ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Ежеквартальный тематический журнал

Практическая ОНКОЛОГИЯ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Т. 26, №4, 2025

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® ТОМ 26, №4, 2025

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

СОДЕРЖАНИЕ

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.О. Дамениа, Б.Н. Исич, Е.М. Бит-Сава, В.М. Моисеенко **327**
ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМОВ ИИ В СКРИНИНГЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В.А. Амосова, М.С. Карпова, А.В. Петровский **345**
НЕОАДЪЮВАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
П.В. Криворотько, Н.С. Амиров, А.С. Емельянов, А.Е. Золотухина, А.О. Горина, Р.В. Донских, В.Ф. Семиглазов **358**
БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Е.М. Бит-Сава, А.М. Хабичева, А.О. Дамениа, М.А. Моногарова, М.Г. Курбанова, Ц.С. Джукаева, Б.Н. Исич, В.М. Моисеенко **380**
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
А.А. Пароконная **395**
ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОДНОМОМЕНТНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
М.А. Моногарова, Е.М. Бит-Сава, Б.Н. Исич, М.Г. Курбанова, А.О. Дамениа, М.К. Борисов, А.М. Хабичева, Ц.С. Джукаева, В.М. Моисеенко **407**
ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ИНДУСТРИАЛЬНО РАЗВИТОЙ ТЕРРИТОРИИ (Республика Башкортостан)
А.Е. Аничкова, Ш.Р. Кзыргалин, Ш.Х. Ганцев **416**
ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В АНАЛИЗЕ МАММОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ: ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ
В.В. Чернобривцева, А.А. Маслова, А.А. Болотина **422**
МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ЗАБРЮШИННЫХ САРКОМАХ: ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ НА ХИРУРГИЧЕСКИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
М.С. Молчанов, В.В. Егоренков, К.А. Андрейчук, Е.В. Кулешова, В.М. Моисеенко **429**
ДОЗОЗАВИСИМОЕ ПОДАВЛЕНИЕ РОСТА ОПУХОЛЕВЫХ СФЕРОИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГИДРОКАРБОНАТА НАТРИЯ
А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, К.А. Митусова, В.М. Моисеенко **442**
ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ
А.А. Румянцев, А.Ю. Анохин, С.Л. Гуторов, М.Е. Абрамов, Т.Е. Тихомирова, С.А. Тюляндин **448**
РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПРИ РАДИКАЛЬНО-РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА
И.Е. Хатьков, В.В. Субботин, Т.Н. Кузьмина и др. **455**

Редакционная коллегия журнала:
Главный редактор –
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
Зам. главного редактора –
С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор (Москва)
Ответственный секретарь –
Н.Х. Абдулоева, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии:
А.А. Богданов, к.ф.-м.н. (Санкт-Петербург)
Н.М. Волков, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Ш.Х. Ганцев, д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Башкортостан (Уфа)
Н.В. Деньгина, к.м.н. (Ульяновск)
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
С.Я. Максимов, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ф.В. Моисеенко, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Решетов, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
В.А. Чубенко, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Журнал учрежден
ООО «Центр ТОММ»,
директор *Д.В. Пеховский*

Журнал основан в 2000 г.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-55020 от 14.08.2013 г.

Электронная версия журнала на сайте:
http://www.practical-oncology.ru

Адрес для переписки:
198215, Санкт-Петербург,
Бульвар Новаторов, д. 84/2 – 28.
ООО «Центр ТОММ»

Отпечатано в типографии
ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 5.12.2025.
Тираж 1000 экз. Объем 19,25 п.л.

Распространяется по подписке.
Подписной индекс
АО «Почта России»: ПБ246

© А.О. Дамениа и др., 2025
УДК 618.19-006.6:616-092
ББК 55.691.3-1
DOI: 10.31917/2604327

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.О. Дамениа[1], Б.Н. Исич[1], Е.М. Бит-Сава[1,2], В.М. Моисеенко[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии (Санкт-Петербург, Россия)

NEW DATA ON THE PATHOGENESIS OF BREAST CANCER

А.О. Дамениа[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул. д. 68а.
ORCID: 0000-0001-9985-509X.
SPIN-code: 2564-6234.
Б.Н. Исич[1]
Врач-онколог амбулаторно-поликлинического отделения
ORCID: 0000-0002-4436-9905.
SPIN-code: 6789-6447.
Е.М. Бит-Сава[1,2]
Доктор медицинских наук, заведующая онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.
SPIN-code: 5829-5573.
В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.
SPIN-code: 8184-2980.

A.O. Damenia[1]
Candidate of Sciences, oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast) of the department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.
ORCID: 0000-0001-9985-509X.
SPIN-code: 2564-6234.
B.N. Isich[1]
Oncologist of ambulatory care department.
ORCID: 0000-0002-4436-9905.
SPIN-code: 6789-6447.
E.M. Bit-Sava[1,2]
Doctor of Medical Sciences, Head of the oncological surgical methods of treatment (breast) department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov», Professor of the department of oncology, pediatric oncology and radiation therapy of the Russian Federation Ministry of health,
ORCID: 0000-0001-7582-618X.
SPIN-code: 5829-5573.
V.M. Moiseenko[1]
Doctor of Medicine, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.
SPIN-code: 8184-2980.

Рак молочной железы (РМЖ) характеризуется сложной этиологией и многообразием клинических проявлений. В обзоре обсуждается прогресс в изучении фундаментальных аспектов его патогенеза. Комментируются факторы развития РМЖ, а также данные, свидетельствующие о взаимодействии генетических, экологических и социальных причин, способствующих этому процессу. Анализируются работы, посвященные изучению механизмов развития опухолевого процесса, необходимые для определения потенциальных мишеней и точек приложения лекарственной противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: *патогенез рака молочной железы, наследственный рак молочной железы, терапия рака молочной железы.*

Breast cancer remains a significant global health challenge characterized by complex etiology and diverse clinical presentations. This comprehensive review explores the epidemiology and risk factors of breast cancer, highlighting vulnerable populations and contributions from environmental and genetic factors. Pathophysiological and molecular subtypes of breast cancer are summarized, emphasizing disease heterogeneity and the importance of personalized therapies. Mechanisms driving breast cancer progression are discussed, showcasing recent research elucidating intricate pathways.

Key word: *pathogenesis of breast cancer, hereditary breast cancer, breast cancer therapy.*

Введение

Рак молочной железы сохраняет пальму первенства в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний у женщин во всем мире. По данным ВОЗ, за 2024 г. было выявлено более двух миллионов новых случаев РМЖ. В Российской Федерации в 2023 г. было зарегистрировано более 630 000 новых случаев онкологических заболеваний, из которых более 80 000 пришлось на РМЖ [1, 2].

Рак молочной железы имеет сложную сочетанную этиологию, что требует глубокого понимания молекулярных основ нозологии и факторов риска. Их всестороннее изучение необходимо для поиска потенциально новых мишеней лекарственной терапии. К наиболее известным факторам риска развития РМЖ относятся: женский пол, возраст старше 55 лет, семейный онкологический анамнез, наличие наследственных генетических мутаций у кровных родственников и пробанда, метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет), табакокурение и прием алкоголя, а также раннее наступление менархе и позже – менопаузы, отсутствие родов или поздние роды, образ жизни, экономический статус. Данные о влиянии иных факторов на этиопатогенез РМЖ противоречивы: таковы, например, заместительная гормональная терапия (ЗГТ), использование оральных контрацептивов и ЭКО: влияние стресса и травмы молочной железы. В ряде работ отмечается значимость профилактических мер – прежде всего, физической активности и, как следствие, изменения метаболизма организма с последующей активацией механизмов апоптоза и иммунного ответа [3, 4].

Во многочисленных исследованиях изучают вопросы корреляции уровня экономического развития региона с заболеваемостью РМЖ. Принято считать, что самые высокие показатели зафиксированы в развитых странах. Этот феномен связывают с так называемым «западным образом жизни»: в странах с высокоразвитой экономикой здравоохранение является более доступным, внедрены программы скрининга и профилактики, а это повышает выявляемость онкологических заболеваний. С другой стороны, в этих странах растет значение таких факторов, как поздние первые роды, применение ЗГТ, ожирение и недостаток физической активности [4, 6]. С этим последним обстоятельством связана и другая проблема. В общей популяции пациентов с РМЖ менее 1% составляют мужчины. По международным данным, стандартизированный показатель заболеваемости таковых составляет 0,4 на 105 случаев новых заболеваний. При этом в последние десятилетия заболеваемость у мужчин возрастает, что также связывают с ожирением и увеличением продолжительности жизни [5].

В настоящем обзоре представлены актуальные вопросы и исследования в области патогенеза РМЖ.

Факторы патогенеза рака молочной железы

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР

Канцерогенез молочной железы представляет собой серию генетических и средовых событий, которые запускают многоступенчатый процесс трансформации нормальных клеток через стадии гиперплазии, предраковых изменений и карциномы *in situ*. Герминальные мутации и последующая вторая соматическая мутация (также известная как модель «двойного удара»), вызванные различными факторами окружающей среды или воздействием высокоэстрогенных факторов, приводят к накоплению геномных изменений. Клональное накопление клеток гистологически приводит к протоковой гиперплазии, изначально без атипии. В фазе промоции экспансия мутационных клонов формируется за счет стимуляции клеточной пролиферации аутокринных факторов роста или привлечения воспалительных и стромальных клеток для продукции этих факторов; одновременно развиваются механизмы уклонения от иммунной системы. Эти изменения, вызванные как геномной нестабильностью, так и внешними факторами, приводят к предраковым процессам. Под длительным воздействием этих канцерогенных

изменений клетки продолжают адаптироваться и осуществлять селекцию, параллельно накапливаясь. Повреждения ДНК или мутации развиваются до определенной степени, превышающей предел самовосстановления и способствуя развитию карциномы *in situ*, при которой патологические клетки локализуются в протоках, но еще не проникли в окружающие ткани. Патологический путь РМЖ от *in situ* до инвазивного рака – сложный процесс, начинающийся с аномальной пролиферации клеток в дольках молочной железы (см. рис. 1). Этот переход характеризуется приобретением инвазивных и метастатических свойств, чему способствуют генетические изменения и взаимодействие с микроокружением опухоли. В литературе описано большое количество специфических генов, влияющих на сигнальные каскады в клетках и связанных с развитием РМЖ. Чаще всего из них встречаются: мутация в гене *NF1* ингибирует пути RAS/Raf и стимулирует фосфорилирование эстрогеновых рецепторов, потеря гена *PTEN* приводит к приводит к повышению экспрессии гена *CCCL2* в части так называемого «C-C motif chemokine ligand 2» (также известного как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1), что увеличивает количество макрофагов, зависимых от рецепторов C-C хемокинов (CCR2) и стимулирует сигнальный путь PI3K/Akt, понижение экспрессии гена *p53* приводит к стимуляции секреции ИЛ-1β макрофагами и пути *Wnt/β-катенин*, мутация в гене *PI3KCA* приводит к активации фермента PI3K и сигнального пути (рис. 1).

