне общепринятых методов лечения. На данный момент современные рекомендации по геномной характеристике эндометриоидных карцином должны учитывать индивидуальные клинко-патологические факторы пациенток, без которых эти рекомендации не имеют клинически доказанного проспективного значения и требуют существенной коррекции с учетом концепции общего канцерогенеза [33, 34].

Рак эндометрия все чаще признается опухолью гетерогенной природы. Для ранних стадий заболевания в настоящее время разработаны и практикуются хирургические вмешательства с последующей лучевой и (или) химиотерапией на основе гистопатологических параметров. Внедрение геномных прогностических факторов направлено в первую очередь на адекватность необходимого усиления или отмены адъювантных методов лечения. Запущенные процессы в настоящее время остаются неизлечимыми, а химиотерапия является основой терапии для подобной категории больных [68]. Новые направления в лечении сложных больных РТМ включают возможности обновленной гормонотерапии в комбинации с таргетной антиангиогенной терапией, использованием ингибиторов PARP и иммунных контрольных точек.

Что касается эндометриоидной карциномы с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточного рака эндометрия, то по поводу патогенеза, лечения и прогноза у подобных больных, как оказалось, мы стоим только в начале больших исследований.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2022. С. 4–8.
Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. M.: Moscow Research Oncology Institute n.a. P. A. Herzen, 2022. Pp. 4–8.
2. McAlpine J.N., Temkin S.M., Mackay H.J. Endometrial cancer: Not your grandmother's cancer. *Cancer*. 2016 Sep 15; 122 (18): 2787–98. <https://doi.org/10.1002/cncr.30094>
3. Ибрагимова М.К., Кокорина Е.В., Цыганов М.М., Чуруксаева О.Н., Литвяков Н.В. Рак эндометрия и вирус папилломы человека (обзор литературы и метаанализ). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16 (4): 91–99. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-91-99>
Ibragimova M. K., Kokorina E. V., Tsyganov M. M., Churuxsaeva O. N., Litvyakov N. V. Endometrial cancer and human papillomavirus (literature review and meta-analysis). *Tumors of the Female Reproductive System*. 2020; 16 (4): 91–99. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-91-99>
4. Moore K., Brewer M. Endometrial Cancer: Is This a New Disease. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017; 37: 435–442. https://doi.org/10.1200/edbk_175666
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

6. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65 (2): 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
7. Гавриш Ю.Е., Берлев И.В., Артемьева А.С. Рак тела матки у женщин старшего возраста: в чем особенности. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 13 (2): 56–60. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60>
8. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: ООО Издательство Фолиант, 2002. 542 с.
9. Ульрих А.Е., Нейштадт Э.А. Редкие формы РТМ. Практическая онкология. 2004; 5 (1): 68–76.
10. Давыдов М.И., Летыгин В.П., Кузнецов В.В. Опухоли женской репродуктивной системы. М.: МИА, 2007. 376 с.
11. Ульрих А.Е., Урманчиева А.Ф. Редкие злокачественные гинекологические опухоли. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2022. С. 65–66.
12. Takeuchi K., Tsujino T., Yabuta M., Kitazawa S. A case of primary squamous cell carcinoma of the endometrium associated with extensive 'ichthyosis uteri'. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012; 33 (5): 552–554.
13. Bures N., Nelson G., Duan Q., Magliocco A., Demetrick D., Duggan M.A. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium: clinicopathologic and molecular characteristics. *Int J Gynecol Pathol.* 2013 Nov; 32 (6): 566–75. <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e31828cb0be>
14. Goodrich S., Kebria-Moslemi M., Broshears J., Sutton G.P., Rose P. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium: Two cases and a review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2013 Sep; 41 (9): 817–20. <https://doi.org/10.1002/dc.22814>
15. Kanno K., Kusakabe T., Takata M., Suzuki K., Oowada M., Suzuki H. Ichthyosis uteri with leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Nov; 42 (11): 1599–1603. <https://doi.org/10.1111/jog.13108>
16. Bhardwaj N., Divaker P., Gogoi P., Wadhwa N., Mishra K. Ichthyosis Uteri Associated with Endometrial Adenocarcinoma: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jun; 11 (6): ED24–ED25. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/27951.10116>
17. Jain M., Kashyap A., Biswas R. Primary Endometrial Squamous Cell Carcinoma in-situ with Extensive Ichthyosis Uteri: A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2017 Aug; 11 (8): ED 13–ED 14. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/29967.10384>
18. Farhane F.Z., Alami Z., Bouhafa T., Elmazghi A., Hassouni K. Primary squamous cell carcinoma of endometrium: Case report and literature review. *Pan Afr Med J.* 2018 Jul 16; 30: 208. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.208.9654>
19. Akizawa Y., Yamamoto T., Kanno T., Horibe Y., Odaira K., Abe Y., Nagashima Y., Tabata T. Two primary cancers: Primary squamous cell carcinoma with extensive ichthyosis uteri and cervical endometrial carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2020 Nov; 13 (5): 44. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2113>
20. Lee S.J., Choi H.J. Primary endometrial squamous cell carcinoma: A case report and review of relevant literature on Korean women. *Korean J Pathol.* 2012 Aug; 46 (4): 395–8. <https://doi.org/10.4132/koreanjpathol.2012.46.4.395>
21. Shi H., Chen X., Zhang S., Zhou C. Ichthyosis uteri complicated by poorly differentiated endometrial adenocarcinoma with squamous differentiation. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2013; 12 (6): 449–452. <https://doi.org/10.5114/pm.2013.39807>
22. Wahal S.P., Mardi K. Ichthyosis uteri: An incidental finding with review of literature. *Muller J Med Sci Res [serial online]* 2014; 5: 89–91. Available from: <https://www.mjmsr.net/text.asp?2014/5/1/89/128968> [cited 2022 Nov 23].
23. Pailloor K. A Rare Case of Primary Insitu Squamous Cell Carcinoma of the Endometrium with Extensive Ichthyosis Uteri. *Online Journal of Health & Allied Sciences.* 2014; 13. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/a-rare-case-of-primary-insitu-squamous-cell-of-the-pailloor/b9449333c883b257c1315ee9e3374d-63e52356c> [cited 2022 Nov 23]
24. Смирнов О.А. О биологической сущности плоскоклеточных структур в двухкомпонентных раках эндометрия. *Архив патологии.* 1983; 45 (6): 47–51.
25. Хмельницкий О.К., Мкртчян Л.Н., Черемных А.А. Морфологическая диагностика дисгормональных и опухолевых заболеваний эндометрия. Ереван: Айстан, 1991. С. 186–191.
26. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС, 2000. 336 с.
27. Zaino R.J., Kurman R.J. Squamous differentiation in carcinoma of the endometrium: A critical appraisal of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 1988 May; 5 (2): 154–171.
28. Abeler V.M., Kjørstad K.E. Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer.* 1992 Jan 15; 69 (2): 488–95. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920115\)69:2<488::aid-cnrcr2820690236>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920115)69:2<488::aid-cnrcr2820690236>3.0.co;2-o)
29. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: ООО Издательство Фолиант, 2002. 542 с.
30. Бокман Я.В. Guide to gynecological oncology. St. Petersburg: Foliant Publishing House LLC, 2002. 542 p.
31. Самсонова Е.А. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. «Клиническое значение иммуногистохимического определения рецепторов стероидных гормонов, HER2 и пролиферативной активности клеток в раке эндометрия». Санкт-Петербург, 2004. 18 с.
32. Samsonova E.A. Abstract of dissertation. ... PhD Med Sci. Clinical significance of immunohistochemical detection of steroid hormone receptors, HER2 and cell proliferative activity in endometrial cancer. St. Petersburg, 2004. 18 p.
33. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчиева А.Ф. и др. Рак эндометрия. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 263 с.
34. Berlev I.V., Bershtein L.M., Urmancheeva A.F. and others. *Endometrial Cancer.* St. Petersburg: Eco-Vector, 2017. 263 p.
35. Murali R., Grisham R.N., Soslow R.A. The roles of pathology in targeted therapy of women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2018 Jan; 148 (1): 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.020>
36. Bell D.W., Ellenson L.H. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2019 Jan 24; 14: 339–367. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043609>
37. Vermij L., Smit V., Nout R., Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* 2020 Jan; 76 (1): 52–63. <https://doi.org/10.1111/his.14015>
38. Wortman B.G., Nout R.A., Bosse T., Creutzberg C.L. Selecting Adjuvant Treatment for Endometrial Carcinoma Using Molecular Risk Factors. *Curr Oncol Rep.* 2019 Jul 31; 21 (9): 83. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0825-z>
39. Coll-de la Rubia E., Martinez-Garcia E., Dittmar G., Gil-Moreno A., Cabrera S., Colas E. Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Jun 17; 9 (6): 1900. <https://doi.org/10.3390/jcm9061900>
40. Brooks R.A., Fleming G.F., Lastra R.R., Lee N.K., Moroney J.W., Son C.H., Tatebe K., Veneris J.L. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jul; 69 (4): 258–279. <https://doi.org/10.3322/caac.21561>
41. Di Tucci C., Capone C., Galati G., Iacobelli V., Schiavi M.C., Di Donato V., Muzzi L., Panici P.B. Immunotherapy in endometrial cancer: new scenarios on the horizon. *J Gynecol Oncol.* 2019 May; 30 (3): e46. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e46>
42. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Васильев Д.А. и др. Сравнительные особенности состояния углеводного обмена и массы тела при различных молекулярно-биологических типах рака эндометрия. *Вопросы онкологии.* 2018; 64 (3): 394–398. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-394-399>
43. Bershtein L.M., Poroshina T.E., Vasilev D.A. and others. Comparative features of the state of carbohydrate metabolism and body weight in various molecular biological types of endometrial cancer. *Oncology Issues.* 2018; 64 (3): 394–398. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-394-399>
44. van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: Radiotherapy, chemotherapy and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Apr; 31 (4): 594–604. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001822>
45. Трифанов Ю.Н., Гавриш Ю.Е., Ибрагимов З.Н., Гусейнов К.Д., Микая Н.А., Ульрих Е.А., Урманчиева А.Ф., Берлев И.В. Роль лапароскопии в лечении рака эндометрия у женщин старше 70 лет. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14 (1): 78–85. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-78-85>
46. Trifanov Yu.N., Gavrish Yu.E., Ibragimov Z.N., Guseinov K.D., Mikaya N.A., Ulrich E.A., Urmancheeva A.F., Berlev I.V. The role of laparoscopy in the treatment of endometrial cancer in women over 70 years of age. *Tumors of the Female Reproductive System.* 2018; 14 (1): 78–85. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-78-85>
47. Ли О.В., Абдуллаев А.Г., Беришвили А.И. Хирургическое лечение рака тела матки с сопутствующим метаболическим синдромом (литературный обзор). *Современная онкология.* 2019; 21 (3): 62–65. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190475>
48. Lee O.V., Abdullaev A.G., Berishvili A.I. Surgical treatment of uterine cancer with concomitant metabolic syndrome (literature review). *Modern Oncology.* 2019; 21 (3): 62–65. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190475>
49. Очиров М.О., Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14 (4): 65–71. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-65-71>
50. Ochirov M.O., Kishkina A.Yu., Kolomiets L.A., Chernov V.I. Biopsy of sentinel lymph nodes in the surgical treatment of endometrial cancer: History and modernity. *Tumors of the Female Reproductive System.* 2018; 14 (4): 65–71. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-65-71>
51. Очиров М.О. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Определение сторожевых лимфатических узлов и прогнозирование лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия. Томск, 2019. 24 с.
52. Ochirov M.O. Abstract of dissertation. ... PhD Med Sci. Determination of sentinel lymph nodes and prediction of lymphogenous metastasis in patients with endometrial cancer. Tomsk, 2019. 24 p.
53. Ибрагимов З.Н. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Оценка эффективности флуоресцентного метода в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия. Санкт-Петербург, 2019. 22 с.
54. Ibragimov Z.N. Abstract of dissertation. ... PhD Med Sci. Evaluation of the effectiveness of the fluorescent method in detecting sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer. St. Petersburg, 2019. 22 p.
55. Ибрагимов З.Н., Микая Н.А., Трифанов Ю.Н., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Яковлева М.Г., Лавринович О.Е., Бондарев Н.Э., Сидорук А.А., Смирнова О.А., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Мешкова И.Е., Бакаева Э.Х., Шихзадаева М.Г., Ульрих Е.А., Урманчиева А.Ф., Берлев И.В., Беляев А.М. Детекция сигнальных лимфатических узлов индоцианин зеленым (ICG) у больных раком эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2020; (1): 105–111. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.105-111>
56. Ibragimov Z.N., Mikaya N.A., Trifanov Yu.N., Gorodnova T.V., Kotiv Kh.B., Yakovleva M.G., Lavrinovich O.E., Bondarev N.E., Sidoruk A.A., Smirnova O.A., Guseinov K.D., Bakhidze E.V., Meshkova I.E., Bakaeva E. Kh., Shikhzadaeva M.G., Ulrikh E.A., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Belyaev A.M. Indocyanine green (ICG) sentinel lymph node detection in endometrial cancer patients. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; (1): 105–111. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.105-111>