Наследственная предрасположенность к РМЖ основана на выявленной герминальной мутации в одном аллеле гена средней или высокой пенетрантности (например, *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2* и *TP53*). Варианты усечения белков в пяти генах (*ATM*, *BRCA1/2*, *CHEK2* и *PALB2*) также связаны с риском развития РМЖ. Однако мутации генов восприимчивости с пенетрантностью выше средней или высокой составляют лишь около 5% от общего числа случаев РМЖ; кроме того, не следует забывать и о вкладе в канцерогенез генетических вариаций восприимчивости с низкой пенетрантностью. К ним в основном относятся полиморфизмы однонуклеотидов, инсерционно-делеционные полиморфизмы, вариации числа копий и т. д. Хотя влияние отдельных участков этих генетических вариантов с низкой пенетрантностью слабо выражено, суперпозиция или синергический эффект нескольких участков играет решающую роль в риске РМЖ.

Раньше всего в качестве генов, врожденные мутации которых ассоциированы с наследственным раком молочной железы, были идентифицированы *BRCA1* и *BRCA2*. У женщин с герминальными мутациями одного из аллелей гена *BRCA1* риск развития РМЖ в течение жизни составляет около 70–85% (этот риск

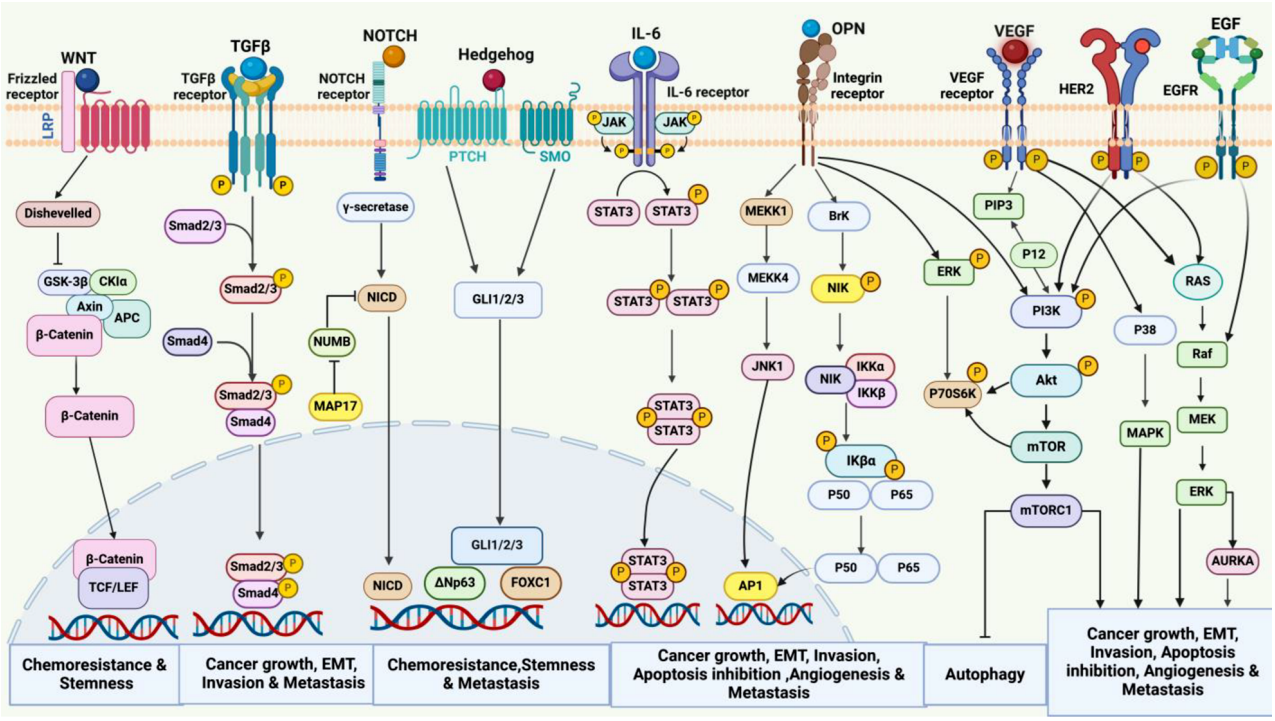


Рис. 1. *Основные сигнальные каскады, включая сигнальные пути Wnt/β-катенина, TGF-β, Notch, MAPK, Hedgehog, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR и NF-κB, и их участие в регуляции прогрессирования, выживаемости и метастазирования опухоли. Сигнальный путь Wnt/β-катенина отвечает за усиление стволовых клеток и развитие химиорезистентности. Сигнальные пути, опосредованные TGF-β, связаны с ростом, инвазией и метастазированием рака молочной железы. Сигнальные пути Notch, как и Hedgehog, индуцируют химиорезистентность и метастазирование. Сигнальные каскады JAK/STAT и NF-κB модулируют рост, инвазию, метастазирование и ангиогенез рака молочной железы. Пути PI3K/Akt/mTOR, MAPK и ERK, опосредованные VEGFR, HER2 и EGFR, играют ключевую роль в регуляции роста опухолей молочной железы, метастазирования, ангиогенеза и апоптоза. Заимствовано из: [54].*

несколько варьирует в зависимости от местоположения и/или типа мутаций). Риск возникновения опухолей яичника при таких мутациях несколько меньше – около 40–50%, хотя и это достаточно серьезный показатель. У носителей врожденных мутаций гена *BRCA1* также выше вероятность развития опухолей толстого кишечника и предстательной железы. При герминальных мутациях гена *BRCA2* риск развития опухолей молочной железы несколько ниже, чем при мутациях *BRCA1* – 45–55%. Отличительными чертами мутаций *BRCA2* являются более частое возникновение рака грудной железы у мужчин и меньший риск развития опухолей яичника. Гены *BRCA1* и *BRCA2* ведут себя как классические опухолевые супрессоры: для инициации опухолевого роста, помимо врожденной мутации в одном из аллелей, необходима и инактивация второго аллеля, которая происходит уже в соматической клетке. Как правило, мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ведут к прекращению синтеза полноразмерного белка. Особенностью мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* является и то, что они характерны для наследственных форм новообразований и значительно реже обнаруживаются в ненаследственных опухолях той же локализации. Гены *BRCA1* и *BRCA2* кодируют ядерные фосфобелки (соответственно 1863 и 3495 аминокислот), которые за счет разнообразных белок-белковых взаимодействий участвуют в регуляции репарации ДНК и размножения клеток. Так, белок гена *BRCA1* связывает белки, ответственные за гомологичную рекомбинацию и репарацию двунитевых разрывов ДНК (*Rad50*, *Rad51*, *BRCA2*), компоненты систем репарации неспаренных оснований ДНК (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *ATP-MSH2* и др.), транскрипционные факторы (базальные – *HDAC*, *p300/CBP*, *SWI/SNF*; и сиквенс-специфические – *p53*, *Myc*, *E2F*, *ZBRK1*, *ATF*, рецептор эстрогенов, рецептор андрогенов), а также ряд других белков – *pRb*, *BARD1* (этот последний опосредует убиквитинирование), *BAP1* (он ответственен за деубиквитинирование), *Nm23* (это компонент центросомы) и т. д. Транскрипционная функция *BRCA1* заключается в его способности репрессировать одни сиквенс-специфические факторы транскрипции (*Myc*, *E2F*, рецептор эстрогенов и др.), активировать другие (*p53* и др.), т.е. модулировать активность генов, регулируемых этими факторами. При генотоксических стрессах (γ-облучение и др.) транскрипционная функция *BRCA1* направлена на индукцию остановки клеточного цикла по нескольким механизмам. Так, она обеспечивает усиление активности *p53*; включение дублирующих, *p53*-независимых путей активации некоторых *p53*-респонсивных генов ($p21^{Waf1/Cip1}$, *GADD45*), вызывающих задержку соответственно в *G1* и *G2*; подавление активности *Myc*, *E2F* и т. д. Одновременно активированный *BRCA1*, взаимодействуя с белками репарационных систем, стимулирует восстановление нормальной структуры ДНК. Рекрутируя комплексы *Rad50/Mre11/NBS1*, он стимулирует процессирование концов разорванной ДНК, подготавливая их либо для гомологичной рекомбинации, либо для воссоединения «конец в конец» – двух основных путей репарации двунитевых разрывов ДНК. Взаимодействуя с комплексом *Rad51/BRCA2*, он увеличивает эффективность процесса гомологичной рекомбинации ДНК. Связываясь с белками *MSH2*, *MSH3*, *MSH6* и др., *BRCA1* участвует, очевидно, и в работе системы репарации неспаренных оснований (исправляет ошибки репликации ДНК и неправильную репарацию двунитевых разрывов ДНК). Помимо контроля повреждений ДНК и поддержания целостности генома, *BRCA1* выполняет и ряд других функций. Так, он связывает рецептор эстрогенов и репрессирует его транскрипционную функцию, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстроген-зависимых органов – в частности, при половом созревании и беременности. Кроме того, *BRCA1*, взаимодействуя с компонентами центросом, принимает участие в обеспечении правильной сегрегации хромосом во время митоза. Функции *BRCA1* столь многочисленны, что последствия его инактивации немедленно сказываются на всем организме. В клетках с дефектным *BRCA1* наблюдается сильная генетическая нестабильность, т.е. повышение частоты возникновения спонтанных или индуцированных мутагенами генетических изменений – генных мутаций, хромосомных транслокаций, анеуплоидии и т.д. Кроме того, отменяется сдерживание пролиферации эстроген-зависимых клеток, чем и объясняется возникновение именно таких опухолей, как ЗНО молочной железы и яичника.

Ген *BRCA2*, как и *BRCA1*, обладает репарационными и транскрипционными активностями. Связывая *Rad51* (гомолог бактериального белка *RecA*), *BRCA2* увеличивает его способность катализировать рекомбинации ДНК, обеспечивающие репарацию двунитевых разрывов ДНК. Транскрипционная функция *BRCA2* связана, очевидно, с его способностью рекрутировать *P/CAF* (p300/CBP Associated Factors), ацетилирующие гистоны и ремоделирующие хроматин. Однако физиологические гены-мишени *BRCA2* пока не идентифицированы. Тем не менее о важности транскрипционной активности *BRCA2* для его супрессорной функции может свидетельствовать тот факт, что мутации, обнаруживаемые в опухолях молочной железы, поражают именно транскрипционный домен. У мышей гомозиготный нокаут резко уменьшает жизнеспособность эмбрионов, а у выживших животных развиваются злокачественные тимомы. Инактивация *BRCA2* на клеточном уровне приводит к гиперчувствительности к различным генотоксическим агентам (УФ- и γ-облучению, химическим мутагенам), повышению частоты встречаемости незарепарированных двунитевых разрывов ДНК и различных перестроек хромосом. Механизмы специфического возникновения у пациентов с герминальными мутациями *BRCA2*

опухолей молочной железы, яичника и простаты пока не установлены.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Стволовые клетки молочной железы бывают дифференцированными и недифференцированными. Эти последние составляют небольшую долю в молочной железе и, самообновляясь, могут продуцировать новые стволовые клетки, а также давать начало различным дифференцированным клеткам посредством симметричных и асимметричных делений. Предполагается, что асимметричные деления приводят к появлению клеток-предшественников. В здоровом организме стволовые клетки хорошо изучены с точки зрения их долголетия и свойств самообновления, связанных с их ролью в поддержании, восстановлении и регенерации тканей. Признано, что в нормальных условиях стволовые клетки выполняют функции, связанные с реагированием на потребности клеток в течение репродуктивной жизни. Считается, что функция стволовых клеток осуществляется через тесное взаимодействие со специфическим клеточным микроокружением, которое также называют нишей стволовых клеток молочной железы. Конкретное местоположение этих клеток с их уникальными характеристиками самообновления и дифференцировки остается предметом дискуссий, равно как и их роль в развитии рака молочной железы. Стволовые клетки обычно называют медленно циклирующими и долгоживущими стволовыми клетками, или клетками-предшественниками, которые существуют как единая популяция, определенная по своей роли. До сих пор ведутся жаркие споры о способности этих клеток дифференцироваться в одну из двух линий эпителиальных клеток молочной железы.

ОБРАЗ ЖИЗНИ

Основными факторами риска развития РМЖ, относящимися к образу жизни, являются: ожирение, прием заместительной гормональной терапии и оральных контрацептивов, злоупотребление алкоголем, а также раннее наступление менархе и поздняя менопауза, поздние роды или их отсутствие.

Ожирение

Ожирение как фактор риска развития РМЖ хорошо изучено. В международной литературе существует множество исследований, свидетельствующих о том, что риск развития РМЖ увеличивается прямо пропорционально с увеличением веса [7].

Группа исследователей из Великобритании провела анализ 1 200 000 женщин в возрасте от 50 до 64 лет, среди которых около 45 000 болели РМЖ. Авторы пришли к выводу, что риск развития РМЖ у пациенток с ожирением был на 30% выше (ОР 1,29; 95% ДИ, 1,22–1,36). К аналогичным результатам пришли авторы метаанализа, обобщившего 34 исследования с общим количеством участниц более 2 500 000, среди которых было 23 000 пациенток в постменопаузальном возрасте – и при этом с РМЖ. Авторы опубликовали статистически значимые результаты: риск развития РМЖ значительно увеличивается вместе с каждыми 5 кг/м^2 ИМТ. (ОР, 1,12; 95% ДИ, 1,08–1,16; p< 0,0001) [8].

Такое воздействие ожирения обусловлено факторами влияния на микросреду молочной железы, а также регуляцией метаболических путей, к примеру, фосфоинозитид-3-киназу (PI3K)-RAC – серин/треониновую протеинкиназу (AKT), индуцируемый гипоксией фактор 1α (HIF1α), печеночную киназу B1 (LKB1) – AMP-активируемую протеинкиназу (AMPK) и *p53*.

Опухоли молочной железы окружены, а иногда и инфильтрированы жировыми клетками молочной железы – адипоцитами, жировыми стромальными и иммунными клетками. Ожирение связано с расширением жировой ткани и повышенным высвобождением адипокинов, а также с дисфункцией адипоцитов и гибелью клеток, что приводит к привлечению иммунных клеток и высвобождению воспалительных медиаторов. Эстроген-продуцирующие жировые стромальные клетки реагируют на изменения в микросреде опухоли, увеличивая экспрессию ароматазы, что приводит к увеличению продукции эстрогенов. Увеличение биомассы ткани также связано как с гипоксией, так и с ангиогенезом. Гипергликемия и гиперинсулинемия, связанные с ожирением, обеспечивают дополнительные стимулы для роста клеток рака молочной железы (рис. 2).

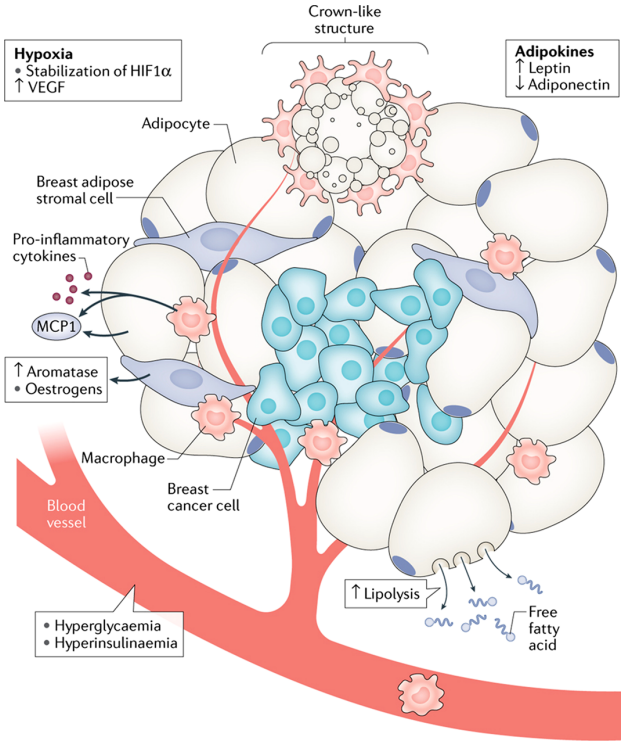


Рис. 2. *HIF1α – индуцируемый гипоксией фактор 1α; MCP1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов. Заимствовано из: [55].*

Гипоксия адипоцитов и гибель клеток приводят к высвобождению хемокинов (таких как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 – MCP1), которые вызывают привлечение иммунных клеток (включая макрофаги), секретирующих воспалительные медиаторы [9].

Основной риск развития РМЖ на фоне ожирения связан с биологией такого рода опухолей, так как большинство из них являются положительными с точки зрения рецепторов эстрогена и возникают после менопаузы. Этот факт может показаться нелогичным, поскольку уровень эстрогенов значительно падает во время менопаузального перехода из-за отсутствия развивающихся фолликулов в яичниках, являющихся основным источником эндогенных эстрогенов у женщин [4, 10]. Но исследования доказали, что при нормальном или пониженном весе во время менопаузы уровень циркулирующего эстрогена в крови является недостаточным для активации рецепторов эстрогена, а как следствие – для развития люминальных типов РМЖ [11].

Патогенез развития РМЖ при ожирении обусловлен нарушением регуляции путей метаболизма, играющих роль в поддержании энергетического гомеостаза клеток. На метаболические пути, как в клетках рака молочной железы, так и в клетках микроокружения опухоли, влияют сразу несколько факторов – инсулин, гипоксия, лептин и воспалительные медиаторы простагландин E2 (PGE2), фактор некроза опухоли и ИЛ-6. Инсулин, лептин и эстрадиол (E2) в клетках РМЖ стимулируют сигнализацию PI3K–AKT, тогда как лептин и E2 подавляют сигнализацию AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) (рис. 3).

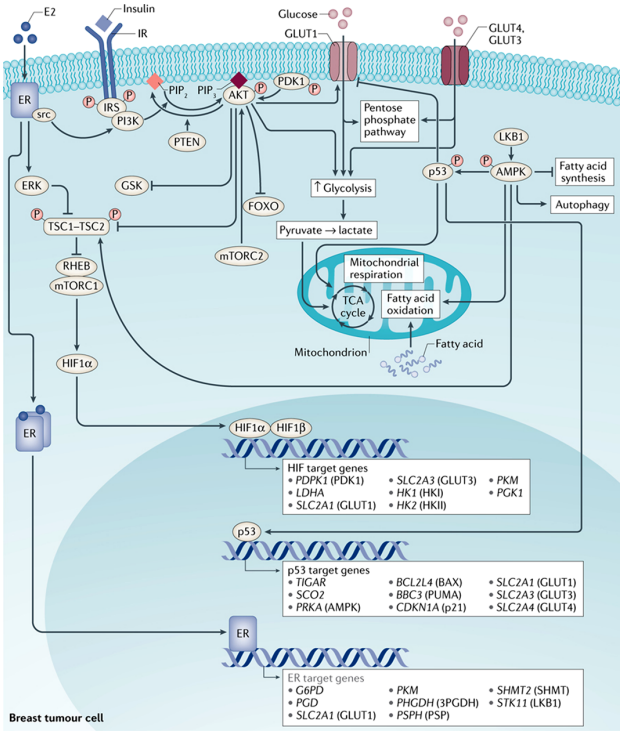


Рис. 3. *Регуляция метаболических путей в клетке РМЖ. Заимствовано из: [55].*

Гипоксия вызывает стабилизацию индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF1α), который, наряду с медиаторами, связанными с ожирением, способствует переходу к аэробному гликолизу, повышенному усвоению глюкозы, стимуляции синтеза белков и нуклеотидов, а также к пролиферации клеток.