47. Кишкина А. Ю., Юнусова Н. В., Коломиец Л. А., Колерова Е. С., Кондакова И. В. Значимость клинических и гормонально-метаболических параметров в дооперационном прогнозировании риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии. Вопросы онкологии. 2021; 67 (1): 105–110. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-105-110>
- Kishkina A. Yu., Yunusova N. V., Kolomiets L. A., Kolegova E. S., Kondakova I. V. The significance of clinical and hormonal-metabolic parameters in preoperative prediction of the risk of lymphatic metastasis in patients with clinical stage I endometrial cancer. *Oncology Issues*. 2021; 67 (1): 105–110. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-105-110>
48. Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L., Zaino R. J., Spirtos N. M., Bloss J. D., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G. Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjuvant external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar; 92 (3): 744–51. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.048>
49. Sorbe B. G., Horvath G., Andersson H., Boman K., Lundgren C., Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma: a prospective, randomized study – quality-of-life analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Sep; 22 (7): 1281–8. <https://doi.org/10.1097/jgc.0b013e3182643ba0>
50. Мавричев С. А. Отдаленные результаты при различных методах лечения рака эндометрия Iа3 стадии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14 (1): 61–70. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-61-70>
- Mavrich S. A. Long-term results with various methods of treating stage Ia3 endometrial cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2018; 14 (1): 61–70. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-61-70>
51. Иксанова А. Р. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Оптимизация адъювантной терапии у больных раком тела матки II–III стадии. Москва, 2017. 25 с. Iksanova A. R. Abstract of dissertation. ... PhD Med Sci. Optimization of adjuvant therapy in patients with stage II–III uterine cancer. Moscow, 2017. 25 p.
52. Randall M. E., Filiaci V., McMeekin D. S., von Gruenigen V., Huang H., Yashar C. M., Mannel R. S., Kim J. W., Salani R., DiSilvestro P. A., Burke J. J., Rutherford T., Spirtos N. M., Terada T., Anderson P. R., Brewster W. R., Small W., Aghajanian C. A., Miller D. S. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early-Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 20; 37 (21): 1810–1818. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01575>
53. Берштейн Л. М., Порошина Т. Е., Васильев Д. А. Адипокины, миокины и цитокины при раке эндометрия: связь с фенотипом избыточной массы тела и клинико-морфологическими особенностями опухоли. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (1): 35–40.
- Bershtein L. M., Poroshina T. E., Vasiliev D. A. Adipokines, myokines and cytokines in endometrial cancer: relationship with the overweight phenotype and clinical and morphological features of the tumor. *Obesity and Metabolism*. 2017; 14 (1): 35–40.
54. Берштейн Л. М., Иевлева А. Г., Иванцов А. О., Васильев Д. А., Кleshchev M. A., Порошина Т. Е., Коваленко И. М., Венина А. Р., Берлев И. В. Современные молекулярно-биологические типы рака эндометрия: сравнительная эндокринная и провоспалительно-прогенотоксическая характеристика. Вопросы онкологии. 2019; 65 (2): 272–277. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-272-278>
- Bershtein L. M., Ievleva A. G., Ivantsov A. O., Vasiliev D. A., Kleshchev M. A., Poroshina T. E., Kovalenko I. M., Venina A. R., Berlev I. V. Modern molecular biological types of endometrial cancer: Comparative endocrine and proinflammatory-progenotoxic characteristics. *Oncology Issues*. 2019; 65 (2): 272–277. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-272-278>
55. Lax S. F. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 943: 75–96. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3
56. Terada T., Tateoka K. Primary pure squamous cell carcinoma of the endometrium: A case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Apr 15; 6 (5): 990–3.
57. Wu Q., Chu Z., Han H., Bai S., Wu W., Li X., Wei S., Yan P. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium in a woman of reproductive age: A rare case report. *J Int Med Res*. 2018 Aug; 46 (8): 3417–3421. <https://doi.org/10.1177/0300060518776579>
58. Zhang C., Zhang H., Yang L., Wang Y., Li X., Guo J., Xu J. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium in a woman of perimenopausal age: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov; 97 (48): e13418. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013418>
59. Darré T., Aboubakari A. S., Sonhay L., Douagui B., Bassowa A., Napo-Koura G. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium associated with human papilloma virus in a young woman: A case report. *J Med Case Rep*. 2019 Jun 1; 13 (1): 167. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2098-4>
60. Fluhmann C. F. The histogenesis of squamous cell metaplasia of the cervix and endometrium. *Surg Gynecol Obstet*. 1953; 97: 45–58.
61. Lifshitz S., Schaubberger C. W., Platz C. A., Roberts J. A. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *J Reprod Med*. 1981 Jan; 26 (1): 25–27.
62. Im D. D., Shah K. V., Rosenshein N. B. Report of three new cases of squamous carcinoma of the endometrium with emphasis in the HPV status. *Gynecol Oncol*. 1995 Mar; 56 (3): 464–9. <https://doi.org/10.1006/jgyn.1995.1084>
63. Horn L. C., Richter C. E., Eibenkel J., Tannapfel A., Liebert U. G., Leo C. p16, p14, p53, cyclin D1, and steroid hormone receptor expression and human papillomavirus analysis in primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Ann Diagn Pathol*. 2006 Aug; 10 (4): 193–6. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2005.09.001>
64. Machida H., Maeda M., Cahoon S. S., Scannell C. A., Garcia-Sayre J., Roman L. D., Matsuo K. Endometrial cancer arising in adenomyosis versus endometrial cancer coexisting with adenomyosis: Are these two different entities? *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jun; 295 (6): 1459–1468. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4375-z>
65. Ажигова Р. Р., Кузнецова О. В., Кушлинский Д. Н., Дворова Е. К., Галдава Д. Э., Костылева О. И., Герштейн Е. С., Терешкина И. В., Лактионов К. П., Адамьян М. Л. Особенности рецепторного фенотипа рака эндометрия. Онкогинекология. 2015; (3): 4–11.
- Azhigova R. R., Kuznetsova O. V., Kushlinsky D. N., Dvorova E. K., Galdava D. E., Kostyleva O. I., Gershtein E. S., Tereshkina I. V., Laktionov K. P., Adamyan L. V. Features of the receptor phenotype of endometrial cancer. *Oncogynecology*. 2015; (3): 4–11.
66. Andrade D. A. P., da Silva V. D., Matsushita G. M., de Lima M. A., Vieira M. A., Andrade C. E. M. C., Schmidt R. L., Reis R. M., Dos Reis R. Squamous differentiation portends poor prognosis in low and intermediate-risk endometrioid endometrial cancer. *PLoS One*. 2019 Oct 10; 14 (10): e0220086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220086>
67. Jiang W., Chen J., Tao X., Huang F., Zhu M., Wang C., Feng W. Possible Risk Factors of Pulmonary Metastases in Patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I Endometrioid-Type Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jul; 27 (6): 1206–1215. <https://doi.org/10.1097/jgc.0000000000001002>
68. Aoki Y., Kanoo H., Wang X., Yunokawa M., Omatsu K., Fusegi A., Takeshima N. Adjuvant treatment of endometrial cancer today. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Jul 9; 50 (7): 753–765. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa071>
69. Зыкова Т. А., Моисеенко Т. И., Францянц Е. М., Вовкочина М. А. Взаимосвязь ВПЧ-инфицирования карциномы эндометрия с ее клинико-морфологическими особенностями. Успехи молекулярной онкологии. 2018; 5 (3): 75–82. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2018-5-3-75-82>
- Zykova T. A., Moiseenko T. I., Frantsiants E. M., Vovkochina M. A. The relationship between HPV infection of endometrial carcinoma and its clinical and morphological features. *Advances in Molecular Oncology*. 2018; 5 (3): 75–82. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2018-5-3-75-82>
70. Kif O. I., Frantsiants E. M., Bandovkina V. A., Moiseenko T. I., Chernikova N. V., Adamyan M. L., Poryvaev Y. A., Cheryarina N. D., Tumanian S. V., Kornienko S. V. Modifying effect of obesity on the content of sex hormones and their receptors in endometrial adenocarcinoma and its surrounding tissue. *Cardiometry*. 2022; 21: 34–40. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.3440>

Статья поступила / Received 01.02.23
Получена после рецензирования / Revised 28.10.23
Принята в печать / Accepted 11.10.23

Сведения об авторах

Моисеенко Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., г.н.с. отдела опухолей репродуктивной системы¹. SPIN: 6341-0549. AuthorID: 705829. ORCID: 0000-0003-4037-7649

Шаталова Светлана Валерьевна, аспирант². SPIN: 4880-0298. AuthorID: 1092564. ORCID: 0000-0002-9228-7330

Непомнящая Евгения Марковна, д.м.н., проф., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹. SPIN: 8930-9580. AuthorID: 519969. ORCID: 0000-0003-0521-8837

Бандовкина Валерия Ахтямовна, д.м.н., с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей¹. SPIN: 8806-2641. AuthorID: 696989. ORCID: 0000-0002-2302-8271

Адамьян Мери Людвиговна, к.м.н., н.с. отдела опухолей репродуктивной системы¹. SPIN: 9929-3414. AuthorID: 710702. ORCID: 0000-0003-4188-3746

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Автор для переписки: Шаталова Светлана Валерьевна.
E-mail: svetlana_kornienko_94@mail.ru

About author

Moiseenko Tatiana I., DM Sci (habil.), professor, chief researcher at Dept of Tumors of Reproductive System¹. SPIN: 6341-0549. AuthorID: 705829. ORCID: 0000-0003-4037-7649

Shatalova Svetlana V., graduate student². SPIN: 4880-0298. AuthorID: 1092564. ORCID: 0000-0002-9228-7330

Nepomnyashchaya Evgeniya M., DM Sci (habil.), professor, pathologist at Pathoanatomical Dept¹. SPIN: 8930-9580. AuthorID: 519969. ORCID: 0000-0003-0521-8837

Bandovkina Valeriya A., DBio Sci (habil.), senior researcher at Laboratory of Study of Tumor Pathogenesis¹. SPIN: 8806-2641. AuthorID: 696989. ORCID: 0000-0002-2302-8271

Adamyan Meri L., PhD Med, researcher at Dept of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology¹. SPIN: 9929-3414. AuthorID: 710702. ORCID: 0000-0003-4188-3746

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Shatalova Svetlana V. E-mail: svetlana_kornienko_94@mail.ru

Для цитирования: Моисеенко Т. И., Шаталова С. В., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А., Адамьян М. Л. Патогенетические особенности эндометриодной аденокарциномы матки на современном этапе. Медицинский алфавит. 2023; (36): 35–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-35-41>

For citation: Moiseenko T. I., Shatalova S. V., Nepomnyashchaya E. M., Bandovkina V. A., Adamyan M. L. Pathogenetic characteristics of endometrioid adenocarcinoma of uterus at present stage. *Medical alphabet*. 2023; (36): 35–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-35-41>



Вакцинация и современная терапия рака шейки матки

Г. Г. Хакимова^{1,2}

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

²Nano Medical Clinic, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Рак шейки матки является четвертым наиболее распространенным видом рака у женщин в мире и приводит к более чем 300 тыс. смертям во всем мире. Возбудителем рака шейки матки является персистирующая инфекция подтипами вируса папилломы человека высокого риска, а вирусные онкопротеины E5, E6 и E7 взаимодействуют с факторами человека, вызывая и поддерживая злокачественный фенотип. В этом обзоре описываются механизмы возникновения и развития рака шейки матки, а также подробно обсуждаются многообещающие и эффективные новые методы лечения рака шейки матки, включая иммунотерапию, таргетную терапию и комбинированную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак шейки матки, онкобелки ВПЧ E6/E7, таргетная терапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, комбинированная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Vaccination and modern therapy of cervical cancer

G. G. Khakimova^{1,2}

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

SUMMARY

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide and is responsible for over 300 thousand deaths worldwide. The causative agent of cervical cancer is persistent infection with high-risk human papillomavirus subtypes, and viral oncoproteins E5, E6, and E7 interact with human factors to induce and maintain a malignant phenotype. This review describes the mechanisms behind the onset and development of cervical cancer and discusses in detail promising and effective new treatment options for cervical cancer, including immunotherapy, targeted therapy and combination therapy.

KEYWORDS: cervical cancer, HPV E6/E7 oncoproteins, target therapy, immune checkpoint inhibitors, combination therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей среди женского населения. Рак шейки матки (РШМ) занимает восьмое место в структуре женской онкопатологии в России и составил 4,7 % среди всех онкологических заболеваний в 2021 году. За последние годы отмечается увеличение показателя смертности среди женщин в возрасте от 35 до 59 лет, то есть в возрасте наибольшей социальной активности [1]. По данным GLOBOCAN, в 2022 году во всем мире было зарегистрировано 14,1 тыс. новых случаев рака шейки матки и 4280 смертей [2].

Цель настоящей работы: проведение анализа опубликованных научных работ, посвященных этиологии РШМ, главным образом, роли вирусных инфекций в развитии онкопатологии, а также перспективам лечения рецидивирующего рака шейки матки.

Единственной наиболее важной причиной рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого риска [3]. Персистирующая инфекция типами ВПЧ высокого риска является причиной до 99,7 % случаев рака шейки матки [4, 5]. Связь между

ВПЧ и раком шейки матки была установлена в последние 30 лет на основании обнаружения ВПЧ 16-го типа в ткани рака шейки матки [6, 7]. Так, ВПЧ инфицирует около 291 млн женщин во всем мире, особенно среди женщин моложе 25 лет [8].

Рак шейки матки возникает в шейке матки, которая представляет собой узкое отверстие в матку и соединяется с влагалищем через эндоцервикальный канал (рис. 1А) [9]. Шейка матки делится на эктоцервикс и эндоцервикс, и в то время как эктоцервикс покрыт многослойным плоским эпителием, эндоцервикс состоит из простых столбчатых эпителиальных клеток. Многослойный плоский и столбчатый эпителий образуют плоскостолбчатый переход в эндоцервикальном канале. Область, где встречаются эти области, называется зоной трансформации, которая состоит из метапластического эпителия, который заменяет цилиндрический выровненный эпителий эндоцервикса. Эта зона является наиболее вероятным местом для развития рака шейки матки, поскольку она является основным местом предраковой трансформации в результате персистирующей инфекции ВПЧ (рис. 1А) [9]. Существуют два основных гистологических подтипа рака шейки матки: плоскоклеточный рак (squamous cell carcinoma, SCC) и аденокарцинома. SCC развивается в эктоцервиксе

А



Б

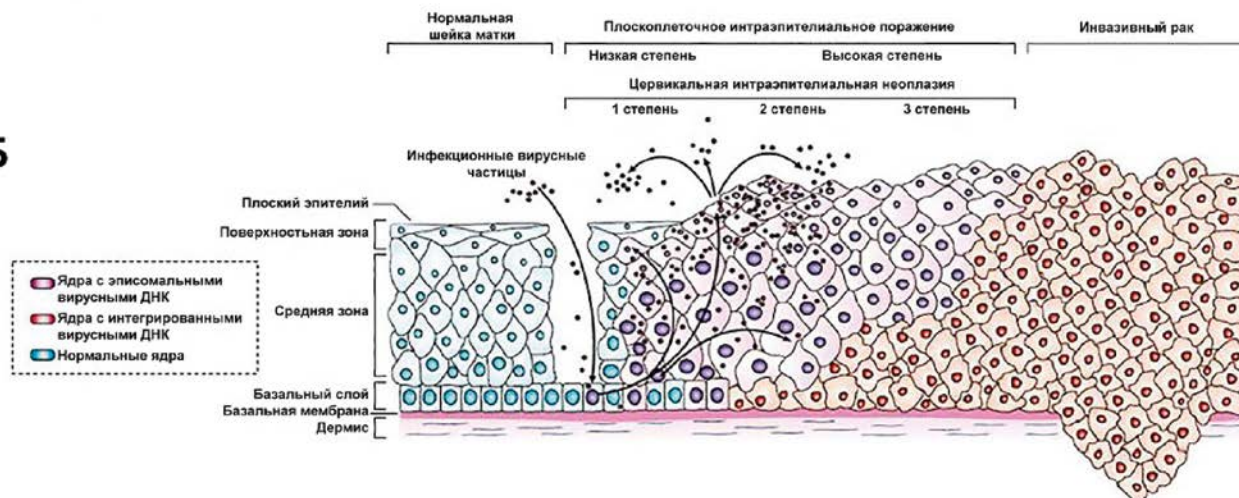


Рисунок 1. Анатомическая локализация возникновения рака шейки матки и патогенез развития от нормальной шейки матки до инвазивной плоскоклеточной карциномы, опосредованной ВПЧ. А – анатомическая схема, изображающая женские репродуктивные органы. Б – схематическое изображение инфекции ВПЧ и развития рака шейки матки. После инфицирования онкопротеины ВПЧ сверхэкспрессируются и играют ключевую роль в изменении клеточной дифференцировки, приводящей к цервикальной интраэпителиальной неоплазии, которая приводит к инвазивному раку (World Cancer Report, 2014, Международное агентство по изучению рака [51]).

и составляет примерно 75 % случаев рака шейки матки, аденокарцинома возникает из железистых клеток, которые продуцируют слизь в эндоцервиксе [10]. Поскольку SCC является основным гистотипом РШМ, в данном обзоре основное внимание будет уделено его описанию (рис. 1Б).