В стромальных клетках жировой ткани лептин, PGE2, TNF и IL-6 стимулируют экспрессию переносчиков глюкозы и поглощение глюкозы. Простгландин PGE2 и пептид лептин также стимулируют HIF1α, подавляют сигнальный путь LKB1–AMPK и подавляют *p53*, а кроме того, стимулируют экспрессию ароматазы, ключевого фермента в биосинтезе эстрогенов. Конечный эффект всех этих изменений благоприятствует пролиферации клеточных линий, полученных из стромальных клеток жировой ткани, что может объяснять десмоплазию, наблюдаемую у людей с ожирением. Эти пролиферирующие клетки, полученные из стромальных клеток жировой ткани, поставляют лактат и эстрогены, которые поддерживают дальнейший рост опухолевых клеток. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ожирение вызывает метаболический сдвиг, способствующий быстрой пролиферации иммунных клеток и усилению продукции цитокинов, стимулирующих рост опухоли. При ожирении ряд факторов, включая гипоксию и повышенный уровень инсулина, эстрогенов, медиаторов воспаления, адипокинов и свободных жирных кислот, влияют на метаболические пути в раковых клетках, увеличивая поглощение глюкозы и энергетический обмен. Эти изменения и способствуют росту раковых клеток.

Факторы роста, включая инсулин, стимулируют сигнальные каскады, активируя рецепторные тирозинкиназы, многие из которых конвергируют с активацией *PI3K* и *AKT*. В свою очередь, активация сигнального пути PI3K–AKT приводит к стимуляции поглощения глюкозы, аэробного гликолиза, синтеза белка, биосинтеза нуклеотидов и ответа на окислительный стресс (рис. 4).

Ожирение также усиливает гипоксию в тканях молочной железы, что связано с перестройкой метаболизма раковых клеток, способствующей прогрессированию более агрессивного поведения. В сингенной модели РМЖ на мышах животные, получавшие пищу с высоким содержанием жиров, имели меньше кровеносных сосудов и более высокую степень гипоксии, чем у животных, получавших стандартную пищу [12].

Ожирение может иметь и гормональную природу. Гипоксия и эстрадиол стимулируют экспрессию и активность белков, связанных с гликолизом, включая GLUT1 и несколько ферментов, участвующих в превращении глюкозы в лактат. Эстрогены оказывают важные метаболические эффекты на раковые клетки. Хотя эти эффекты наблюдаются не только при ожи-

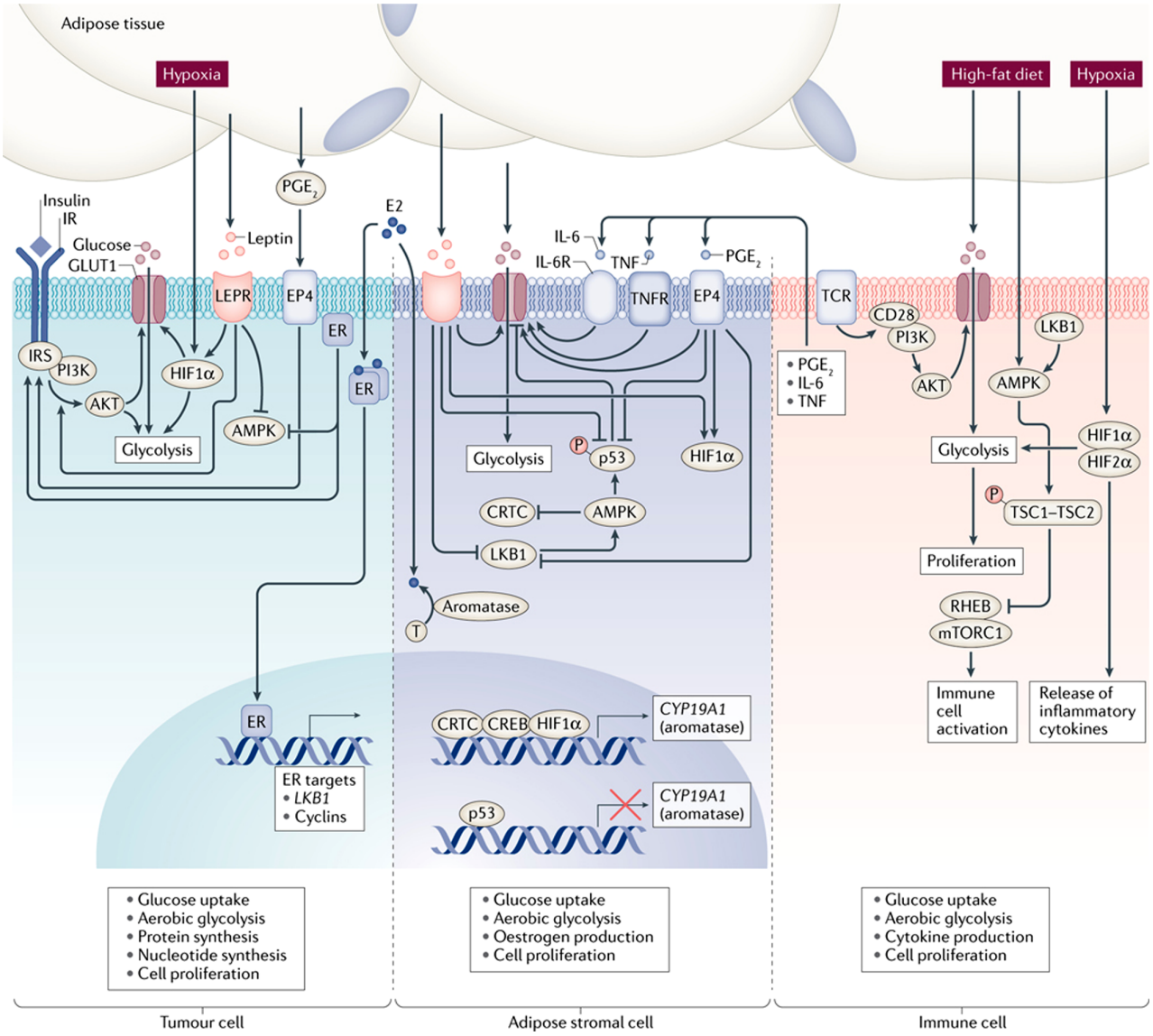


Рис. 4. *Нарушение регуляции нескольких метаболических путей способствует развитию рака молочной железы. Заимствовано из: [55].*

рении, повышенный уровень эстрогенов у женщин с ожирением с высокой вероятностью способствует изменению метаболизма опухолевых клеток и ускорению роста опухоли [13].

Гормональные факторы

О влиянии половых гормонов – в частности, эстрогена, – уже было сказано выше. Однако подчеркнем, что эстроген и прогестерон – основные гормоны в жизни женщины. До наступления менопаузы женщины подвергаются регулярному воздействию эндогенных эстрогенов и прогестерона, уровень которых меняется в течение повторяющихся менструальных циклов, а также, возможно, более длительному воздействию этих гормонов во время беременности. Женщины репродуктивного возраста могут дополнительно подвергаться воздействию этих гормонов через оральные контрацептивы, содержащие прогестин с эстрогеном или без него, а также другие формы гормональной контрацепции. В преддверии менопаузы или после нее заместительная гормональная терапия – отдельно эстрогеном или в сочетании с прогестином, – может быть предложена для смягчения симптомов менопаузы, возникающих из-за резкого снижения выработки эндогенного эстрогена, а также для снижения риска переломов костей. Несмотря на предполагаемые медицинские эффекты и дополнительную пользу для здоровья, эти гормональные препараты, особенно с эстрогенами, по-прежнему вызывают опасения из-за риска возникновения РМЖ [14].

В настоящее время общепризнано, что фармакологические и физиологические концентрации эстрадиола усиливают митогенную активность эпителиальных клеток, в то время как влияние прогестерона продолжает оставаться предметом дискуссий. Данные, свидетельствующие о том, что прогестерон

может усиливать, ослаблять митотическую активность и пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы, или вообще не оказывать на них никакого влияния, противоречивы. Напротив, был достигнут относительный консенсус в отношении того, что длительное воздействие фармакологических уровней прогестагена в сочетании с эстрогеном, либо посредством использования контрацептивов (в таком случае наблюдается временное, хотя и небольшое повышение риска при текущем использовании), либо менопаузальной гормональной терапии (в первую очередь, с использованием составов эстроген+прогестин, но не эстроген+прогестерон или дидрогестерон), увеличивает риск РМЖ. При этом все же наибольшее влияние прогестерона и прогестина на РМЖ связано с экзогенными гормонами, в частности с оральными контрацептивами и ЗГТ.

Исследования, оценивающие роль оральных контрацептивов в патогенезе РМЖ, свидетельствуют о том, что использование данного метода контрацепции не ассоциировано с увеличенным риском РМЖ. В 2022 г. в Швеции были опубликованы результаты многолетнего исследования, включавшего в себя более 1 500 000 женщин в возрасте от 15 до 34 лет. Авторы отмечали, что при использовании комбинированных препаратов не было обнаружено увеличения риска развития РМЖ (ОР=1,03, 95% ДИ 0,91–1,16), однако при использовании препаратов содержащих исключительно прогестин отмечается незначительное увеличение риска развития РМЖ (ОР 1,32, 95% ДИ 1,20–1,45) [15]. На сегодняшний день опубликованных исследований, посвященных оральным контрацептивам только с прогестероном и риску РМЖ, относительно немного. Самое последнее и самое крупное из них включало проспективное популяционное когортное исследование в Дании с информацией о контрацептивах у 1 800 000 женщин в пременопаузе. Из них у 11 517 РМЖ развился в среднем в течение 11 лет наблюдения. Текущее или недавнее использование оральных контрацептивов на основе левоноргестрела также было связано с повышенным риском РМЖ по сравнению с теми, кто никогда не использовал гормональную контрацепцию (ОР 1,93; 95% ДИ 1,18–3,16) [16–17].