Во время прогрессирования плоскоклеточного РШМ, эпителий шейки матки подвергается диспластическим изменениям после инфицирования ВПЧ. Предшествующие этому поражения называются цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) [10, 11]. Большинство ВПЧ-инфекций исчезают в течение нескольких лет после заражения, и только 10–20 % персистирующей инфекции потенциально приводят к развитию рака шейки матки [12]. После установления персистирующей инфекции ВПЧ может интегрироваться в геном хозяина, при этом 80 % ВПЧ-16- и 100 % ВПЧ-18-положительных карцином шейки матки демонстрируют вирусную интеграцию [13, 14]. Стоит отметить, что у небольшого процента ВПЧ-положительных женщин рак шейки матки развивается при отсутствии интеграции вирусной ДНК, и в этих случаях ДНК ВПЧ остается в своей эписомальной форме [15]. Вирусные белки E5, E6 и E7 способствуют индукции и поддержа-

нию фенотипа рака шейки матки за счет использования механизма клеток-хозяев [16]. Например, E5 делает это, регулируя и взаимодействуя, помимо других рецепторов факторов роста хозяина, с рецепторами эпидермального фактора роста (EGFR), рецептором тромбоцитарного фактора роста- β и рецептором колониестимулирующего фактора-1 [17]. Кроме того, E5 помогает ускользать от иммунного ответа инфицированных клеток-хозяев, снижая поверхностную экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II, а также поверхностного рецептора CD1d [18–21]. E6 и E7 способствуют развитию рака шейки матки, нарушая клеточные контрольные точки и взаимодействуя с факторами хозяина, включая опухолевые супрессоры и промоторы опухоли [22, 23]. Например, E6 и E7 опосредуют злокачественную трансформацию посредством деградации p53 и инактивации белков-супрессоров опухоли ретинобластомы (pRb) соответственно [24, 25]. Когда ДНК ВПЧ интегрируется в клетки хозяина, происходит значительная потеря генома ВПЧ, включая кодирующую последовательность E [26]. Интеграция вирусной ДНК приводит к конститутивной экспрессии E6 и E7, потому что белок – супрессор E2 либо не может

связываться с вышестоящими регуляторными участками вируса из-за метилирования, либо его открытая рамка считывания нарушается [27, 28].

Таким образом, при раке шейки матки, возникающем в результате интеграции ВПЧ в клетки хозяина, Е5 не играет решающей роли, а Е6 и Е7 отвечают за развитие и поддержание злокачественного фенотипа [24, 27].

ВПЧ-инфицированные эпителиальные клетки шейки матки, которые подвергаются трансформации, из хорошо организованных превращаются в диспластические, а степень дисплазии оценивается в зависимости от тяжести [11]. CIN 1 характеризуется легкой дисплазией с наличием койлоцитов (клеток с перинуклеарным ореолом и увеличенными и неправильными ядрами), двуядерных клеток и дискератотических клеток (ороговение отдельных клеток). CIN 2 состоит из гетерогенных поражений, поражающих две трети эпителия, за которым следует CIN 3, который представляет собой тяжелую дисплазию и поражает более двух третей эпителия [11]. Инвазивная стадия рака шейки матки связана с неблагоприятным прогнозом и предполагает распространение опухолевых клеток путем прямого распространения в параметрий, влагалище, матку и соседние органы. Важно отметить, что прогрессирование от преинвазивной стадии CIN до инвазивного рака шейки матки может занять 10–30 лет.

Иммунотерапия рака шейки матки

Иммунотерапия, нацеленная на онкопротеины ВПЧ, была исследована как новый метод лечения рака шейки матки и показала большие перспективы. Преимущество этого лечения заключается в том, что оно целенаправленно воздействует на диспластические предраковые и злокачественные эпителиальные клетки шейки матки, которые экспрессируют онкопротеины ВПЧ [29, 30]. Этот подход получил признание и привел к нескольким лабораторным и клиническим достижениям, включая разработку вакцин, блокаторов и ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI) и адоптивной Т-клеточной терапии рака шейки матки [29, 31]. Например, вакцина против ВПЧ-16 показала способность нацеливаться на преинвазивные диспластические поражения и к 79%-ному ответу на ВПЧ-положительную внутриэпителиальную неоплазию вульвы III степени [32]. На сегодняшний день были проведены различные этапы клинических испытаний ингибиторов иммунных контрольных точек и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) при раке шейки матки, которые представлены в *таблице 1* [29, 33]. Например, PD-L1 экспрессируется на поверхности антигенпрезентирующих клеток и TIL, и предполагается, что он играет роль в инициации и сохранении ВПЧ-инфекции путем подавления активности Т-клеток. В связи с высокой корреляцией ВПЧ-инфекции и рака шейки матки, PD-1 или его лиганды являются хорошими мишенями для блокады, поскольку они могут препятствовать ингибирующему взаимодействию PD-1/PD-L1 и восстанавливать опосредованное Т-клетками уничтожение [34–36]. Одобренные FDA ICI, нацеленные на PD-1/PD-L1, включают пембролизумаб, который эффективен при солидных опухолях PD-L1-положительного

рака шейки матки, и ниволумаб, который используется для лечения метастатического и рецидивирующего рака шейки матки [37–39]. Второй иммунной мишенью является белковый рецептор контрольной точки CTLA-4, который подавляет иммунную систему, негативно регулируя активацию Т-клеток и, следовательно, ингибируя ее, позволяет Т-клеткам проявлять противоопухолевый иммунитет [40, 41]. По данным S. Lheureux и др., лечение ипилимумабом (гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на CTLA-4) индуцирует значительную иммунную активацию в периферической крови, хотя и не вызывало значимого опухолевого ответа у пациентов раком шейки матки [42]. Однако после химиолучевой терапии ипилимумаб усиливает противоопухолевый ответ рака шейки матки, что позволяет предположить, что эта потенциальная комбинация может обеспечить желаемый иммунологический надзор у пациентов с высоким риском рецидива заболевания [43]. Комбинация ингибиторов рецепторов PD-1 и CTLA-4, таких как ниволумаб и ипилимумаб соответственно, продемонстрировала длительную клиническую активность при рецидивирующем или метастатическом раке шейки матки независимо от статуса PD-L1. Побочные эффекты, о которых сообщалось для этой комбинации, были управляемыми [44].

Наконец, многообещающие результаты адоптивной Т-клеточной терапии (adoptive cell therapy, ACT), исследованной при В-клеточных злокачественных опухолях и метастатической меланоме, привели к планированию новых исследований при различных злокачественных новообразованиях, включая рак шейки матки [33]. Этот подход включает сбор TIL либо из опухолевой ткани, либо из периферической крови пациентов, их размножение *ex vivo* и повторное введение их пациенту для эффективного нацеливания на опухолевые клетки [31, 45]. В исследовании II фазы препарат ACT LN-145TIL показал 89%-ный контроль заболевания и 44%-ный объективный ответ [31]. Основываясь на предварительных результатах этого исследования, в настоящее время проводится I фаза исследования, в которой оценивается потенциал использования LN-145TIL с последующим введением интерлейкина-2 (IL-2) для лечения пациентов с рецидивирующим метастатическим раком шейки матки, у которых была немиелобластическая лимфопатия [33]. Лимфопатия – это метод подавления активности лимфоцитов и Т-клеток перед иммунотерапией, поскольку иммуносупрессивные Т-клетки хозяина могут предотвратить полную эрадикацию уже существующих опухолей [46]. Преимущества лимфопатии включают повышенное воздействие активирующих цитокинов, повышенное распознавание низкоаффинных антигенов и снижение восприимчивости к подавлению регуляторными элементами [47].

Таргетная терапия рака шейки матки

Химиотерапевтические агенты убивают как опухолевые клетки, так и нормальные быстро делящиеся клетки, что приводит к изнурительным побочным эффектам, таким как анемия и алопеция [52]. Таргетная терапия специально разработана для ингибирования молекул, чаще всего белков, которые специфически экспрессируются

Таблица 1
Иммунотерапия рака шейки матки

Иммунотерапия	Мишень воздействия	Лекарственный препарат	CIN/стадия РШМ	Результаты
Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ICI)	PD-1/PD-L1 ^a	Пембролизумаб [37,38]	PD-L1-положительные опухоли	Обладает эффективной противоопухолевой активностью и улучшенным профилем токсичности
		Ниволумаб [39]	Рецидивирующий/местнораспространенный РШМ	Требуется дальнейшего изучения
		Цемиплимаб [48]	Рецидивирующий / метастатический РШМ	Продemonстрированы клиническая польза и профиль безопасности, сравнимые с другими ингибиторами PD-1, у пациентов с резистентностью / непереносимостью препаратов платины и таксанов
		Балстилимаб [49]		Обладает эффективной противоопухолевой активностью и управляемым профилем токсичности
	CTLA4 ^b	Ипилимумаб [42]	Метастатический / местнораспространенный / рецидивирующий	Не вызвал значительного ответа опухоли у пациентов
		После химиолучевой терапии (ХЛТ): ипилимумаб [43]	Метастатический / местнораспространенный / рецидивирующий	Экспрессия PD-1 значительно увеличивалась в субпопуляциях Т-клеток после ХЛТ и сохранялась или увеличивалась после лечения ипилимумабом. Это лечение значительно расширило популяции центральных и эффекторных Т-клеток памяти
Адоптивная Т-клеточная терапия (adoptive cell therapy, ACT)	Опухолеинфильтрирующие лимфоциты (tumor infiltrating lymphocytes, TILs)	LN-145TIL [31]	Рецидивирующий / метастатический	Приемлемый профиль безопасности и эффективности. 44% случаев объективного ответа и 89% контроля заболевания у пациентов, ранее получавших лечение по поводу рака шейки матки
		LN-145TIL + IL-2 [45]	Рецидивирующий / метастатический	Пока нет результатов
		Молодые TIL [50]	Метастатический плоскоклеточный рак и аденокарцинома	Объективные ответы опухоли у 3/9 больных со стойкой полной регрессией. Реактивность инфузировавшихся Т-клеток против ВПЧ положительно коррелировала с клиническим ответом и оставалась значительной даже через месяц после лечения

Примечание: а – белок запрограммированной гибели клеток; b – цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами.

опухолевыми клетками и отвечают за контроль роста, пролиферации и распространения опухолевого процесса [53]. Поэтому таргетная терапия имеет большую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с современными химиотерапевтическими препаратами, поскольку они обладают более высокой специфичностью в отношении опухолевых клеток в сравнении с другими клетками организма. Растущее понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе рака шейки матки, позволило исследователям идентифицировать факторы, участвующие в онкогенных путях, которые являются потенциальными терапевтическими мишенями. Это было особенно важно для пациентов с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки, поскольку их прогноз особенно неблагоприятен [53]. Таргетная терапия также нацелена на механизмы резистентности опухоли к лекарственным препаратам, поскольку это является ключевой проблемой в современной парадигме лечения [54, 55]. В следующих разделах описываются ключевые онкогенные процессы, на которые чаще всего воздействуют при лечении рака шейки матки.

Клеточный цикл

Клеточный цикл делится на четыре отдельные фазы, которые включают контрольные точки, обеспечивающие сохранение генетической целостности клеток во время клеточного деления. Четыре фазы: 1) G1 – контрольная точка, где клетки решают, благоприятны ли условия для репликации их ДНК, и если нет, они переходят в состояние покоя или старения (G0); 2) S – место, где происходит репликация (синтез) ДНК; 3) G2 является контрольной точкой, где клетки проверяют, что репликация ДНК была завершена с высокой точностью; 4) M (митоз) – это когда клетки делятся на две идентичные дочерние клетки. Переход через четыре фазы клеточного цикла регулируется циклинами, циклинзависимыми киназами (cyclin-dependent kinases, CDK), ингибиторами CDK и другими киназами и фосфатазами. В благоприятных условиях комплексы циклин-CDK активируются и фосфорилируют субстраты, которые позволяют клеткам проходить клеточный цикл. Когда условия неблагоприятны, продвижение по клеточному циклу ингибируется циклинзависимыми киназами, которые ингибируют протоонкогены и активируют опухолевые су-

Здоровая клетка			Клетка рака шейки матки		
Повреждение ДНК			Повреждение ДНК		
					
Восстановление повреждений ДНК	Остановка клеточного цикла		Восстановление повреждений ДНК	Остановка клеточного цикла	
PARP	ATM/ATR	p53	PARP	ATM/ATR	Мутированная p53
WEE1	CHK2/CHK1	G1/S Контрольная точка	WEE1	CHK2/CHK1	Разрушенная G1/S Контрольная точка
В циклин CDK1/CDK2	CDC25		В циклин CDK1/CDK2	CDC25	
	G2/M Контрольная точка	Митоз	Разрушенная G2/M Контрольная точка		Митотическая катастрофа

Рисунок 2. Упрощенная схема роли Wee1 и ингибитора Wee1, MK-1775, в клеточном цикле. Wee1 сверхэкспрессируется в различных опухолевых клетках с повреждением ДНК, вызванным стрессом репликации, включая опухоли рака шейки матки. Ингибиторы Wee1, например MK-1775, отменяют остановку G2 за счет повышения активности Cyclin B/CDK1/CDK2, что приводит к тому, что клетки с нерепарированными повреждениями ДНК вступают в митоз и подвергаются митотической катастрофе. Процессы, показанные красным цветом, являются результатом / под влиянием MK-1775 [98, 99].

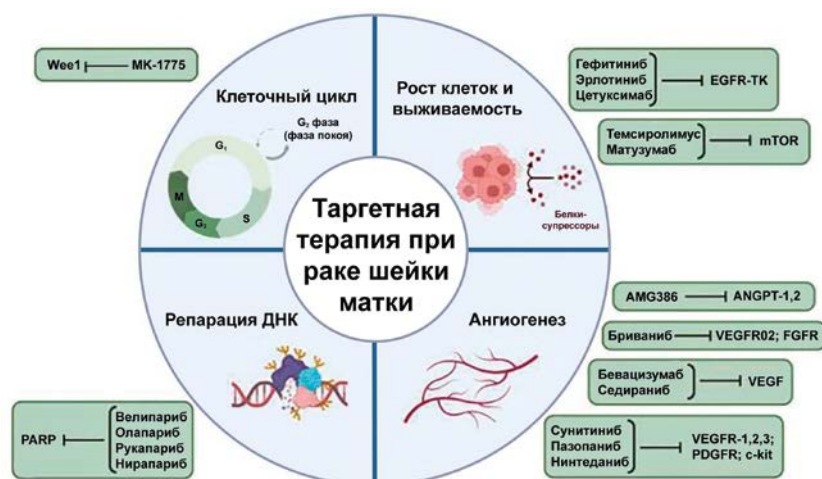


Рисунок 3. Терапевтические агенты, воздействующие на биологические пути и их основные молекулярные мишени на различных стадиях рака шейки матки.