Взаимосвязь между риском РМЖ и применением менопаузальной гормональной терапии изучалась во многих эпидемиологических исследованиях. Обзор, проведенный в 1997 г. совместной группой по гормональным факторам при РМЖ, объединил и повторно проанализировал данные 51 эпидемиологического исследования, которые составили около 90% всех данных по этой теме в мире. Основной анализ связи между риском РМЖ и применением гормональной терапии включал 53 865 женщин в постменопаузе (17 949 случаев и 35 916 контрольных) с известным возрастом наступления менопаузы и применением ЗГТ. У женщин, принимавших менопаузальные гормоны в течение пяти лет и более, относительный риск составил 1,35 (95% ДИ: 1,21–1,49). Риск снижался после прекращения приема менопаузальных гормональных препаратов и в значительной степени, если не полностью, исчезал примерно через 5 лет. Исключительно важно подчеркнуть, что неконтролируемый прием менопаузальной терапии увеличивает риск развития РМЖ, что является большой проблемой в нынешнее время в условиях практически беспрепятственного доступа к данной группе препаратов [18].

Алкоголизм

Увеличение риска развития РМЖ у пациенток, употребляющих алкоголь, всячески подчеркивается специалистами. В международной литературе есть множество исследований, которые охватили сотни тысяч женщин. Все они свидетельствуют о негативном влиянии алкоголя с точки зрения развития РМЖ. Данные подтверждают, что даже употребление 10-50 грамм алкоголя в день увеличивает риск развития РМЖ [19].

В исследовании, инициированном в Польше, была выявлена статистически значимая связь между употреблением алкоголя в течение 15 лет, и удвоением риска развития РМЖ (ОР 1,98; 95% ДИ, 1,06–3,69) [20].

Группа авторов из США в 2022 г. опубликовала результаты исследования «случай – контроль», включавшем 243 случая и 423 контрольных субъекта. Было отмечено, что у женщин с диагнозом «протоковая карцинома *in situ*» (DCIS), употреблявших хотя бы один алкогольный напиток в день, был более высокий риск развития инвазивного РМЖ по отношению к тем, которые не употребляли алкоголь (ОР=1,79; 95% ДИ 1,01–3,17) [21]. Единое понимание патофизиологического влияния этанола на канцерогенез сегодня еще не сформировалось, однако есть несколько наиболее вероятных версий, связанных, в том числе, с метаболизмом алкоголя в организме. Метаболизм этанола обеспечивается двумя этапами: во время первой стадии алкоголь расщепляется до ацетальдегида, во второй – до уксусной кислоты. Первый этап обеспечивается тремя ферментами: алкоголь-дегидрогеназой (АДГ), цитохромом P4502E1 (CYP2E1) и каталазой. Второй этап обеспечивается альдегиддегидрогеназой (АЛДГ) (рис. 5).

Наибольшая вариативность, связанная с метаболизмом алкоголя, ассоциирована с различными категориями АДГ-фермента, катализирующими примерно 80% этанола до ацетальдегида в печени. Самую большую роль играет первая категория АДГ, являющаяся продуктом трех генов: *ADH1A*, *ADH1B*, *ADH1C*. Именно полиморфизм этого последнего может быть ассоциирован с канцерогенезом у пациентов европеоидной расы. Зарегистрировано 2 аллеля гена *ADH1C*: изолейцин^{350}валин и аргинин^{272}глутамин, которые определяют *ADH1C1-1* и *ADH1C2-2*. Люди, в соответствии с аллелями, подразделяются на быстрых и медленных «метаболизаторов» этанола. В международной лите-

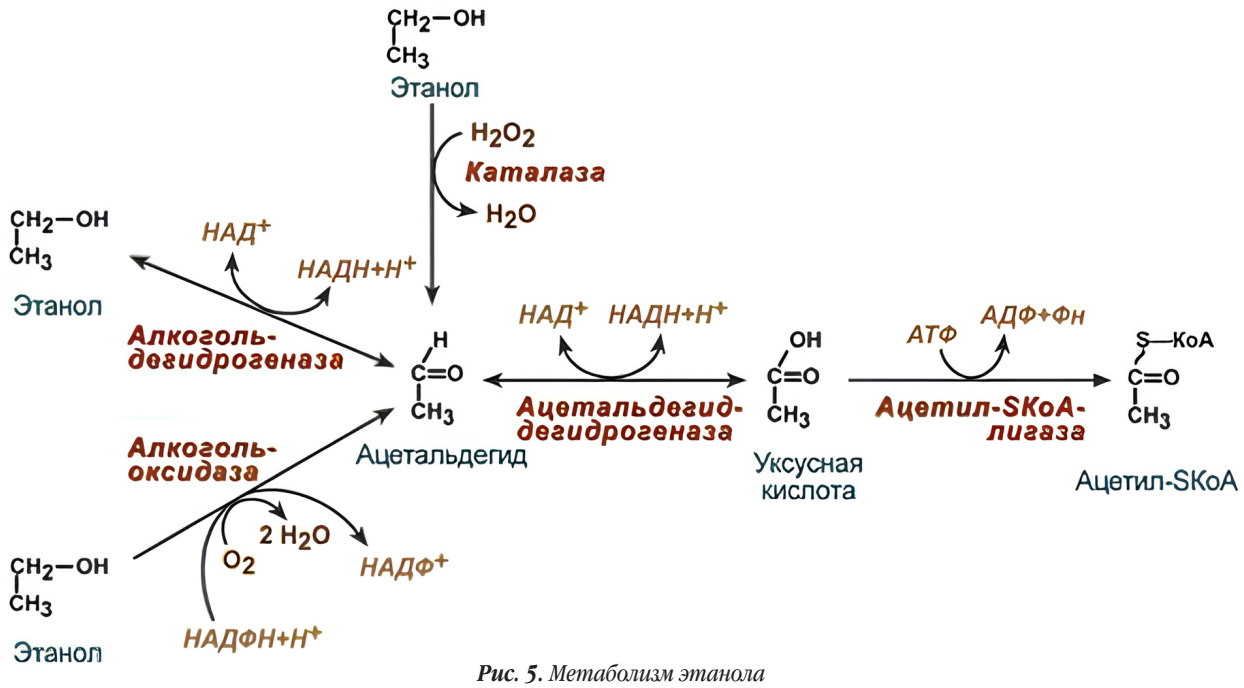


Рис. 5. *Метаболизм этанола*

ратуре описывают решающее значение гена *ADH1C* в развитии РМЖ как раз из-за наличия высокоактивного аллеля *ADH1C1-1* и менее активного *ADH1C2-2*. Было проведено специальное исследование с участием 315 пациенток с РМЖ и 356 человек в группе контроля: авторы доказали, что носители аллеля *ADH1C1-1* в пременопаузальном возрасте сталкиваются с бóльшим риском развития РМЖ (ОР 3,6; 95% ДИ 1,5–8,8). Но это касается исключительно пациентов, гомозиготных по аллелю *ADH1C1-1*, тогда как гетерозиготные пациенты, а также гомозиготные по аллелю *ADH1C2-2* не имеют увеличенного риска развития РМЖ. Исследователи связывают это со скоростью метаболизма этанола, поскольку у таких пациентов увеличивается накопление ацетальдегида в клетках печени, что неизбежно ведет за собой изменение гепатоцитов, извращение их функции, а это влияет на метаболизм эстрогенов, в частности, на второй этап – процесс метилирования, в результате которого инактивируются эстрогены. Результатом накопления ацетальдегида в печени может являться дефект инактивации эстрогенов, что приводит к «переключению» эффекта от эстрогенов с гормонального на генотоксический, и тогда производные эстрогенов приобретают способность менять ДНК [22, 23].

ОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Гетерогенность опухоли молочной железы является одним из признаков ее злокачественности. Бывает межопухолевая гетерогенность, наблюдаемая при РМЖ у разных больных, и внутриопухолевая гетерогенность, вызванная наличием гетерогенных популяций клеток в пределах одной опухоли. Внутриопухолевая гетерогенность рака молочной железы является основным препятствием в разработке эффективных методов лечения и персонализированной медицины. Впервые она была описана в конце XIX в. Рудольфом Карлом Вирховым – одним из основоположников современной патологии. Довольно долго фенотипическая гетерогенность использовалась для классификации рака молочной железы лишь на основе гистологических типов. Клинические последствия опухолевой гетерогенности на ранних этапах процесса были хорошо известны, и рак молочной железы был одним из первых типов солидных опухолей, в котором клинические и лечебные последствия гетерогенности для клеточных фенотипов были установлены путем анализа экспрессии рецепторов эстрогена. Благодаря быстрому прогрессу в методах молекулярной биологии и геномики внутриопухолевая гетерогенность на функциональном, генетическом и клеточном уровнях была оценена по достоинству. Теоретическая идентификация внутренних молекулярных подтипов на основе глобальных исследований профилей экспрессии генов при раке молочной железы была достаточно быстро транслирована в практическую медицину.

Внутриопухолевая гетерогенность рака молочной железы, вероятно, вызвана фенотипической пластичностью, клональной эволюцией раковых стволовых клеток и эпителиально-мезенхимальным переходом, обусловленным эпигенетическими, генетическими и микроэкологическими изменениями. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность обычно оценивается как изменчивость в различных областях опухоли (в этом случае имеет место пространственная гетерогенность), или как прогрессирование опухоли с течением времени (это временна́я гетерогенность). Морфологически различные области в пределах отдельных опухолей могут указывать на клональную

эволюцию со специфическими генетическими аберрациями, в то время как временна́я гетерогенность может включать эволюцию инвазивной опухоли с течением времени или в ответ на терапию, развитие метастатического заболевания и прогрессирование от DCIS до инвазивной карциномы. На гетерогенность опухоли также может существенно влиять ее микросреда, поскольку она включает не только раковые клетки, но и иммунные, воспалительные, сосудистые и лимфатические клетки, фибробласты и фиброзную ткань. Все они влияют на то, как опухоль ответит на терапию.

Таким образом, комплексная оценка микросреды опухоли у каждого пациента может быть полезна для персонализированной медицины. Было показано, что путем изменения собственной иммуногенности, а также путем реализации иммуносупрессивных реакций в микросреде опухоли, раковые клетки могут избегать разрушения иммунной системой хозяина и продолжать размножаться. Иначе говоря, привлечение этих клеток в микросреду опухоли в сочетании с приобретением раковыми клетками свойств самовоспроизводства может играть важную роль в устойчивом развитии опухоли. Поскольку PD-1/PD-L1 является путем иммунной контрольной точки и играет важную роль в иммуносупрессии в микросреде опухоли, было высказано предположение, что ингибирование антител в этом пути может усилить естественную иммунную систему и дать ей возможность бороться с опухолевыми клетками.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

В последние годы большинство исследований, связанных с патогенезом РМЖ, направлено на изучение механизмов прогрессирования, а также точек приложения терапии. Установлено, что есть множество факторов, способствующих прогрессированию. Среди них: стволовость опухоли, клеточное старение, новые типы запрограммированной клеточной смерти, внутриопухолевая микробиота, циркадный ритм, метаболическое и иммунное перепрограммирование.

Клеточная смерть имеет решающее значение для развития и поддержания гомеостаза в организмах и может быть разделена на случайную и регулируемую клеточную смерть в зависимости от ее природы. Регулируемая клеточная смерть, также называемая программируемой (ПКС), охватывает различные формы: апоптоз, некроптоз, пироптоз, ферроптоз, энтотическую клеточную смерть, нетотическую клеточную смерть, партанатос, лизосомо-зависимую клеточную смерть, аутофагически-зависимую клеточную смерть, алкалиптоз и оксеиптоз; все они осуществляются посредством различных механизмов и в той или иной степени связаны с опухолеобразованием и прогрессированием опухолей [24].

Ферроптоз (дословно – «смерть от железа»), – тип программируемой окислительной некротической гибели клетки, вызванный перекисным окислением липидов, т.е. их реакцией со свободным железом внутри клетки. Это естественный противоопухолевый механизм, однако опухолевые клетки обладают явным преимуществом перед иными: они «умеют» избегать ферроптоза. Если он все же возникает, то не только влияет на опухолевые клетки, но и регулирует противоопухолевый иммунный ответ. Среди четырех подтипов ТНРМЖ – базальноподобного, иммуномодуляторного, мезенхимального и молочноапокринного, он же подтип люминальных андрогенных рецепторов, – именно этот последний проявляет наибольшую активность ферроптоза. Использование ингибиторов глутатионпероксидазы 4 (GPX4, одного из основных регуляторных факторов ферроптоза) может эффективно подавлять пролиферацию опухоли и усиливать противоопухолевый иммунитет, в то время как сочетание ингибиторов GPX4 с иммунотерапией может дополнительно замедлить прогрессирование опухоли. Кроме того, при раке молочной железы опухоли с высокой степенью визуализационной гетерогенности связаны с неблагоприятным прогнозом. Однако для этих опухолей характерна повышенная активация ключевых путей, способствующих и подавляющих ферроптоз, что позволяет предположить, что они могут быть эффективной клинической мишенью для таргетного воздействия препаратами, стимулирующими ферроптоз [25, 26].

В последние годы концепцию ПКС расширили купроптоз (т.е. меднозависимый вид гибели клеток) и дисульфидоптоз (разрушение белков цитоскелета и F-актина из-за накопления дисульфидов внутри клетки). Медь является незаменимым микроэлементом в организме человека, а Cu-зависимый рост и пролиферация клеток связаны с различными биологическими особенностями опухолей. Однако избыточное внутриклеточное накопление меди может вызывать митохондриальный протеотоксический стресс и, в конечном итоге, приводить к клеточному апоптозу, т. е. собственно купроптозу – процессу, в первую очередь регулируемому белком ферредоксином. Инициирование купроптоза имеет важное значение для терапии опухолей [27–29]. В доклинических моделях РМЖ некоторые новые нанопрепараты, воздействующие на купроптоз, продемонстрировали эффективность в подавлении роста опухоли, что имеет определенный потенциал для будущего клинического применения. Возникновение же дисульфидптоза в первую очередь обусловлено повышенным уровнем экспрессии гена *SLC7A11* в клетках, что приводит к избыточному захвату цистина. Метаболизм цистина требует потребления кофермента окислительно-восстановительных реакций НАДФ. Однако недостаточная продукция НАДФ в клетках с ограниченным потреблением глюкозы значительно увеличивает дисульфидные связи актинового цитоскелета, вызывая разрушение актиновой сети и гиперплазию внутриклеточных дисульфидов. В результате возникает дисульфидный стресс, в конеч-

ном итоге приводящий к гибели клетки. Специальных исследований дисульфидптоза в опухолях было немного, но даже их пока еще скромные результаты достаточно убедительны. В будущем воздействие на дисульфидптоз (например, с помощью ингибиторов переносчиков глюкозы) может стать новым терапевтическим подходом для опухолей с повышенной экспрессией *SLC7A11*. Как ферроптоз, так и дисульфидптоз зависят от внутриклеточного окислительно-восстановительного гомеостаза [29, 30]. Препараты, нарушающие этот гомеостаз, могут способствовать одновременному протеканию обоих процессов, тем самым подавляя прогрессирование опухоли. Все это требует дальнейшего изучения.

МИКРОБИОТА

Хотя большинство нормальных тканей человеческого организма обычно воспринимаются как стерильные, в опухолевых тканях и особенно в опухолевых и иммунных клетках с помощью различных технических методов можно обнаружить бактерии и грибы. Эти микроорганизмы не просто наблюдают за микроокружением опухоли – напротив, они могут способствовать развитию опухолей и их прогрессированию [31–34]. В клетках рака молочной железы тоже были обнаружены бактерии. Было отмечено, что бактерии рода Clostridiales обогащены иммуномодулирующим подтипом среди пациентов с ТНРМЖ, с высоким уровнем его связанного метаболита триметиламина N-оксида. Он вызывает пироптоз опухолевых клеток, активируя стресс-киназу эндоплазматического ретикулума PERK, и тем самым усиливая противоопухолевый иммунный эффект CD8+ Т-лимфоцитов [31, 35].

Когда опухолевые клетки метастазируют в отдаленные органы через кровеносную систему, они подвергаются сильному стрессу внутри кровеносных сосудов – на них действуют гемодинамические сдвиговые силы и атаки иммунной системы. Примечательно, что циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) могут переносить бактерии, которые способствуют реорганизации цитоскелета и повышают устойчивость опухолевых клеток к сдвиговым напряжениям жидкости в кровотоке. Это в конечном итоге способствует выживанию клеток-хозяев и отдаленному метастазированию [36].

Происхождение микробов, вызывающих рак молочной железы, остается нерешенным вопросом. Бактерия Fusobacterium nucleatum, тесно связанная с колоректальным раком, может транслоцироваться в ткани рака молочной железы, характеризующиеся высокой экспрессией *Gal-GalNAc*, посредством гематогенного распространения, главным образом за счет взаимодействия белка Fap2, экспрессируемого Fusobacterium nucleatum, с *Gal-GalNAc* на поверхности клеток рака молочной железы. Инокуляция Fusobacterium nucleatum препятствует инфильтрации Т-клеток в опухоль, тем самым способствуя ее прогрессированию и метастазированию [34, 37].

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ

Жизненная активность подчиняется 24-часовому циклу, известному как циркадный ритм или биологические часы, который регулируется сложными сигнальными путями внутри организма и зависит от внешних факторов, таких как свет и температура. Циркадный ритм оказывает влияние на иммунную функцию организма, играя ключевую роль в поддержании нормальных физиологических функций. Нарушение этого ритма тесно связано с целым рядом заболеваний – нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, почечных и других. Среди последствий нарушения циркадных ритмов есть и злокачественные опухоли [38–41].

Нарушения нормального циркадного ритма могут увеличить риск рака молочной железы. В частности, они не только усиливают злокачественный потенциал клеток рака молочной железы (включая их способность к самообновлению, репликации, метастазированию и инвазии), но и влияют на сигнализацию хемокинов/хемокиновых рецепторов (ось CXCL12-CXCR4 может быть основным сигнальным путем), что способствует формированию иммуносупрессивной микросреды, в конечном итоге приводящей к прогрессированию опухоли. Эффекты долгосрочного нарушения циркадного ритма может корректировать ингибитор хемокинового рецептора CXCR2, препятствуя распространению клеток рака молочной железы и их метастазированию. Есть и еще одно немаловажное обстоятельство, связанное с циркулирующими опухолевыми клетками, играющими ключевую роль в распространении опухоли по кровотоку. Продукция высокометастатических ЦОК при раке молочной железы значительно выше во время сна по сравнению с менее метастатическими ЦОК, продуцируемыми в дневное время, что указывает на важность учета временны́х узлов при сборе клинических образцов и лечении опухолей. С точки зрения механизма, ЦОК демонстрируют высокую экспрессию различных рецепторов гормонов циркадных ритмов, а циркадные гормоны, такие как мелатонин, могут влиять на их продукцию. Анализ ЦОК, полученных с помощью секвенирования scRNA от пациентов и мышиных моделей в фазе покоя, выявляет значительную активацию митотических генов, что может способствовать повышению метастатического потенциала таких ЦОК [42].

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ

Одним из отличительных признаков опухолей является измененный энергетический обмен веществ, наиболее известным примером которого является эффект Варбурга. На протяжении всего развития от предраковых поражений до локализованных опухолей и от опухолей *in situ* до метастатических опухолей

метаболические предпочтения опухолевых клеток непрерывно меняются в ответ на клеточные состояния и условия окружающей среды, которые регулируются эндогенными сигналами от опухолевых клеток и сигналами из микроокружения опухоли [43].

Изменения метаболических предпочтений опухолевых клеток связаны с прогрессированием опухоли. Казалось бы, *MYC* – всесторонне изученный онкоген, однако метаболические характеристики опухолей с высокой экспрессией *MYC* по-прежнему нуждаются в дополнительных исследованиях. При раке молочной железы *MYC* регулирует повышенную экспрессию переносчика витамина *SLC5A6* в опухолевых клетках, способствуя внутриклеточному транспорту витамина B5 и его превращению в кофермент A. Это усиливает метаболические пути – например, цикл трикарбоновых кислот и биосинтез жирных кислот, что в конечном итоге поддерживает рост опухоли [44].

ИММУННОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ

Иммунная система, функционирующая правильно, имеет решающее значение для уничтожения и устранения опухолевых клеток. К сожалению, они часто «ремоделируют» иммунное микроокружение опухоли с помощью различных механизмов для достижения иммунной уклончивости – таковы, к примеру, снижение презентации опухолевого антигена, стимулирование инфильтрации иммуносупрессивных клеток и снижение инфильтрации или функции иммунных клеток, ингибирующих опухоль [45].