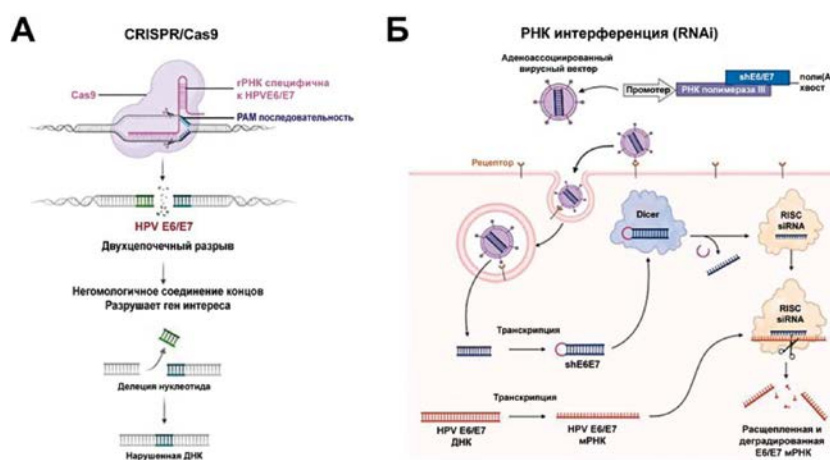


Рисунок 4. Схематическая диаграмма, отражающая механизмы развития рака шейки матки А) CRISPR/Cas9 и Б) РНК-интерференции (RNAi).

прессоры, запуская контрольные точки клеточного цикла [56]. Мутации, приводящие к ингибированию и (или) активации таких опухолевых супрессоров или протоонкогенов соответственно, приводят к устойчивой пролиферативной передаче сигналов и уклонению от супрессоров роста, которые являются ключевыми признаками опухолевого процесса [57]. Неудивительно, что драйверы клеточного цикла, конститутивно активированные в опухолевых клетках, были идентифицированы как терапевтические мишени. Примером такой мишени при раке шейки матки является тирозинкиназа Wee1, которая в клетках без атипии действует как супрессор опухоли, а в опухолевых клетках действует как онкоген [58]. В ответ на повреждение ДНК в клетках без атипии Wee1 предотвращает вступление в митоз, катализируя ингибирующее тирозинное фосфорилирование CDK1/циклина В (рис. 2), что позволяет восстановить ДНК для поддержания целостности генома [59].

При раке шейки матки, как и при других злокачественных новообразованиях, опухолевой супрессор *p53* утрачивается или инактивируется, что приводит к нарушению контрольной точки G1/S, и клетки таким образом используют активацию Wee1 контрольной точки G2/M для восстановления любого повреждения ДНК [60, 61]. Действительно, Wee1 активируется в клетках рака шейки

матки с мутацией гена *p53*, и его ингибирование мощным ингибитором Wee1, MK-1775, является эффективной опцией лечения, поскольку он способен избирательно воздействовать на опухолевые клетки, зависящие от контрольной точки G2. Это вызывает гибель клеток посредством митотической катастрофы, а также дальнейшую сенситизацию клеток рака шейки матки как к химиотерапии, так и лучевой терапии, которые исследовались в сочетании с MK-1775 (рис. 3, 4) [60, 62–64].

Рост клеток и выживание

Рак шейки матки, как и большинство других видов злокачественных новообразований, связан с конститутивной активацией факторов роста и сигнальных путей, способствующих выживанию, в результате генных мутаций. Примером может служить рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который представляет собой трансмембранный рецептор тирозинкиназы, с которым связываются члены семейства внеклеточных белковых лигандов эпидермального фактора роста [65]. Связывание лиганда индуцирует конформационное изменение, при котором EGFR образует димер и увеличивает каталитическую активность присущей ему тирозинкиназы. Это приводит к аутофосфорилированию, которое запускает серию внутриклеточных путей,

которые контролируют деление и выживание клеток, таких как путь Ras/Raf / митоген-активированный белок / киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, и путь фосфатидилинозитол-3-киназы / АКТ. Белок EGFR сверхэкспрессируется при некоторых видах злокачественных новообразований, где он влияет на сигнальные пути, чтобы способствовать пролиферации опухолевых клеток, блокирует апоптоз, активирует инвазию и метастазирование и стимулирует индуцированный опухолью ангиогенез [66]. Например, EGFR гиперэкспрессируется примерно в 70 % плоскоклеточных карцином шейки матки, где он регулирует рост, выживание, пролиферацию и дифференцировку [67, 68]. Кроме того, по результатам метаанализа, известно, что сверхэкспрессия EGFR потенциально может быть прогностическим биомаркером снижения выживаемости у пациентов раком шейки матки [69]. Таким образом, ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) против EGFR, такие как гефитиниб и эрлотиниб, изучались в качестве монотерапии у пациентов с раком шейки матки. При хорошей переносимости они показали минимальную активность в качестве монотерапии [70, 71]. Кроме того, лечение гефитинибом привело к стабилизации заболевания у 20 % пациентов, а при оценке его в качестве поддерживающей терапии после химиолучевой терапии у 67 % пациентов признаков прогрессирования не отмечено в течение 27 месяцев после лечения [72]. Также при раке шейки матки существуют мутации, которые приводят к активации других путей роста и выживания клеток, включая пути Ras, PI3K/Akt, TSC, NF-κB и mTOR, что приводит к стойкой пролиферации и росту опухоли. Например, ингибитор mTOR темсиролимус изучался в ходе двухэтапного исследования II фазы у пациентов с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки, и у 57 % пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания со средней продолжительностью 6,5 месяцев [73, 74].

Ангиогенез

Когда размер опухоли превышает 1–2 мм³, она не может получать питательные вещества путем диффузии из капилляров в микроокружение опухоли. Их дальнейший рост зависит от ангиогенеза, который представляет собой образование новых кровеносных сосудов путем прорастания и ремоделирования ранее существовавших сосудистых сетей в более сложную сосудистую сеть [75, 76]. Основной причиной данного процесса являются члены семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), которые опосредуют свои биологические эффекты путем связывания с рецепторами VEGF (VEGF-R). Путь VEGF играет важную роль в ангиогенезе во время эмбрионального развития и заживления ран, а также при опухолевом процессе, где он способствует росту опухоли за счет увеличения пролиферации, инвазии, миграции и сосудистой проницаемости эндотелиальных клеток сосудов. Прогрессирование поражения CIN до рака шейки матки также сильно зависит от ангиогенеза, а сверхэкспрессия VEGF связана с неблагоприятным прогнозом [77]. Таким образом, VEGF представляет собой терапевтическую мишень, и к настоящему времени были разработаны и протести-

рованы ряд препаратов, препятствующих ангиогенезу, включая бевацизумаб и пазопаниб, при раке шейки матки (рис. 3) [78–80]. Бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело (МКА), которое распознает и нейтрализует основные изоформы VEGF, что предотвращает связывание с ними VEGF-R и, следовательно, ингибирует образование новых кровеносных сосудов [81]. Пазопаниб представляет собой низкомолекулярный тирозинкиназный ингибитор, который ингибирует ангиогенез и рост рака шейки матки за счет воздействия нескольких тирозинкиназ, включая VEGFR [80, 82]. Ангиопоэтины ANGPT1 и ANGPT2 являются неотъемлемой частью образования, ремоделирования, созревания и поддержания кровеносных сосудов, экспрессируются и секретируются клетками рака шейки матки [83, 84]. Поэтому они также являются многообещающими терапевтическими мишенями для ингибирования ангиогенеза при раке шейки матки.

Роль комбинированной терапии при раке шейки матки

При раке шейки матки химиотерапия часто используется в сочетании с лучевой терапией, и это уменьшает объем опухоли, ингибирует микрометастазирование, предотвращает восстановление повреждений и резистентность к лекарственным препаратам, а также повышает радиочувствительность гипоксических клеток в шейке матки [85–87]. Комбинация таргетных препаратов с химиотерапией также показала эффективность при раке шейки матки. Например, в то время как антитела к VEGF или монотерапия ИТК демонстрируют ограниченную противоопухолевую эффективность при раке шейки матки, их комбинация со стандартными химиотерапевтическими препаратами продлевает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость (табл. 2) [88, 89].

Например, комбинация бевацизумаба с цисплатином и (или) паклитакселем либо топотеканом показала улучшение медианы общей выживаемости на 16,8 месяца по сравнению с одной химиотерапией, которая составила 13,3 месяца. Кроме того, в то время как полный ответ был достигнут у 28 из 220 пациентов, получавших эту комбинацию, полный ответ был достигнут только у 14 из 219 пациентов, получавших только химиотерапию [90]. Несмотря на некоторые многообещающие результаты комбинирования химиотерапии с таргетными препаратами, результаты ряда исследований, в которых изучалась эта комбинация для лечения рака шейки матки, неубедительны и требуют дальнейших исследований.

Генетические подходы к лечению рака шейки матки

Новые данные показали, что новые системы редактирования генома и генетические подходы, которые способны удалять гены ВПЧ E6 и E7, являются многообещающими стратегиями лечения рака шейки матки [25, 98]. Некоторые примеры включают сгруппированную систему белка Cas9, ассоциированного с короткими палиндромными повторами, с регулярными интервалами (CRISPR/Cas9) и РНК-интерференцию (RNAi) (рис. 3) [98, 99].

Таблица 2
Комбинированное лечение химиотерапии и таргетной терапии
в клинических исследованиях рака шейки матки

Таргетная терапия	Химиотерапия	Стадия / процесс	Фаза исследования	Результаты исследования
Бевацизумаб	Цисплатин + паклитаксел или топотекан + паклитаксел	Рецидивирующий / метастатический	III	Бевацизумаб значительно улучшил общую выживаемость по сравнению с химиотерапией (16,8 против 13,3 месяца). О значительном ухудшении здоровья и качества жизни не сообщалось [90–92]
Цетуксимаб	Цисплатин	Рецидивирующий	II	Адекватная переносимость, но цетуксимаб не давал большей пользы в сравнении с химиотерапией [93, 94]
	Цисплатин + топотекан	Местнораспространенный	II	Индукцированная высокая частота серьезных побочных эффектов и (или) летальных исходов при стандартной дозе и схеме. Таким образом, комбинированную химиотерапию цетуксимабом и препаратами платины следует рассматривать с осторожностью [95]
Велипариб	Топотекан	Рецидивирующий	II-II	В результате было получено только 7% частичных ответов, что не соответствовало критерию ответа 15% для исследования фазы II. Выраженная токсичность: значительная миелосупрессия, анемия, нейтропения и тромбоцитопения [96]
	Цисплатин + паклитаксел	Рецидивирующий	I	Общая выживаемость составила 14,5 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания – 6,2 месяца (по сравнению с 2,8 месяца при применении только цисплатина), у 60% пациентов был измеримый ответ на заболевание, а лечение считалось безопасным и выполнимым [97]

CRISPR/Cas9 при раке шейки матки

Чтобы удалить определенный представляющий интерес ген, CRISPR/Cas9 создает специфические двухцепочечные разрывы ДНК с использованием одиночных направляющих РНК. Это достигается с помощью нуклеазы Cas9, после чего разрыв ДНК восстанавливается путем негомлогичного соединения концов [100]. Доклинические и клинические исследования показали преимущества и недостатки механизмов доставки, используемых для этой терапии, таких как вирусные, включая аденовирусы и лентивирусы, и невирусные, например электропорация, микроинъекция и наночастицы на основе липидов. Преимущества вирусной доставки включают высокие уровни трансдукции и экспрессии трансгена, но ограничения включают иммуногенность, риск развития рака и ограниченную вставку последовательности. Дополнительные барьеры для вирусной доставки включают нецелевые эффекты и деградацию направляющей РНК нуклеазы [98]. По сравнению с вирусной доставкой, невирусные механизмы доставки лучше распознают целевые гены и контролируют дозировку, но технически более сложны и, следовательно, требуют обширной оптимизации, а использование этих механизмов *in vivo* более сложно [101]. Zhen и др. исследовали использование системы CRISPR/Cas9 для удаления HPV E6 и E7 в клетках рака шейки матки и получили удаление обоих генов и увеличение экспрессии опухолевых супрессоров p53 и p21 [102]. Кроме того, у мышей, которым подкожно вводили клетки рака шейки матки и которых лечили системой CRISPR/Cas9, нацеленной на E6 и E7, показали снижение роста опухоли и усиление апоптоза опухолевых клеток [102]. В исследовании Hu *et al.* обнаружили, что нацеливание на HPV E7 с помощью CRISPR/Cas9 в клетках рака шейки матки приводит к подавлению экспрессии E7 и последующему повышению экспрессии pRb (белок ретинобластомы) [103]. Также изучалось влияние CRISPR/Cas9 на HPV E6 в клеточных линиях HPV-18-положительных клеток рака шейки матки

человека. Авторы сообщают о значительном снижении E6, увеличении p53 и индукции апоптоза в опухолевых клетках. Важно отметить, что рост опухоли у мышей подавлялся дозозависимым образом, которым вводили клетки рака шейки матки и лечили CRISPR/Cas9 [104].

РНК-интерференция (РНК-и) при раке шейки матки

РНК-интерференция, в которой используется короткая нить РНК (кнРНК), представляет собой метод генной инженерии, который стабильно ингибирует экспрессию гена-мишени в течение относительно длительного периода времени [99, 105]. Sato и др. трансдуцировали клеточные линии рака шейки матки человека вектором аденоассоциированного вируса (ААВ), содержащим кнРНК, нацеленную на HPV-16 E6/E7, и обнаружили значительное снижение уровней мРНК E6 и E7. Во всех протестированных клеточных линиях это сопровождалось повышением экспрессии p53, p21 и pRb, а апоптоз индуцировался в зависимости от концентрации [99]. Кроме того, модели ксенотрансплантата *in vivo* с использованием мышей, трансдуцированных E6/E7-кнРНК, показали значительное снижение объема опухоли без макроскопических изменений, таких как отек, воспаление или масса тела [99]. Результаты вышеупомянутых генетических подходов к нацеливанию на ВПЧ E6 и E7 выявили многообещающие терапевтические стратегии при раке шейки матки.

Заключение

Рак шейки матки представляет собой серьезную проблему для здоровья женщин всего мира. Несмотря на программы скрининга населения, внедрение вакцинации, прецизионное изучение процессов патогенеза, разработки диагностики и тактики лечения пациенток, количество случаев ежегодно растет особенно в странах с низким и средним доходом, где ресурсы ограничены, а современные терапевтические возможности часто недоступны. Поэтому крайне важно, чтобы все страны одобрили резолюцию, принятую Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2020 году и призывающую к «ликвидации рака шейки матки» к 2030 году

путем достижения следующих трех целей: 1) вакцинация против ВПЧ 90% девочек к возрасту 15 лет; 2) скрининг 70% женщин в возрасте 35, а затем 45 лет с помощью высокоэффективных тестов и 3) лечение 90% предраковых поражений и ведение 90% случаев инвазивного рака [106]. Кроме того, современные варианты лечения рака шейки матки связаны с изнурительными побочными эффектами и резистентностью опухоли к лекарственным средствам, и, несмотря на значительный прогресс в использовании комбинированной терапии для повышения эффективности монотерапии, новые и усовершенствованные методы лечения рака шейки матки по-прежнему являются актуальными. Некоторые примеры альтернативных методов лечения рака шейки матки, которые были изучены, включают иммунотерапию, таргетную терапию и генетические подходы, такие как CRISPR/Cas9 и РНКи. Несмотря на то что эти методы лечения демонстрируют все более многообещающие результаты лечения, многие из них остаются экспериментальными и являются дорогостоящими альтернативами.

Список литературы / References

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. *Cancer statistics*. 2022.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC (Int. Agency Res. Cancer) Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2010; 93. DOI: 10.1136/jcp.48.7.691-a.
- Johnson C.A., James D., Marzan A., Armas M. Cervical cancer: An Overview of pathophysiology and management. *Semin. Oncol. Nurs.* 2019 DOI: 10.1016/j.soncn.2019.02.003.
- Walboomers J.M.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J.F., Peto J., Meijer C.J.L.M., Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999; 189 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009.
- Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
- de Sanjosé S., Diaz M., Castellsague X., Clifford G., Bruni L., Muñoz N., Bosch F.X. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: A meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2007; 7 DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
- Bermudez A., Bhatla N., Leung E. Cancer of the cervix uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015 DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.004.
- Small W., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., Jhingran A., Kitchener H.C., Mileskin L.R., Viswanathan A.N., Gaffney D.K. Cancer; 2017. Cervical Cancer: A Global Health Crisis.
- Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. 2019. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicina (Lithuania)*.
- Shanmugasundaram S., You J. Targeting persistent human papillomavirus infection. *Viruses*. 2017; 9 DOI: 10.3390/v9080229.
- Pirami L., Giacche V., Becciolini A. Analysis of HPV16, 18, 31, and 35 DNA in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 600–604. DOI: 10.1136/jcp.50.7.600.
- Cullen A.P., Reid R., Campion M., Lörincz A.T. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *J. Virol.* 1991; 65: 606–612. DOI: 10.1128/jvi.65.2.606-612.1991.
- Vinokurova S., Wentzensen N., Kraus I., Klaes R., Driesch C., Melsheimer P., Kisselov J., Dürst M., Schneider A., von Knebel Doeberitz M. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008; 68: 307–313. DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-2754.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2: 342–350. DOI: 10.1038/nrc798.
- Hwang E.-S., Nottoli T., Dimio D. The HPV16 E5 protein: expression, detection, and stable complex formation with transmembrane proteins in COS cells. *Virology*. 1995; 211: 227–233. DOI: 10.1006/viro.1995.1395.
- Miura S., Kawana K., Schust D.J., Fujii T., Yokoyama T., Iwasawa Y., Nagamatsu T., Adachi K., Tomio A., Tomio K., Kojima S., Yasugi T., Kozuma S., Takefani Y. CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: A possible mechanism for immune evasion by HPV. *J. Virol.* 2010; 84: 11614–11623. DOI: 10.1128/jvi.01053-10.
- Zhang B., Li P., Wang E., Brahm Z., Dunn K.W., Blum J.S., Roman A. The E5 protein of human papillomavirus type 16 perturbs MHC class II antigen maturation in human foreskin keratinocytes treated with interferon-γ. *Virology*. 2003; 310: 100–108. DOI: 10.1016/S0042-6822(03)00103-x.
- Ashrafi G.H., Haghsheenas M., Marchetti B., Campo M.S. E5 protein of human papillomavirus 16 downregulates HLA class I and interacts with the heavy chain via its first hydrophobic domain. *Int. J. Cancer*. 2006; 119: 2105–2112. DOI: 10.1002/ijc.22089.
- Cortese M.S., Ashrafi G.H., Campo M.S. All 4 di-leucine motifs in the first hydrophobic domain of the E5 oncoprotein of human papillomavirus type 16 are essential for surface MHC class I downregulation activity and E5 endomembrane localization. *Int. J. Cancer*. 2010. DOI: 10.1002/ijc.25004. NA-NA.
- Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina (B Aires)* 2019; 55: 384. DOI: 10.3390/medicina55070384.
- Pal A., Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: The cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front. Microbiol.* 2020; 10. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03116.
- Yeo-Teh N.S.L., Ito Y., Jha S. High-risk human papillomaviral oncogenes E6 and E7 target key cellular pathways to achieve oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 DOI: 10.3390/ijms19061706.
- Gupta S., Kumar P., Das B.C. HPV: Molecular pathways and targets. *Curr. Probl. Cancer*. 2018. DOI: 10.1016/j.cuprocancer.2018.03.003.
- Villiers E.-M.D., Schneider A., Miklaw H., Papendick U., Wagner D., Wesch H., Wahrendorf J., Hauser H.Z. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet*. 1987; 330: 703–706. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91072-5.
- Pal A., Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front. Microbiol.* 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03116.
- McBride A.A., Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog.* 2017; 13. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006211.
- Kagabu M., Nagasawa T., Sato C., Fukagawa Y., Kawamura H., Tomabechi H., Takemoto S., Shoji T., Baba T. Immunotherapy for uterine cervical cancer using checkpoint inhibitors: Future directions. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. DOI: 10.3390/ijms21072335.
- Peralta-Zaragoza O., Bermúdez-Morales V.H., Pérez-Plascencia C., Salazar-León J., Gómez-Cerón C., Madrid-Marina V. 2012. Targeted Treatments for Cervical Cancer: A Review, *Oncotargets and Therapy*.
- Jazaeri A.A., Zsiris E., Amaria R.N., Artz A.S., Edwards R.P., Wenham R.M., Slomovitz B.M., Walther A., Thomas S.S., Chesney J.A., Morris R., Matsuo K., Gaillard S., Rose P.G., Donas J.G., Tromp J.M., Tavakkoli F., Li H., Fardis M., Monk B.J. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor-infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2019. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.2538.
- Kenter G.G., Welters M.J.P., Valentijn A.R.P.M., Lokik M.J.G., Berends-van der Meer D.M.A., Vloon A.P.G., Essahsah F., Fathors L.M., Offringa R., Drijthout J.W., Wafelman A.R., Oostendorp J., Fleuren G.J., van der Burg S.H., Melief C.J.M. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361. DOI: 10.1056/nejmoa0810097.
- Mauricio D., Zeybek B., Tyron-Rosario J., Harold J., Santin A.D. Immunotherapy in cervical cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2021; 23. DOI: 10.1007/s11912-021-01052-8.
- Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Kouli T.A., Phan T., Kalantarian M., Köbel M., Ghatage P., Magliocco A.M., Lees-Miller S.P., Doll C.M. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod. Pathol.* 2017; 30. DOI: 10.1038/modpathol.2016.221.
- Reddy O.L., Shintaku P.L., Moatamed N.A. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagn. Pathol.* 2017; 12. DOI: 10.1186/s13000-017-0631-6.
- Mezache L., Paniccio B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod. Pathol.* 2015; 28. DOI: 10.1038/modpathol.2015.108.
- Browne I., Fennelly D.W., Crown J., Murray H. The efficacy and safety of pembrolizumab in advanced cervical cancer – a real world treatment study in an Irish healthcare setting. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e18007.
- Frenel J.S., le Tournau C., O’Neil B., Ott P.A., Pihl-Paul S.A., Gomez-Roca C., van Brummelen E.M.J., Rugo H.S., Thomas S., Saraf S., Rangwala R., Varga A. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: Results from the phase IB KEYNOTE-028 trial. *J. Clin. Oncol.* 2017. DOI: 10.1200/jco.2017.74.5471.
- Wendel Naumann R., Hollebecque A., Meyer T., Devlin M.J., Oaknin A., Kerger J., López-Picazo J.M., Machiels J.P., Delord J.P., Evans T.R.J., Boni V., Calvo E., Topalian S.L., Chen T., Soumaoro I., Li B., Gu J., Zwirter S., Moore K.N. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II CheckMate 358 trial. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37. DOI: 10.1200/jco.19.00739.
- Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996; 271. DOI: 10.1126/science.271.5256.1734.
- Duranfi S., Pietragalla A., Daniele G., Nero C., Ciccarone F., Scambia G., Lorusso D. Role of immune checkpoint inhibitors in cervical cancer: From preclinical to clinical data. *Cancers*. 2021; 13. DOI: 10.3390/cancers13092089.
- Lheureux S., Butler M.O., Clarke B., Cristea M.C., Martin L.P., Tonkin K., Fleming G.F., Tinker A.V., Hirte H.W., Tsoer D., Mackay H., Dhani N.C., Ghatage P., Weberpals J., Welch S., Phan N.A., Mofta V., Sotov V., Wang L., Karakasis K., Udagani S., Kamel-Reid S., Streicher H.Z., Shaw P., Oza A.M. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3776.
- da Silva D.M., Enserro D.M., Mayadev J.S., Skeate J.G., Matsuo K., Pham H.Q., Lankes H.A., Moxley K.M., Ghamande S.A., Lin Y.G., Schilder R.J., Birrer M.J., Kast W.M. vol. 26. Clinical Cancer Research; 2021. (Immune Activation in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Ipilimumab Following Definitive Chemoradiation [GOG-9929]).
- Naumann R.W., Oaknin A., Meyer T., Lopez-Picazo J.M., Lao C., Bang Y.-J., Boni V., Sharfman W.H., Park J.C., Devries L.A., Harano K., Chung C.H., Topalian S.L., Zaki K., Chen T., Gu J., Li B., Barrows A., Horvath A., Moore K.N. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (RM) cervical cancer: Results from CheckMate 358. *Ann. Oncol.* 2019; 30. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.059.
- Eskander R.N., Tewari K.S. Clinical Therapeutics; 2015. Immunotherapy: An Evolving Paradigm in the Treatment of Advanced Cervical Cancer.
- Geukes Foppen M.H., Donia M., Svane I.M., Haanen J.B.A.G. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. *Mol. Oncol.* 2015; 9. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.01.018.
- Wrzesinski C., Restifo N.P. Less is more: lymphodepletion followed by hematopoietic stem cell transplant augments adoptive T-cell-based anti-tumor immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17. DOI: 10.1016/j.coi.2005.02.002.
- Rischin D., Gil-Martin M., González-Martín A., Braña I., Hou J.Y., Cho D., Falchook G.S., Formenti S., Jabbour S., Moore K., Naing A., Papadopoulos K.P., Baranda J., Fury W., Feng M., Stankevich E., Li J., Yama-Dang N.A., Yao S.Y., Lowy I., Mathias M., Fury M.G. PD-1 blockade in recurrent or metastatic cervical cancer: Data from cemiplimab phase I expansion cohorts and characterization of PD-L1 expression in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2020. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.026.
- O’Malley D.M., Oaknin A., Monk B.J., Selle F., Rojas C., Gladieff L., Berton D., Leary A., Moore K.N., Estevez-Diz M.D.P., Hardy-Bessard A.C., Alexandre J., Opperman C.P., de Azevedo C.R.A.S., Randall L.M., Feliu W.O., Ancukiewicz M., Roy-Coquard I. Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody baltimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 163. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.08.018.
- Stevanović S., Draper L.M., Langhan M.M., Campbell T.E., Kwong M.L., Wunderlich J.R., Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Restifo N.P., Rosenberg S.A., Hinrichs C.S. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted TILs. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33. DOI: 10.1200/jco.2014.58.9093.
- Stewart B.W., Wild C.P. IARC WHO; 2014. World Cancer Report 2014.
- Chabner B.A., Roberts T.G. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2005; 5. DOI: 10.1038/nrc1529.
- Tsuda N., Watahi H., Ushijima K. Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 2016 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.14.
- Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: Role of ATP-dependent transporters. *Nat. Rev. Cancer*. 2002. DOI: 10.1038/nrc706.