Механизмы, посредством которых опухолевые клетки ограничивают инфильтрацию иммунных клеток в опухоль, до конца неясны. При раке молочной железы с дефицитом *PTEN* экспрессия *PI3Kβ* в опухолевых клетках значительно затрудняет инфильтрацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов через сигнальный путь BMX/STAT3, что приводит к образованию «иммунной пустыни» внутри опухоли и способствует ее ускользанию от иммунной защиты. Внеклеточный домен рецептора 1 дискоидинового домена высвобождается опухолевыми клетками во время прогрессирования опухоли, вызывая изменения в расположении коллагеновых волокон во внеклеточном матриксе. Это изменение создает барьер для инфильтрации иммунных клеток, защищая онкоциты от гибели, опосредованной иммунными Т-киллерами [46].

При раке молочной железы HER2+, резистентном к ингибиторам иммунных контрольных точек, опухолевые клетки повышают экспрессию N-ацетилтрансферазы 8, что приводит к образованию высоких уровней N-ацетиласпартата (NAA). После поглощения NK-клетками и CD8+ Т-клетками, NAA может ингибировать образование иммунологических синапсов в этих клетках, что приводит к ускользанию от иммунной системы. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, обладают иммуносупрессивными функциями, и поэтому снижение их инфильтрации может подавлять рост опухоли и повышать выживаемость. Используя технологию широкомасштабного скрининга CRISPR *in vivo*, исследователи идентифицировали E3-лигазу Cop1 в клетках рака молочной железы как важный регулятор секреции хемокинов макрофагами. Экспрессия Cop1 стимулирует секрецию опухолевыми клетками хемокинов, ассоциированных с макрофагами, что усиливает инфильтрацию опухоли макрофагами, особенно макрофагами M2. Ингибирование Cop1 может усилить противоопухолевый иммунитет и улучшить ответ на терапию анти-*PD-1* [47, 48].

Функции B-клеток разнообразны и играют решающую и сложную роль в прогрессировании опухоли. У пациентов с ТНРМЖ, получавших неоадъювантную химиотерапию, исследователи использовали секвенирование scRNA, чтобы определить, может ли химиотерапия индуцировать накопление определенных B-клеток. В частности, сигналы комплемента, вызванные иммуногенной клеточной гибелью опухолевых клеток, в свою очередь вызванной химиотерапией, способствуют переходу других B-клеток в ICOSL+B-клетки. Эти B-клетки способствуют противоопухолевому иммунитету, зависящему от Т-клеток, тем самым повышая эффективность химиотерапии [49].

Кроме того, патологические антитела, секретируемые B-клетками, связываются с рецептором *HSPA4* на поверхности мембран опухолевых клеток, тем самым инициируя нисходящие сигнальные пути, которые активируют путь NF-κB в опухолевых клетках. Эта активация приводит к экспрессии целевых генов *HIF1α* и *COX2*. Первый из них стимулирует экспрессию хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевых клетках, а второй стимулирует секрецию хемокина SDF1α стромальными клетками лимфатических узлов. Таким образом, этот процесс способствует формированию преметастатического микроокружения и направляет опухолевые клетки в сторону дренирующих лимфатических узлов [50].

РЕАКТИВАЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Покой и реактивация давно существующих диссеминированных опухолевых клеток в отдаленных органах после первичной резекции опухоли способствуют рецидиву опухоли и представляют собой значительную проблему в противоопухолевой терапии. Рак молочной железы продолжает рецидивировать через 5–20 лет после лечения, особенно в случаях РМЖ с положительным статусом ER. Это означает, что диссеминированные опухолевые клетки дистального участка остаются в состоянии покоя в течение многих лет до клинического обнаружения опухоли [51].

Предыдущие исследования выявили специфические механизмы, лежащие в основе покоя и реактивации клеток рака молочной железы, а недавние открытия еще больше углубили наше понимание этих явлений. Коллаген III типа, секретируемый клетками

рака молочной железы, может действовать как ключевой «переключатель» во внеклеточном матриксе [52].

Исследователи обнаружили, что NK-клетки поддерживают состояние покоя опухолевых клеток в печени. Избыточное накопление активированных звездчатых клеток печени подавляет пролиферацию NK-клеток, что приводит к активации опухолевых клеток и последующему макроскопическому метастазированию в печень. Более того, в модели метастазирования рака молочной железы в печень взаимодействие NK-клеток с активированными звездчатыми клетками печени (aHSC) также служит одним из «переключателей» покоя опухоли. С одной стороны, IFN-γ, секретируемый NK-клетками, поддерживает состояние покоя опухоли. С другой стороны, хемокин CXCL12, секретируемый aHSC, может индуцировать состояние покоя NK-клеток через свой гомологичный рецептор CXCR4, тем самым запуская активацию опухолевых клеток. В модели метастазирования рака молочной железы в легкие уровень тромбоцитарного фактора роста C (PDGF-C) в микроокружении повышается при старении или фиброзе легкой ткани. PDGF-C активирует фибробласты, реактивируя спящие клетки рака молочной железы в легких и тем самым ускоряя образование метастазов [53].

В отличие от классического представления о каскадной модели метастазирования, это открывает новый механизм метастатического покоя.

Заключение

Достижения современных медицинских технологий, важное место среди которых занимают усовершенствованная визуализация и молекулярная диагностика, способствуют более раннему выявлению рака, значительно повышая точность результатов и сокращая количество ошибочных диагнозов, а также пропущенных случаев. В перспективе необходимо провести дополнительные исследования в нескольких важнейших областях. К ним относятся: понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе метастазирования и рецидивирования, использование достижений геномики, протеомики и метаболомики для разработки более персонализированных и эффективных методов лечения, а также сокращение разрыва между результатами фундаментальных исследований и их клиническим применением.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать следующие выводы. Рак молочной железы, являясь одним из наиболее распространенных и гетерогенных злокачественных новообразований у женщин, остается предметом обширных фундаментальных и клинических исследований, направленных на понимание его сложной природы. Пристальное внимание к механизмам его этиопатогегенеза необходимо для достижения успеха в профилактике и лечении рака молочной железы.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 262 с.

2. *Loibl S., Poortmans P., Morrow M., Denkert C., Curigliano G.* Breast cancer // Lancet. – 2021 May 8. – Vol. 397, № 10286. – P. 1750–1769.

3. *Lima S.M., Kehm R.D., Terry M.B.* Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns // EClinical Medicine. – 2021. – Vol. 38. – P. 100985.

4. *Heer E., Harper A., Escandor N., Sung H., McCormack V., Fidler-Benaoudia M.M.* Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study // Lancet Glob Health. – 2020 Aug. – Vol. 8, № 8. – P. e1027–e1037.

5. *Lima S.M., Kehm R.D., Terry M.B.* Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns // EClinicalMedicine. – 2021 Jul 7. – Vol. 38. – P. 100985.

6. *Torre L.A., Islami F., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A.* Global Cancer in Women: Burden and Trends // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2017 Apr. – Vol. 26, № 4. – P. 444–457.

7. *Stanczyk F.Z., Jurow J., Hsing A.W.* Limitations of direct immunoassays for measuring circulating estradiol levels in postmenopausal women and men in epidemiologic studies // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2010 Apr. – Vol. 19, № 4. – P. 903-6.

8. *Bousquenaud M., Fico F., Solinas G., Rüegg C., Santamaria-Martínez A.* Obesity promotes the expansion of metastasis-initiating cells in breast cancer // Breast Cancer Res. – 2018 Sep 4. – Vol. 20, № 1. – P. 104.

9. *Lai Q., Wang T., Guo Q., Zhang Y., Wang Y., Yuan L., Ling R., He Y., Wang W.* Positive correlation between the expression of hEag1 and HIF-1α in breast cancers: an observational study // BMJ Open. – 2014 May 16. – Vol. 4, № 5. – P. e005049.

10. *Trémollieres F.A., André G., Letombe B., Barthélemy L., Pichard A., Gelas B., Lopès P.* Persistent gap in menopause care 20 years after the WHI: a population-based study of menopause-related symptoms and their management // Maturitas. – 2022 Dec. – Vol. 166. – P. 58–64.

11. *Niemeyer Hultstrand J., Gemzell-Danielsson K., Kallner H.K., Lindman H., Wikman P., Sundström-Poromaa I.* Hormonal contraception and risk of breast cancer and breast cancer in situ among Swedish women 15-34 years of age: A nationwide register-based study // Lancet Reg Health Eur. – 2022 Jul 29. – Vol. 21. – P. 100470.

12. *Odén L., Akbari M., Zaman T., Singer C.F., Sun P., Narod S.A., Salmena L., Kotsopoulos J.* Plasma osteoprotegerin and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Oncotarget. – 2016 Dec 27. – Vol. 7, № 52. – P. 86687–86694.

13. *Mørch L.S., Skovlund C.W., Hannaford P.C., Iversen L., Fielding S., Lidegaard Ø.* Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer // N Engl J Med. – 2017 Dec 7. – Vol. 377, № 23. – P. 2228–2239.

14. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer // Lancet. – 1997 Oct 11. – Vol. 350, № 9084. – P. 1047-59.

15. *White A.J., Nichols H.B., Bradshaw P.T., Sandler D.P.* Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study // Cancer. – 2015 Oct 15. – Vol. 121, № 20. – P. 3700-8.

16. *Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies // Lancet. – 2008 Feb 16. – Vol. 371, № 9612. – P. 569-78.

17. *Engin A.* The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 960. – P. 221–245.

18. *Engin A.* The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 960. – P. 221-245.

19. *Burger H.G., Hale G.E., Robertson D.M., Dennerstein L.* A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project // Hum Reprod Update. – 2007 Nov-Dec. – Vol. 13, № 6. – P. 559-65.

20. *Freudenheim J.L.* Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women // Alcohol Res. – 2020 Jun 18. – Vol. 40, № 2. – P. 11.

21. *Dydjow-Bendek D.A., Zagożdżon P.* Early Alcohol Use Initiation, Obesity, Not Breastfeeding, and Residence in a Rural Area as Risk Factors for Breast Cancer: A Case-Control Study // Cancers (Basel). – 2021 Aug 4. – Vol. 13, № 16. – P. 3925.

22. *Jordahl K.M., Malone K.E., Baglia M.L., Flanagan M.R., Tang M.C., Porter P.L., Li C.I.* Alcohol consumption, smoking, and invasive breast cancer risk after ductal carcinoma in situ // Breast Cancer Res Treat. – 2022 Jun. – Vol. 193, № 2. – P. 477–484.