55. Chabner B.A., Roberts T.G. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2005; 5. DOI: 10.1038/nrc1529.
56. Malumbres M., Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat. Rev. Cancer.* 2009; 9: 153–166. DOI: 10.1038/nrc2602.
57. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144: 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
58. Ghelli Lusema di Rorà A., Cerchione C., Martinelli G., Simonetti G. A WEE1 family business: Regulation of mitosis, cancer progression, and therapeutic target. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13: 126. DOI: 10.1186/s13045-020-00959-2.
59. Otto T., Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2017. DOI: 10.1038/nrc.2016.138.
60. Lee Y.Y., Cho Y.J., won Shin S., Choi C., Ryu J.Y., Jeon H.K., Choi J.J., Hwang J.R., Choi C.H., Kim T.J., Kim B.G., Bae D.S., Park W., Lee J.W. Anti-Tumor effects of Wee1 kinase inhibitor with radiotherapy in human cervical cancer. *Sci. Rep.* 2019; 9: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-019-51959-3.
61. Matheson C.J., Backos D.S., Reigan P. Targeting WEE1 kinase in cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2016; 37: 872881. DOI: 10.1016/j.tips.2016.06.06.
62. Do K., Doroshow J.H., Kumar S. Wee1 kinase as a target for cancer therapy. *Cell Cycle.* 2013. DOI: 10.4161/cc.26062.
63. Ghelli Lusema di Rorà A., Cerchione C., Martinelli G., Simonetti G. A WEE1 family business: Regulation of mitosis, cancer progression, and therapeutic target. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13: 1–17. DOI: 10.1186/s13045-020-00959-2.
64. Lee Y.Y., Cho Y.J., won Shin S., Choi C., Ryu J.Y., Jeon H.K., Choi J.J., Hwang J.R., Choi C.H., Kim T.J., Kim B.G., Bae D.S., Park W., Lee J.W. Anti-Tumor effects of Wee1 kinase inhibitor with radiotherapy in human cervical cancer. *Sci. Rep.* 2019; 9. DOI: 10.1038/s41598-019-51959-3.
65. Lemmon M.A., Schlessinger J., Ferguson K.M. The EGFR family: Not so prototypical receptor tyrosine kinases. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 2014; 6: a020768. DOI: 10.1101/cshperspect.a020768.
66. Rude Voldborg B., Damstrup L., Spang-Thomsen M., Skovgaard Poulsen H. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 1197–1206. DOI: 10.1023/a:1008209720526.
67. Chen Q., Huang Y., Shao L., Han-Zhang H., Yang F., Wang Y., Liu J., Gan J. An EGFR-amplified cervical squamous cell carcinoma patient with pulmonary metastasis benefits from afatinib: A case report. *Onco Targets Ther.* 2020; 13. DOI: 10.2147/ott.s236382.
68. Kato S., Okamura R., Marebina M., Lee S., Goodman A., Patel S.P., Fanta P.T., Schwab R.B., Vu P., Raymond V.M., Lanman R.B., Sicklick J.K., Lippman S.M., Kurrock R. JCO Precision Oncology; 2019. Revisiting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification as a Target for Anti-EGFR Therapy: Analysis of Cell-free Circulating Tumor DNA in Patients with Advanced Malignancies.
69. Tian W.J., Huang M.L., Qin Q.F., Chen Q., Fang K., Wang P.L. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0158787.
70. Schilder R., Sill M., Lee Y.-C., Mannel R. A phase II trial of Erlotinib in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009.
71. Goncalves A., Fabbro M., Lhomme C., Gladiet L., Extra J.M., Floquet A., Chaigneau L., Carrasco A.T., Vieni P. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurrent locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.07.057.
72. Benson R., Pathy S., Kumar L., Mathur S., Dadwal V., Mohanfi B. Locally advanced cervical cancer – neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and targeted therapy as maintenance: A phase II study. *J. Cancer Res. Therapeut.* 2019; 15: 1359. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_39_18.
73. Li F., Zhao C., Wang L. Molecular-targeted agents combination therapy for cancer: Developments and potentials. *Int. J. Cancer.* 2014. DOI: 10.1002/ijc.28261.
74. Tinker A.V., Ellard S., Welch S., Moens F., Allo G., Tsao M.S., Squire J., Tu D., Eisenhauer E.A., Mackay H. Phase II study of temsirolimus (CCI-779) in women with recurrent, unresectable, locally advanced or metastatic carcinoma of the cervix. A trial of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 199) *Gynecol. Oncol.* 2013; 130: 269–274. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.008.
75. Folkman J. Angiogenesis: An organizing principle for drug discovery? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6. DOI: 10.1038/nrd2115.
76. Sherwood L.M., Paris E.E., Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285. DOI: 10.1056/nejm19711118285108.
77. Tsuda N., Watarai H., Ushijima K. Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 2016. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.14.
78. Med. 1971; 285. DOI: 10.1056/nejm19711118285108.
79. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23. DOI: 10.1200/jco.2005.06.081.
80. Monk B.J., Lopez L.M., Zarba J.J., Oaknin A., Tarpin C., Termrungruangler W., Alber J.A., Ding J., Stutts M.W., Pandite L.N. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010 DOI: 10.1200/jco.2009.26.9571.
81. Gerber H.P., Ferrara N. vol. 65. *Cancer Research*; 2005. (Pharmacology and Pharmacodynamics of Bevacizumab as Monotherapy or in Combination with Cytotoxic Therapy in Preclinical Studies).
82. Hurwitz H., Dowlati A., Savage S., Fernando N., Lasalvia S., Whitehead B., Suttle B., Collins D., Ho P., Pandite L. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in pts with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16suppl.3012.
83. Yang P., Chen N., Yang D., Crane J., Yang S., Wang H., Dong R., Yi X., Xie L., Jing G., Cai J., Wang Z. The ratio of serum Angiopoietin-1 to Angiopoietin-2 in patients with cervical cancer is a valuable diagnostic and prognostic biomarker. *PeerJ.* 2017; 5: e3387. DOI: 10.7717/peerj.3387.
84. Shim W., Ming T., Bapna A., Kim I., Koh G., Mack P., Ge R. Angiopoietin 1 promotes tumor angiogenesis and tumor vessel plasticity of human cervical cancer in mice. *Exp. Cell Res.* 2002; 279: 299–309. DOI: 10.1006/excr.2002.5597.
85. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014 DOI: 10.1056/nejmoa1309748.
86. Shoji T., Takeshita R., Mukaida R., Takatori E., Nagasawa T., Omi H., Sugiyama T. Safe administration of bevacizumab combination chemotherapy for the patients with recurrent cervical cancer after pelvic radiotherapy: Two case reports. *Mol. Clin. Oncol.* 2018. DOI: 10.3892/mco.2018.1642.
87. Kumar L., Harish P., Malik P.S., Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Curr. Probl. Cancer.* 2018. DOI: 10.1016/j.cuprob.2018.01.016.
88. Green J.A., Kirwan J.J., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R., Fresco L.L., Williams C., Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005 DOI: 10.1002/14651858.cd002225.pub2.
89. Baxevanis C.N., Perez S.A., Papamichail M. Cancer Immunology: Immunotherapy; 2009. Combinatorial Treatments Including Vaccines, Chemotherapy and Monoclonal Antibodies for Cancer Therapy.
90. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014 DOI: 10.1056/nejmoa1309748.
91. Penson R.T., Huang H.Q., Wenzel L.B., Monk B.J., Stockman S., Long H.J., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J.A., Leitao M.M., Method M., Michael H., Tewari K.S. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240) *Lancet Oncol.* 2015; 16. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)70004-5.
92. Tewari K.S., Sill M.W., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., DiSaia P.J., Copeland L.J., Creasman W.T., Stehman F.B., Brady M.F., Burger R.A., Thigpen J.T., Birrer M.J., Waggoner S.E., Moore D.H., Look K.Y., Koh W.J., Monk B.J. Bevacizumab for advanced cervical cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) *Lancet.* 2017; 390. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31607-0.
93. Farley J., Sill M.W., Birrer M., Walker J., Schilder R.J., Thigpen J.T., Coleman R.L., Miller B.E., Rose P.G., Lankes H.A. Phase II study of cisplatin plus cetuximab in advanced, recurrent, and previously treated cancers of the cervix and evaluation of epidermal growth factor receptor immunohistochemical expression: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2011. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.01.030.
94. Santin A.D., Sill M.W., McMeekin D.S., Leitao M.M., Brown J., Sutton G.P., van Le L., Griffin P., Boardman C.H. Phase II trial of cetuximab in the treatment of persistent or recurrent squamous or non-squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2011. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.040.
95. Kurtz J.E., Hardy-Bessard A.C., Deslandes M., Lavau-Denes S., Largillier R., Roemer-Becuwe C., Weber B., Guillemet C., Paraiso D., Pujade-Lauraine E. Cetuximab, irinotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: a phase II GINECO trial. *Gynecol. Oncol.* 2009. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.12.040.
96. Kynos C., Deng W., Dawson D., Lea J.S., Zanotti K.M., Gray H.J., Bender D.P., Guaglianone P.P., Carter J.S., Moore K.N. A phase I-II evaluation of veliparib (NSC #737664), irinotecan, and filgrastim or pegfilgrastim in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the uterine cervix: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; 25. DOI: 10.1097/jgc.0000000000000380.
97. Thaker P.H., Salani R., Brady W.E., Lankes H.A., Cohn D.E., Mutch D.G., Mannel R.S., Bell-McGuinn K.M., di Silvestro P.A., Jelovac D., Carter J.S., Duan W., Resnick K.E., Dizon D.S., Aghajanian C., Fracasso P.M. A phase I trial of paclitaxel, cisplatin, and veliparib in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the cervix: An NRG Oncology Study (NCT#01281852) *Ann. Oncol.* 2017; 28. DOI: 10.1093/annonc/mdx635.
98. Aghamiri S., Talei S., Roshanzamiri S., Zandaslami F., Fazeli E., Aliyu M., Khairy Avarvand O., Ebrahimi Z., Keshavarz-Fathi M., Ghanbarian H. Delivery of genome editing tools: A promising strategy for HPV-related cervical malignancy therapy. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2020. DOI: 10.1080/17425247.2020.1747429.
99. Sato N., Saga Y., Uchibori R., Tsukahara T., Urabe M., Kume A., Fujiwara H., Suzuki M., Ozawa K., Mizukami H. Eradication of cervical cancer in vivo by an AAV vector that encodes shRNA targeting human papillomavirus type 16 E6/E7. *Int. J. Oncol.* 2018. DOI: 10.3892/ijo.2018.4245.
100. Hsu P.D., Lander E.S., Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014; 157. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.010.
101. Yip B.H. Recent advances in CRISPR/Cas9 delivery strategies. *Biomolecules.* 2020; 10. DOI: 10.3390/biom10060839.
102. Zhen S., Hua L., Takahashi Y., Narita S., Liu Y.H., Li Y. In vitro and in vivo growth suppression of human papillomavirus 16-positive cervical cancer cells by CRISPR/Cas9. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.014.
103. Hu Z., Yu L., Zhu D., Ding W., Wang X., Zhang C., Wang L., Jiang X., Shen H., He D., Li K., Xi L., Ma D., Wang H. Disruption of HPV16-E7 by CRISPR/Cas system induces apoptosis and growth inhibition in HPV16 positive human cervical cancer cells. *BioMed Res. Int.* 2014. DOI: 10.1155/2014/612823.
104. Yoshida T., Saga Y., Urabe M., Uchibori R., Matsubara S., Fujiwara H., Mizukami H. CRISPR/Cas9-mediated cervical cancer treatment targeting human papillomavirus E6. *Oncol. Lett.* 2019. DOI: 10.3892/ol.2018.9815.
105. Paddison P.J., Hannon G.J. RNA interference: The new somatic cell genetics? *Cancer Cell.* 2002; 2. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00092-2.
106. Cantef K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019; 8. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.100170.

Статья поступила / Received 04.05.23
Получена после рецензирования / Revised 01.07.23
Принята в печать / Accepted 04.10.23

Сведения об авторе

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии¹, онколог-химиотерапевт². ORCID: 0000-0002-4970-5429

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан
²Nano Medical Clinic, г. Ташкент, Узбекистан

Для переписки: Хакимова Гулноз Голибовна. E-mail: hgg_doc@mail.ru

Для цитирования: Хакимова Г.Г. Вакцинация и современная терапия рака шейки матки. *Медицинский алфавит.* 2023; (36): 42–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-42-50>

About author

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Oncology¹, oncologist-chemotherapist². ORCID: 0000-0002-4970-5429

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan
²Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

For correspondence: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru

For citation: Khakimova G.G. Vaccination and modern therapy of cervical cancer. *Medical alphabet.* 2023; (36): 42–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-42-50>



Возможное решение проблемы послеоперационного илеуса в онкологической хирургии

Е. Н. Деговцов¹, Д. И. Трухан¹, В. Е. Карасев^{1,2}, Д. А. Калинин¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

РЕЗЮМЕ

Хирургическая онкология не является четко определенной дисциплиной. Разнообразие хирургических специальностей в онкологии обусловлено разнообразием локализаций опухоли. После операций, затрагивающих органы брюшной полости, возможно развитие динамической кишечной непроходимости, которая обозначается как послеоперационный парез ЖКТ, или послеоперационный илеус (ПОИ). Нами не найдено сведений о частоте ПОИ в хирургической онкологии, однако известна частота развития ПОИ в клинике колоректальной хирургии (от 10 до 30%) и после гинекологических операций (10–15%). Сохраняется актуальным вопрос профилактики ПОИ. В систематическом обзоре рекомендаций, направленных на восстановление функции ЖКТ после хирургического вмешательства на органах брюшной полости, отмечено, что наиболее часто рекомендуемыми вмешательствами были слабительные на основе магнезия (48,6%) и применение жевательной резинки (35,1%), другие рекомендации встречались значительно реже. Однако в отечественных обзорах возможностям применения жевательной резинки для профилактики ПОИ в колоректальной хирургии и акушерско-гинекологической практике посвящено всего по одному абзацу с ограниченным количеством ссылок на литературные источники. В реальной клинической практике жевательная резинка используется после хирургических вмешательств для уменьшения ПОИ с начала XXI века. Рекомендация по применению жевательной резинки в послеоперационном периоде после операций на органах брюшной полости к настоящему времени включена в ряд клинических рекомендаций. В обзоре рассмотрены клинические исследования, обзоры и метаанализы, в которых изучалась возможность применения жевательной резинки в профилактике ПОИ в онкологической хирургии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онкологическая хирургия, онкологические заболевания органов брюшной полости, онкогинекология, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, послеоперационный парез ЖКТ, послеоперационный илеус, профилактика, жевательная резинка, флатус, дефекация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possible solution to problem of postoperative ileus in oncological surgery

E. N. Degovtsov¹, D. I. Trukhan¹, V. E. Karasev^{1,2}, D. A. Kalinichenko¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia

SUMMARY

Surgical oncology is not a well-defined discipline. The variety of surgical specialties in oncology is due to the variety of tumor localizations. After operations involving the abdominal organs, it is possible to develop dynamic intestinal obstruction, which is referred to as postoperative paresis of the gastrointestinal tract or postoperative ileus (POI). We did not find any information on the frequency of POI in surgical oncology, however, the frequency of POI in the clinic of colorectal surgery is known to be from 10 to 30% and after gynecological operations from 10 to 15%. The issue of POI prevention remains relevant. In a systematic review of recommendations aimed at restoring GI function after abdominal surgery, the most commonly recommended interventions were magnesium-based laxatives (48.6%) and chewing gum (35.1%), with other recommendations occurring significantly less often. However, in domestic reviews, only 1 paragraph is devoted to the possibilities of using chewing gum for the prevention of POI in colorectal surgery and obstetric and gynecological practice, with a limited number of references to literary sources. In real clinical practice, chewing gum has been used after surgery to reduce POI since the beginning of the 21st century. The recommendation for the use of chewing gum in the postoperative period after abdominal surgery has now been included in a number of clinical guidelines. The review considers clinical studies, reviews and meta-analyses that have studied the possibility of using chewing gum in the prevention of POI in oncological surgery.

KEYWORDS: oncological surgery, oncological diseases of the abdominal organs, oncogynecology, bladder cancer, prostate cancer, postoperative paresis of the gastrointestinal tract, postoperative ileus, prevention, chewing gum, flatus, defecation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Хирургическая онкология не является четко определенной дисциплиной. Разнообразие хирургических специальностей в онкологии обусловлено разнообразием локализаций опухоли (анатомические регионы) [1]. После операций, затрагивающих органы брюшной полости, возможно развитие динамической кишечной непроходимости, которая обозначается как послеоперационный парез ЖКТ или послеоперационный илеус (ПОИ) [1, 2].

Наличие ПОИ в послеоперационном периоде увеличивает количество периоперационных осложнений, продолжительность госпитализации и, как следствие, стоимость лечения [2–6]. Нами не найдено сведений о частоте развития ПОИ в онкологической хирургии, однако известна частота развития ПОИ в клинике колоректальной хирургии (от 10 до 30%) и после гинекологических операций (10–15%). Сохраняется актуальным вопрос профилактики ПОИ. В систематическом обзоре рекомендаций, направленных на восстановление функции ЖКТ после хирургического вмешательства на органах брюшной полости, отмечено, что наиболее часто рекомендуемыми вмешательствами были слабительные на основе магнезия (48,6%) и применение жевательной резинки (35,1%), другие рекомендации встречались значительно реже. Однако в отечественных обзорах возможностям применения жевательной резинки для профилактики ПОИ в колоректальной хирургии и акушерско-гинекологической практике посвящено всего по одному абзацу с ограниченным количеством ссылок на литературные источники. В реальной клинической практике жевательная резинка используется после хирургических вмешательств для уменьшения ПОИ с начала XXI века. Рекомендация по применению жевательной резинки в послеоперационном периоде после операций на органах брюшной полости к настоящему времени включена в ряд клинических рекомендаций. В обзоре рассмотрены клинические исследования, обзоры и метаанализы, в которых изучалась возможность применения жевательной резинки в профилактике ПОИ в онкологической хирургии.

Наличие ПОИ в послеоперационном периоде увеличивает количество периоперационных осложнений, продолжительность госпитализации и, как следствие, стоимость лечения [2–6]. Нами не найдено сведений о частоте развития ПОИ в онкологической хирургии, однако известна частота развития ПОИ в клинике колоректальной хирургии (от 10 до 30%) и после гинекологических операций (10–15%). Сохраняется актуальным вопрос профилактики ПОИ. В систематическом обзоре рекомендаций, направленных на восстановление функции ЖКТ после хирургического вмешательства на органах брюшной полости, отмечено, что наиболее часто рекомендуемыми вмешательствами были слабительные на основе магнезия (48,6%) и применение жевательной резинки (35,1%), другие рекомендации встречались значительно реже. Однако в отечественных обзорах возможностям применения жевательной резинки для профилактики ПОИ в колоректальной хирургии и акушерско-гинекологической практике посвящено всего по одному абзацу с ограниченным количеством ссылок на литературные источники. В реальной клинической практике жевательная резинка используется после хирургических вмешательств для уменьшения ПОИ с начала XXI века. Рекомендация по применению жевательной резинки в послеоперационном периоде после операций на органах брюшной полости к настоящему времени включена в ряд клинических рекомендаций. В обзоре рассмотрены клинические исследования, обзоры и метаанализы, в которых изучалась возможность применения жевательной резинки в профилактике ПОИ в онкологической хирургии.

тоте ПОИ в хирургической онкологии, однако известна частота развития ПОИ в клинике колоректальной хирургии (от 10 до 30%) [8–9] и после гинекологических операций (10–15%) [10, 11].

Сохраняется актуальным вопрос профилактики ПОИ [2–5]. В систематическом обзоре рекомендаций, направленных на восстановление функции ЖКТ после хирургического вмешательства на органах брюшной полости [12], авторами отмечено, что наиболее часто рекомендуемыми вмешательствами были слабительные на основе магния (48,6%) и применение жевательной резинки (35,1%), другие рекомендации встречались значительно реже. Однако в отечественных обзорах возможностям применения жевательной резинки для профилактики ПОИ в колоректальной хирургии [2, 3] и акушерско-гинекологической практике [4, 5] посвящено всего по одному абзацу с ограниченным количеством ссылок на литературные источники.

На наш запрос от 20.02.2023 *gum, postoperative ileus* только в информационной базе PubMed найдено 143 ссылки, из них на рандомизированные клинические исследования (РКИ) указывают 53 источника, на обзоры и систематические обзоры – 48 и на метаанализы – 26. В реальной клинической практике жевательная резинка используется после хирургических вмешательств для уменьшения ПОИ с начала XXI века [13]. Дополнительное включение в стандартный послеоперационный уход жевательной резинки способствует более раннему появлению флатуса и первому опорожнению кишечника по сравнению с обычным послеоперационным лечением. Рекомендация по применению жевательной резинки в послеоперационном периоде после операций на органах брюшной полости к настоящему времени включена в ряд клинических рекомендаций. В клинических рекомендациях Французского общества анестезиологов и реаниматологов (SFAR) и Французского общества гастрохирургов (SFGD) [14, 15] отмечается, что среди анестезиологов и хирургов был достигнут консенсус по применению жевательной резинки после операции. Использование жевательной резинки для уменьшения кишечной непроходимости в консенсусных рекомендациях Американского урогинекологического общества (AUGS) и Международной урогинекологической ассоциации (IUGA) [16] имеет высокий уровень доказательств в поддержку ее применения в урогинекологической хирургии.

В Кокрейновский обзор [17], посвященный применению жевательной резинки для послеоперационного восстановления функции ЖКТ, было включено 81 исследование, которые дополнительно разделили на подгруппы: колоректальная / абдоминальная хирургия, кесарево сечение (КС) и другие хирургические вмешательства. Авторы отметили, что применение жевательной резинки снижает время до первого флатуса (общее снижение на 10,4 часа [95%-ный доверительный интервал {ДИ}: –11,9 ... –8,9]), до первой дефекации (общее снижение на 12,7 часа [95% ДИ: –14,5 ... –10,9]), умеренно уменьшает продолжительность пребывания в больнице (общее снижение на 0,7 дня [95% ДИ: –0,8 ... –0,5]), несколько снижало время

до появления кишечных шумов (общее снижение на 5,0 часов [95% ДИ: –6,4 ... –3,7]). Наиболее выраженные изменения были отмечены в подгруппе колоректальной хирургии, менее выраженные – у пациенток после кесарева сечения.

Рассмотрим клинические исследования, обзоры и метаанализы, в которых изучалось применение жевательной резинки для профилактики ПОИ после хирургических вмешательств при онкологических заболеваниях органов брюшной полости, онкогинекологии и онкоурологии.

Хирургические вмешательства при онкологических заболеваниях органов брюшной полости

В одном из первых исследований, проведенных сотрудниками Университета Гунма (г. Мазбаси, Япония) участвовали 19 пациентов после плановой лапароскопической колэктомии по поводу колоректального рака [18]. В группе жевательной резинки пациенты дополнительно применяли жевательную резинку 3 раза в день с первого послеоперационного утра до начала перорального приема пищи. В группе жевательной резинки было отмечено более раннее появление флатуса на 1,1-й день (соответственно 2,1-й и 3,2-й послеоперационные дни; $p < 0,01$) и первая дефекация на 2,7-й день (соответственно 3,1-й и 5,8-й послеоперационные дни; $p < 0,01$).

В проспективном РКИ, проведенном в госпитале г. Санта-Барбара (США) [19], участвовали 34 пациента после плановой открытой резекции сигмовидной кишки по поводу рака или рецидивирующего дивертикулита, которые были рандомизированы на две равночисленные группы ($n = 17$) – группу жевательной резинки и контрольную группу. Пациенты в группе жевательной резинки жевали жевательную резинку без сахара 3 раза в день в течение часа до момента выписки из стационара. Первый флатус отмечен через 65,4 часа после операции в группе жевательной резинки и только через 80,2 часа – в контрольной ($p = 0,05$). Первая дефекация произошла через 63,2 часа после операции в группе жевательной резинки и через 89,4 часа – в контрольной ($p = 0,04$). Первое чувство голода появилось через 63,5 часа после операции в группе жевательной резинки и через 72,8 часа в контрольной группе ($p = 0,27$). Серьезных осложнений в обеих группах не было. Общая продолжительность пребывания в больнице была короче в группе жевательной резинки (4,3 дня), чем в контрольной группе (6,8 дня) ($p = 0,01$). Авторы в заключение отметили, что жевательная резинка является недорогим и эффективным дополнением к послеоперационному уходу пациентов после колэктомии [19].

Колопроктологи из Мексики [20] показали на примере 32 пациентов после плановой левой гемиколэктомии, что применение жевательной резинки сокращает продолжительность послеоперационной кишечной непроходимости. Первая дефекация после хирургической процедуры происходила через $44,2 \pm 17,6$ часа в группе лечения и через $55,5 \pm 14,8$ – в контрольной ($p = 0,05$).

В японском одноцентровом плацебо-контролируемом параллельно-групповом проспективном РКИ [21] хирурги из г. Токио изучали эффективность жевательной резинки для восстановления функции кишечника после операции по поводу левостороннего колоректального рака. В исследование были включены 25 пациентов, применявших жевательную резинку, и 23 пациента в контрольной группе. Жевательная резинка несколько сократила время до первого флатуса и первой дефекации. Однако применение жевательной резинки достоверно увеличивало сывороточные уровни гастрина и десацилгрелина в послеоперационные дни (1-й, 3-й, 5-й, 7-й и 10-й).

Ученые из г. Сучжоу (Китай) провели систематический поиск исследований в базах PubMed, Embase, Science Direct и Кокрейновской РКИ (опубликованных до апреля 2017 года) для оценки эффективности и безопасности жевательной резинки в восстановлении функции кишечника после операции по поводу колоректального рака [22]. Авторами в обзор было включено 17 РКИ с общим числом пациентов 1845. Жевательная резинка после операции по удалению колоректального рака значительно сократила время до первого прохождения флатуса (взвешенная разница средних – ВРС = –0,55; 95 % ДИ: 0,94 ... –0,16; $p = 0,0060$), первой дефекации (ВРС = –0,60; 95 % ДИ: –0,87 ... –0,33; $p < 0,0001$), первого кормления (ВРС = –1,32; 95 % ДИ: –2,18 ... –0,46; $p = 0,0030$) и в итоге – продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре (ВРС = –0,88; 95 % ДИ: –1,59 ... –0,17; $p = 0,0100$).

Хирурги из г. Гетеборг (Швеция) изучали влияние дополнительного применения жевательной резинки на пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию *ad modum* Whipple по поводу рака поджелудочной железы или периампуллярного рака [23]. В исследовании были отмечены более раннее наступление флатуса и первой дефекации, начала питания, а также снижение пребывания в стационаре в группе пациентов, использовавших жевательную резинку.

В РКИ китайских гастрохирургов [24] изучалась эффективность жевательной резинки у 89 пациентов после плановой открытой проктэктомии по поводу рака прямой кишки. Время до первого флатуса составило $42,33 \pm 3,46$ часа в группе жевательной резинки и $49,20 \pm 1,42$ часа – в контрольной ($p < 0,05$). Время до первой дефекации было значительно короче в группе жевательной резинки, чем в контрольной группе ($66,07 \pm 2,36$ против $78,37 \pm 1,62$ часа; $p < 0,05$). ПОИ был подтвержден у 2 пациентов в группе жевательной резинки и у 7 – в контрольной (7,0 против 23,9%; $p = 0,028$).

Целью РКИ ученых из Тайваня [25] была оценка эффективности послеоперационного применения жевательной резинки в восстановлении нормального опорожнения кишечника у пациентов с колоректальным раком после резекции толстой кишки. Группа вмешательства ($n = 30$) получала ксилитовую жевательную резинку с первого дня после операции в течение 15 минут 3 раза в день до наступления первого флатуса

и дефекации. Время до первого флатуса и дефекации в группе вмешательства было значительно короче, чем в контрольной группе (соответственно $39,13 \pm 15,66$ против $52,92 \pm 21,97$ часа и $54,55 \pm 18,90$ против $77,98 \pm 34,59$ часа).

Онкогинекология

В отделении гинекологической онкологии (г. Измир, Турция) изучали влияние жевательной резинки на послеоперационную функцию кишечника [26]. В ходе исследования 149 пациенток, подвергшихся полному хирургическому стадированию брюшной полости по поводу различных гинекологических видов рака, были рандомизированы в группу жевательной резинки ($n = 74$) и контрольную группу ($n = 75$). Пациентки 3 раза в день по 30 минут применяли жевательную резинку без сахара с первого послеоперационного утра до первого отхождения газов. Всем пациенткам была выполнена тотальная абдоминальная гистерэктомия с систематической тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. У пациенток, которые жевали жевательную резинку, по сравнению с контрольной группой, были значительно снижены среднее время до появления флатуса ($34,0 \pm 11,5$ против $43,6 \pm 14,0$ часа; $p < 0,001$), до первой дефекации ($49,6 \pm 18,7$ против $62,5 \pm 21,5$ часа; $p < 0,001$), до опорожнения кишечника ($41,5 \pm 15,7$ против $50,1 \pm 5,9$ часа; $p = 0,001$), переносимости диеты ($4,0 \pm 0,8$ против $5,0 \pm 0,9$ дня; $p < 0,001$), средняя продолжительность пребывания в стационаре ($5,9 \pm 1$ против $7,0 \pm 1,4$ дня; $p < 0,001$). Легкие симптомы ПОИ наблюдались у 27 (36%) пациенток в контрольной группе по сравнению с 11 (14,9%) пациентками в группе жевательной резинки (ОР = 2,4; 95 % ДИ: 1,2–4,5; $p = 0,004$). Тяжелые симптомы наблюдались у двух (2,7%) пациенток в контрольной группе. По мнению авторов, применение жевательной резинки является недорогим и хорошо переносимым лечебно-профилактическим мероприятием, которое следует использовать в качестве дополнения к послеоперационному лечению в практике гинекологической онкологии.

Гинекологи из Бангкока (Таиланд) [27] оценивали эффективность дополнительного послеоперационного применения жевательной резинки в сравнении со стандартным послеоперационным уходом по восстановлению функции ЖКТ после комплексной хирургической операции по поводу гинекологического рака у 82 пациенток, которые случайным образом распределены были на две группы: группа жевательной резинки ($n = 40$) и контрольная группа ($n = 42$). В группе жевательной резинки пациентам рекомендовали применять жевательную резинку без сахара в течение 30 минут начиная с первого послеоперационного утра, а затем – каждые 8 часов до первого флатуса. Применение жевательной резинки было статистически значимым в сокращении времени до первого флатуса по сравнению с обычным послеоперационным уходом $24,7$ часа (диапазон: 2,2–86,5 часа) против $35,4$ часа (диапазон: 7,2–80,9 часа), $p = 0,025$. Продолжительность пребывания в больнице также была значительно короче в группе жевательной резинки ($p = 0,023$).

В метаанализе, опубликованном в 2023 году, сотрудники Сычуаньского университета (Китай) [28] провели оценку влияния и безопасности жевательной резинки на профилактику послеоперационной кишечной непроходимости после гинекологической онкологической хирургии. Авторами проведен систематический обзор РКИ, опубликованных в период с 2000 по 2022 год на английском и китайском языках, с использованием баз данных EBSCO, Web of Science, Scopus, Кокрейновского центрального регистра контролируемых испытаний (Кокрейновская база данных), PubMed, Medline (через Ovid), Китайской национальной инфраструктуры знаний (CNKI), базы данных Китайского научно-технического журнала и Wan Fang. Первоначально было найдено 837 исследований, а в окончательный обзор были включены шесть РКИ с общим количеством 669 пациенток. По сравнению с обычным уходом дополнительное применение жевательной резинки значительно снижает частоту послеоперационной кишечной непроходимости (ОШ = 0,46; 95 % ДИ: 0,30–0,72; $p = 0,00060$), сокращает время до первого флатуса (ВРС = –9,58; 95 % ДИ: –15,04 ... –4,12; $p = 0,00060$), первого опорожнения кишечника (ВРС = –11,31; 95 % ДИ: –21,05 ... –1,56; $p = 0,02000$) и продолжительности пребывания в больнице (ВРС = –1,53; 95 % ДИ: –2,08 ... –0,98; $p < 0,00001$). В заключение авторы отметили, что применение жевательной резинки связано с ранним восстановлением функции ЖКТ после гинекологической онкологической операции и может быть эффективным и безвредным вмешательством для профилактики послеоперационной кишечной непроходимости.

Онкоурология

Урологи из университета Северной Каролины (США) провели исследование [29], направленное на изучение влияния применения жевательной резинки в послеоперационном периоде пациентов, перенесших цистэктомию и отведение мочи. В исследование было включено 102 пациента после радикальной цистэктомии по поводу локализованного рака мочевого пузыря. Время появления флатуса было короче у пациентов, получавших жевательную резинку, по сравнению с контрольной группой (2,4 против 2,9 дня; $p < 0,001$), также было сокращено время до дефекации у пациентов, получавших жевательную резинку (3,2 против 3,9 дня; $p < 0,001$). Авторы указывают, что жевательная резинка может ускорить восстановление функции кишечника после цистэктомии.

Урологи из г. Сеул (Южная Корея) [30] рандомизировали пациентов с открытой радикальной цистэктомией (А) и роботизированной радикальной цистэктомией (В) в группы АI и ВI (без жевательной резинки) и группы АII и ВII (с применением жевательной резинки). Медианное время до флатуса и опорожнения кишечника было значительно снижено в группах АII и ВII (жевательной резинки) по сравнению с контрольными пациентами: соответственно 57,1 против 69,5 часа; и 76,7 против 93,3 часа. У пациентов с открытой радикальной цистэктомией

снижение времени до флатуса и дефекации наблюдалось в группе жевательной резинки (АII) быстрее по сравнению с контрольной (АI) группой: соответственно 64,3 против 80,3 часа и 83,8 против 104,2 часа. У пациентов с роботизированной радикальной цистэктомией снижение времени до флатуса и дефекации также было обнаружено в группе жевательной резинки (ВII) по сравнению с контрольной (ВI) группой: соответственно 48,8 против 60,3 часа и 69,1 против 84,6 часа. Никаких побочных эффектов при использовании жевательной резинки в исследовании не наблюдалось.

В следующем исследовании южнокорейских урологов [31] 37 пациентов, перенесших ретролобковую радикальную простатэктомию по поводу локализованного рака предстательной железы, были разделены по альтернативной схеме на группу жевательной резинки и контрольную. Время до флатуса было значительно короче в группе жевательной резинки по сравнению с контрольной (27,1 против 39,8 часа), а время до первого опорожнения кишечника было быстрее у пациентов, употребляющих жвачку (46,1 против 60,7 часа). Пребывание в стационаре было короче в группе жевательной резинки по сравнению с контрольной (5,1 против 6,4 дня). В заключение авторы отметили, что ретролобковая радикальная простатэктомия не включает в себя манипуляции с кишечником, однако дополнительное применение жевательной резинки является эффективным и не имеющим побочных эффектов методом разрешения кишечной непроходимости после операции.

В исследовании онкоурологов из г. Пекин (Китай) [32] вошли 60 пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, разделенные на три группы. В группе пациентов, применявших жевательную резинку, медиана времени до флатуса составляла 57 (49–72) часов, а медиана времени до опорожнения кишечника составляла 95 (88–109) часов, которые были значимо сокращены по сравнению с двумя другими группами пациентов (82, 109 часов – в группе плацебо и 81, 108 часов – в контрольной группе стандартного послеоперационного ухода соответственно).

Еще в одном южнокорейском проспективном исследовании [33] авторами проведен анализ лечения послеоперационной кишечной непроходимости после роботизированной лапароскопической простатэктомии (716 пациентов) и отмечено позитивное влияние дополнения к стандартной послеоперационной терапии рекомендацией по применению жевательной резинки.

Урологи и онкологи из г. Рабат (Марокко) [34] в марте 2017 года провели поиск литературы по MedLine, Scopus, Cochrane Library и ClinicalTrials.Gov в соответствии с Кокрейновским справочником и предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и метаанализов для оценки пользы послеоперационного использования жевательной резинки у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию. Три исследования, включавшие 274 пациента в общей сложности, соответствовали критериям включения. Объединенные результаты продемонстрировали сокращение времени

до флатуса на 11,82 часа (95 % ДИ: –15,43 ... –8,22 часа; $p < 0,00001$) и на 19,57 часа времени до дефекации (95 % ДИ: –29,33 ... –9,81 часа; $p < 0,0001$), а также тенденцию к снижению продолжительности пребывания в больнице на 2,85 дня (95 % ДИ: –6,13 ... –0,43; $p = 0,09$) при использовании жевательной резинки. Авторы считают, что жевательная резинка может быть рекомендована после операции пациентам, перенесшим радикальную цистэктомию, для улучшения функции кишечника.

В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе ученых из Техасского Уэслианского университета (США) [35] для оценки эффективности жевания жевательной резинки в восстановлении функции кишечника после радикальной цистэктомии вошли два исследования со 100 пациентами. По сравнению с плацебо, жевательная резинка приводила к более быстрому восстановлению функции кишечника (BCP = –16,00; 95 % ДИ: –18,67 ... –13,32; $p < 0,0001$). Кроме того, жевательная резинка уменьшала время до появления флатуса (BCP = –14,81; 95 % ДИ: 22,14 ... –7,47; $p < 0,0010$), но не уменьшила продолжительность пребывания (BCP = 0,97; 95 % ДИ: –1,23 ... 3,18; $p = 0,3900$) и частоту развития послеоперационной кишечной непроходимости (ОШ = 0,67; 95 % ДИ: 0,20 ... –2,23; $p = 0,5100$). По мнению авторов, жевательная резинка является недорогим вмешательством для улучшения функции кишечника у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию.

Заключение

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения жевательной резинки в послеоперационном периоде для профилактики послеоперационного илеуса в хирургической онкологии.

Список литературы / References

- Егоренков В. В. Практические и теоретические вопросы хирургии в онкологии. Практическая онкология. 2020; 2: 101–105. DOI: 10.31917/2102101.
- Egorenkov V. V. Practical and theoretical issues of surgery in oncology. Practical Oncology. 2020; 2: 101–105. DOI: 10.31917/2102101.
- Хомяков Е. А., Рыбаков Е. Г. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2017; 3: 76–85. DOI: 10.17116/hirurgia2017376–85.
- Khomyakov E. A., Rybakov E. G. Postoperative paresis of the gastrointestinal tract. Surgery. Journal n.a. N. I. Pirogov. 2017; 3: 76–85. DOI: 10.17116/hirurgia2017376–85. (in Russ.)
- Фомин В. С. Послеоперационная динамическая кишечная непроходимость: профилактика и лечение. Фарматека. 2018; 7: 97–101. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35104996>.
- Fomin V. S. Postoperative dynamic intestinal obstruction: prevention and treatment. Pharmateka. 2018; 7: 97–101. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35104996> (in Russ.)
- Упрямова Е. Ю., Новикова С. В., Цивцивадзе Е. Б. Послеоперационный парез кишечника в акушерско-гинекологической практике. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 159–164. DOI: 10.18565/aig.2018.11.159–164.
- Uprymova E. Yu., Novikova S. V., Tsvitsvadze E. B. Postoperative intestinal paresis in obstetric and gynecological practice. Obstetrics and Gynecology. 2018; 11: 159–164. DOI: 10.18565/aig.2018.11.159–164. (in Russ.)
- Фомин В. С., Луценко В. Д., Овешникова Т. З., Фомина М. Н. Современное состояние вопроса профилактики и лечения послеоперационного пареза кишечника в акушерской практике. Фарматека. 2019; 6: 84–89. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.6.90–96.
- Fomin V. S., Lutsenko V. D., Oveshnikova T. Z., Fomina M. N. The current state of the issue of prevention and treatment of postoperative intestinal paresis in obstetric practice. Pharmateka. 2019; 6: 84–89. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.6.90–96. (in Russ.)
- Gungorduk K, Ozdemir IA. Non-pharmacological interventions for the prevention of postoperative ileus after gynecologic cancer surgery. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021 Jan; 60 (1): 9–12. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.11.002.
- Venara A, Neunlist M, Slim K, Barbieux J, Colas PA, Hamy A, Meurette G. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. J Visc Surg. 2016 Dec; 153 (6): 439–446. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2016.08.010.
- Harnsberger CR, Maykel JA, Alavi K. Postoperative Ileus. Clin Colon Rectal Surg. 2019 May; 32 (3): 166–170. DOI: 10.1055/s-0038–1677003.
- Wattchow D, Heitmann P, Smolilo D, Spencer NJ, Parker D, Hibberd T, Brookes SSJ, Dinning PG, Costa M. Postoperative ileus-An ongoing conundrum. Neurogastroenterol Motil. 2021 May; 33 (5): e14046. DOI: 10.1111/nmo.14046.
- Craciunas L, Sajid MS, Ahmed AS. Chewing gum in preventing postoperative ileus in women undergoing caesarean section: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG. 2014 Jun; 121 (7): 793–9; discussion 799. DOI: 10.1111/1471–0528.12696.
- Amirani I., Gögenur I. The use of chewing gum stimulates bowel motility after gynaecological surgery. Ugeskr Laeger. 2016 Apr 4; 178 (14): V02160093. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045891>
- Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Bedrikovetski S, Moore JW, Sammour T. Systematic scoping review of enhanced recovery protocol recommendations targeting return of gastrointestinal function after colorectal surgery. ANZ J Surg. 2020 Jan; 90 (1–2): 41–47. DOI: 10.1111/ans.15319.
- Li S, Liu Y, Peng Q, Xie L, Wang J, Qin X. Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: A meta-analysis of 17 randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul; 28 (7): 1122–32. DOI: 10.1111/jgh.12206.
- Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D; Working Group of Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR); Société française de chirurgie digestive (SFCd). French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. J Visc Surg. 2014 Feb; 151 (1): 65–79. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2013.10.006.
- Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D; le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar) et de la Société française de chirurgie digestive (SFCd). Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. Ann Fr Anesth Reanim. 2014 May; 33 (5): 370–84. DOI: 10.1016/j.annfar.2014.03.007.
- Latthe P, Panza J, Marquini GV, Jankowski CJ, Heisler C, Achitari C, Reagan K, Hickman LC, Haddad J. AUGS-IUGA Joint Clinical Consensus Statement on Enhanced Recovery After Urogynecologic Surgery: Developed by the Joint Writing Group of the International Urogynecological Association and the American Urogynecologic Society. Individual writing group members are noted in the Acknowledgements section. Urogynecology (Hagerstown). 2022 Nov 1; 28 (11): 716–734. DOI: 10.1097/spv.0000000000001252.
- Short V, Herbert G, Perry R, Atkinson C, Ness AR, Penfold C, Thomas S, Andersen HK, Lewis SJ. Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 20; 2015 (2): CD006506. DOI: 10.1002/14651858.cd006506.pub3.
- Asao T, Kuwano H, Nakamura J, Morinaga N, Hirayama I, Ide M. Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy. J Am Coll Surg. 2002 Jul; 195 (1): 30–2. DOI: 10.1016/s1072–7515(02)01179–1.
- Schuster R, Grewal N, Greaney GC, Waxman K. Gum chewing reduces ileus after elective open sigmoid colectomy. Arch Surg. 2006 Feb; 141 (2): 174–6. DOI: 10.1001/archsurg.141.2.174.
- Bahena-Aponte JA, Cárdenas-Lailson E, Chávez-Tapia N, Flores-Gama F. Usefulness of chewing gum for the resolution of postoperative ileus in left colon resections. Rev Gastroenterol Mex. 2010 Oct–Dec; 75 (4): 369–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21169102>
- Kobayashi T, Masaki T, Kogawa K, Matsuoka H, Sugiyama M. Efficacy of Gum Chewing on Bowel Movement After Open Colectomy for Left-Sided Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. Dis Colon Rectum. 2015 Nov; 58 (11): 1058–63. DOI: 10.1097/dcr.0000000000000452
- Mei B, Wang W, Cui F, Wen Z, Shen M. Chewing Gum for Intestinal Function Recovery after Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017: 3087904. DOI: 10.1155/2017/3087904.
- Andersson T, Bjerså K, Falk K, Olsén MF. Effects of chewing gum against postoperative ileus after pancreaticoduodenectomy – a randomized controlled trial. BMC Res Notes. 2015 Feb 10; 8: 37. DOI: 10.1186/s13104–015–0996–0.
- Yang P, Long WJ, Wei L. Chewing Xylitol Gum could Accelerate Bowel motility Recovery after Elective Open Proctectomy for Rectal Cancer. Rev Invest Clin. 2018; 70 (1): 53–58. DOI: 10.24875/ric.18002428.
- Hsu YC, Szu SY. Effects of Gum Chewing on Recovery from Postoperative Ileus: A Randomized Clinical Trial. J Nurs Res. 2022 Oct 1; 30 (5): e233. DOI: 10.1097/jnr.0000000000000510.
- Ertas IE, Gungorduk K, Ozdemir A, Solmaz U, Dogan A, Yildirim Y. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: A randomized controlled trial. Gynecol Oncol. 2013 Oct; 131 (1): 118–22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.098.
- Nanthiphatthanachai A, Insin P. Effect of Chewing Gum on Gastrointestinal Function Recovery After Surgery of Gynecological Cancer Patients at Rajavithi Hospital: A Randomized Controlled Trial. Asian Pac J Cancer Prev. 2020 Mar 1; 21 (3): 761–770. DOI: 10.31557/apjcp.2020.21.3.761.
- Yin YN, Xie H, Ren JH, Jiang NJ, Dai L. The impact of gum-chewing on postoperative ileus following gynecological cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Oncol. 2023 Jan 17; 12: 1059924. DOI: 10.3389/fonc.2022.1059924.

29. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*. 2007 Dec; 70 (6): 1053–6. DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.048.
30. Choi H, Kang SH, Yoon DK, Kang SG, Ko HY, Moon du G, Park JY, Joo KJ, Cheon J. Chewing gum has a stimulatory effect on bowel motility in patients after open or robotic radical cystectomy for bladder cancer: A prospective randomized comparative study. *Urology*. 2011 Apr; 77 (4): 884–90. DOI: 10.1016/j.urology.2010.06.042.
31. Choi H, Kim JH, Park JY, Ham BK, Shim JS, Bae JH. Gum chewing promotes bowel motility after a radical retropubic prostatectomy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014 Mar; 10 (1): 53–9. DOI: 10.1111/ajco.12113.
32. Wang Y, Meng YS, Fan Y, Chen C, Yu W, Hao H, Han WK, Hao JR, Jin J, Zhou LQ. Effect of gum chewing on bowel function recovery in patients after radical cystectomy with urinary diversion. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016 Oct 18; 48 (5): 822–824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752163>

33. Park JS, Kim J, Jang WS, Heo JE, Elghiaty A, Rha KH, Choi YD, Ham WS. Management of postoperative ileus after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov; 97 (44): e13036. DOI: 10.1097/md.00000000000013036.
34. Ziouziou I, Ammani A, Karmouni T, El Khader K, Koutani A, Iben Attya Andaloussi A. Does chewing gum improve postoperative results in patients undergoing radical cystectomy? A systematic review of literature and meta-analysis. *Prog Urol*. 2017 Sep; 27 (10): 513–520. DOI: 10.1016/j.purol.2017.06.005.
35. Atkins CS, Tubog TD, Schaffer SK. Chewing Gum After Radical Cystectomy with Urinary Diversion for Recovery of Intestinal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Perianesth Nurs*. 2022 Aug; 37 (4): 467–473. DOI: 10.1016/j.jopan.2021.10.003.

Статья поступила / Received 04.08.23
Получена после рецензирования / Revised 25.08.23
Принята в печать / Accepted 05.10.23

Сведения об авторах

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной хирургии¹.
E-mail: edego2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0385-8232

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней¹. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-1597-1876

Карасев Владимир Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой терапии факультета ДПО¹, зав. хирургическим отделением № 3².
E-mail: osmaoncology@gmail.com

Калиниченко Дмитрий Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии¹. E-mail: kalinaur@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

Автор для переписки: Трухан Дмитрий Иванович. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

About authors

Degovtsov Evgeny N., DM Sci (habil.), head of Dept of Hospital Surgery¹.
E-mail: edego2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0385-8232

Trukhan Dmitry I., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases¹. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-1597-1876

Karasev Vladimir E., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy of Faculty of Additional Professional Education¹, head of Surgical Dept No. 3². E-mail: osmaoncology@gmail.com

Kalinichenko Dmitry A., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Surgery¹.
E-mail: kalinaur@mail.ru

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia

Corresponding author: Trukhan Dmitry I. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Карасев В.Е., Калиниченко Д.А. Возможное решение проблемы послеоперационного илеуса в онкологической хирургии. *Медицинский алфавит*. 2023; (36): 51–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-51-56>

For citation: Degovtsov E.N., Trukhan D.I., Karasev V.E., Kalinichenko D.A. Possible solution to problem of postoperative ileus in oncological surgery. *Medical alphabet*. 2023; (36): 51–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-51-56>



Подписка на журнал 2024 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**»

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225,

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит»

Серия «**Диагностика и онкотерапия**» (4 выпуска в год).

Цена: 2800 руб. в год (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».