23. *Freudenheim J.L., Ambrosone C.B., Moysich K.B., Vena J.E., Graham S., Marshall J.R., Muti P., Laughlin R., Nemoto T., Harty L.C., Crits G.A., Chan A.W., Shields .PG.* Alcohol dehydrogenase 3 genotype modification of the association of alcohol consumption with breast cancer risk // Cancer Causes Control. – 1999 Oct. – Vol. 10, № 5. – P. 369-77.

24. *Terry M.B., Gammon M.D., Zhang F.F., Knight J.A., Wang Q., Britton J.A., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Santella R.M.* ADH3 genotype, alcohol intake and breast cancer risk // Carcinogenesis. – 2006 Apr. – Vol. 27, № 4. – P. 840-7.

25. *Peng F., Liao M., Qin R., Zhu S., Peng C., Fu L., Chen Y., Han B.* Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies // Signal Transduct Target Ther. – 2022 Aug 13. – Vol. 7, № 1. – P. 286.

26. *Lei G., Zhuang L., Gan B.* The roles of ferroptosis in cancer: Tumor suppression, tumor microenvironment, and therapeutic interventions // Cancer Cell. – 2024 Apr 8. – Vol. 42, № 4. – P. 513–534.

27. *Dixon S.J., Olzmann J.A.* The cell biology of ferroptosis // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2024 Jun. – Vol. 25, № 6. – P. 424–442.

28. *Tsvetkov P., Coy S., Petrova B., Dreishpoon M., Verma A., Abdusamad M., Rossen J., Joesch-Cohen L., Humeidi R., Spangler R.D., Eaton J.K., Frenkel E., Kocak M., Corsello S.M., Lutsenko S., Kanarek N., Santagata S., Golub T.R.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins // Science. – 2022 Mar 18. – Vol. 375, № 6586. – P. 1254–1261.

29. *Liu X., Nie L., Zhang Y., Yan Y., Wang C., Colic M., Olszewski K., Horbath A., Chen X., Lei G., Mao C., Wu S., Zhuang L., Poyurovsky M.V., James You M., Hart T., Billadeau D.D., Chen J., Gan B.* Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis // Nat Cell Biol. – 2023 Mar. – Vol. 25, № 3. – P. 404–414.

30. *Tang D., Kroemer G., Kang R.* Targeting cuproplasia and cuproptosis in cancer // Nat Rev Clin Oncol. – 2024 May. – Vol. 21, № 5. – P. 370–388.

31. *Zhang S., Wang Y., Gu J., Yang Y., Liang J., Wang Y., Ji N., Liu M., Zhang Y., Sun S., Chen Q., Li J.* PPARγ Antagonists Exhibit Antitumor Effects by Regulating Ferroptosis and Disulfidptosis // Biomolecules. – 2024 May 18. – Vol. 14, № 5. – P. 596.

32. *Nejman D., Livyatan I., Fuks G., Gavert N., Zwang Y., Geller L.T., Rotter-Maskowitz A., Weiser R., Mallel G., Gigi E., Meltser A., Douglas G.M., Kamer I., Gopalakrishnan V., Dadosh T., Levin-Zaidman S., Avnet S., Atlan T., Cooper Z.A., Arora R., Cogdill A.P., Khan M.A.W., Ologun G., Bussi Y., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Golani O., Perry G., Rokah M., Bahar-Shany K., Rozeman E.A., Blank C.U., Ronai A., Shaoul R., Amit A., Dorfman T., Kremer R., Cohen Z.R., Harnof S., Siegal T., Yehuda-Shnaidman E., Gal-Yam E.N., Shapira H., Baldini N,. Langille M.G.I., Ben-Nun A., Kaufman B., Nissan A., Golan T., Dadiani M., Levanon K., Bar J., Yust-Katz S., Barshack I., Peeper D.S., Raz D.J., Segal E., Wargo J.A., Sandbank J.,*

Shental N., Straussman R. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria // Science. – 2020 May 29. – Vol. 368, № 6494. – P. 973–980.

33. *Narunsky-Haziza L., Sepich-Poore G.D., Livyatan I., Asraf O., Martino C., Nejman D., Gavert N., Stajich J.E., Amit G., González A., Wandro S., Perry G., Ariel R., Meltser A., Shaffer J.P., Zhu Q., Balint-Lahat N., Barshack I., Dadiani M., Gal-Yam E.N., Patel S.P., Bashan A., Swafford A.D., Pilpel Y., Knight R., Straussman R.* Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions // Cell. – 2022 Sep 29. – Vol. 185, № 20. – P. 3789–3806.e17.

34. *Saftien A., Puschhof J, Elinav E.* Fungi and cancer // Gut. – 2023 Jul. – Vol. 72, № 7. – P. 1410–1425.

35. *Zepeda-Rivera M., Minot S.S., Bouzek H., Wu H., Blanco-Míguez A., Manghi P., Jones D.S., LaCourse K.D., Wu Y., McMahon E.F., Park S.N., Lim Y.K., Kempchinsky A.G., Willis A.D., Cotton S.L., Yost S.C., Sicinska E., Kook J.K., Dewhirst F.E., Segata N., Bullman S., Johnston C.D.* A distinct Fusobacterium nucleatum clade dominates the colorectal cancer niche // Nature. – 2024 Apr. – Vol. 628, № 8007. – P. 424–432.

36. *Wang H., Rong X., Zhao G., Zhou Y., Xiao Y., Ma D., Jin X., Wu Y., Yan Y., Yang H., Zhou Y., Qian M., Niu C., Hu X., Li D.Q., Liu Q., Wen Y., Jiang Y.Z., Zhao C., Shao Z.M.* The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer // Cell Metab. – 2022 Apr 5. – Vol. 34, № 4. – P. 581–594.e8.

37. *Fu A., Yao B., Dong T., Chen Y., Yao J., Liu Y., Li H., Bai H., Liu X., Zhang Y., Wang C., Guo Y., Li N., Cai S.* Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer // Cell. – 2022 Apr 14. – Vol. 185, № 8. – P. 1356–1372.e26.

38. *Parhi L., Alon-Maimon T., Sol A., Nejman D., Shhadeh A., Fainsod-Levi T., Yajuk O., Isaacson B., Abed J., Maalouf N., Nissan A., Sandbank J., Yehuda-Shnaidman E., Ponath F., Vogel J., Mandelboim O., Granot Z., Straussman R., Bachrach G.* Breast cancer colonization by Fusobacterium nucleatum accelerates tumor growth and metastatic progression // Nat Commun. – 2020 Jun 26. – Vol. 11, № 1. – P. 3259.

39. *Wang C., Lutes L.K., Barnoud C., Scheiermann C.* The circadian immune system // Sci Immunol. – 2022 Jun 3. – Vol. 7, № 72. – P. eabm2465.

40. *Bass J.* Interorgan rhythmicity as a feature of healthful metabolism // Cell Metab. – 2024 Apr 2. – Vol. 36, № 4. – P. 655–669.

41. *Wang C., Barnoud C., Cenerenti M., Sun M., Caffa I., Kizil B., Bill R., Liu Y., Pick R., Garnier L., Gkountidi O.A., Ince L.M., Holtkamp S., Fournier N., Michielin O., Speiser D.E., Hugues S., Nencioni A., Pittet M.J., Jandus C., Scheiermann C.* Dendritic cells direct circadian anti-tumour immune responses // Nature. – 2023 Feb. – Vol. 614, № 7946. – P. 136–143.

42. *Wang C., Zeng Q., Gül Z.M., Wang S., Pick R., Cheng P., Bill R., Wu Y., Naulaerts S., Barnoud C., Hsueh P.C., Moller S.H., Cenerenti M., Sun M., Su Z., Jemelin S., Petrenko V., Dibner C., Hugues S., Jandus C., Li Z., Michielin O., Ho P.C., Garg A.D., Simonetta F., Pittet M.J., Scheiermann C.* Circadian tumor infiltration and function of CD8+ T cells dictate immunotherapy efficacy // Cell. – 2024 May 23. – Vol. 187, № 11. – P. 2690–2702.e17.

43. *Diamantopoulou Z., Castro-Giner F., Schwab F.D., Foerster C., Saini M., Budinjas S., Strittmatter K., Krol I., Seifert B., Heinzelmann-Schwarz V., Kurzeder C., Rochlitz C., Vetter M., Weber W.P., Aceto N.* The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep // Nature. – 2022 Jul. – Vol. 607, № 7917. – P. 156–162.

44. *Faubert B., Solmonson A., DeBerardinis R.J.* Metabolic reprogramming and cancer progression // Science. – 2020 Apr 10. – Vol. 368, № 6487. – P. eaaw5473.

45. *Niu N., Shen X., Wang Z., Chen Y., Weng Y., Yu F., Tang Y., Lu P., Liu M., Wang L., Sun Y., Yang M., Shen B., Jin J., Lu Z., Jiang K., Shi Y., Xue J.* Tumor cell-intrinsic epigenetic dysregulation shapes cancer-associated fibroblasts heterogeneity to metabolically support pancreatic cancer // Cancer Cell. – 2024 May 13. – Vol. 42, № 5. – P. 869–884.e9.

46. *Mellman I., Chen D.S., Powles T., Turley S.J.* The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype // Immunity. – 2023 Oct 10. – Vol. 56, № 10. – P. 2188–2205.

47. *Bergholz J.S., Wang Q., Wang Q., Ramseier M., Prakadan S., Wang W., Fang R., Kabraji S., Zhou Q., Gray G.K., Abell-Hart K., Xie S., Guo X., Gu H., Von T., Jiang T., Tang S., Freeman G.J., Kim H.J., Shalek A.K., Roberts T.M., Zhao J.J.* PI3Kβ controls immune evasion in PTEN-deficient breast tumours // Nature. – 2023 May. – Vol. 617, № 7959. – P. 139–146.

48. *Li Y., Huang M., Wang M., Wang Y., Deng P., Li C., Huang J., Chen H., Wei Z., Ouyang Q., Zhao J., Lu Y., Su S.* Tumor cells impair immunological synapse formation via central nervous system-enriched metabolite // Cancer Cell. – 2024 Jun 10. – Vol. 42, № 6. – P. 985–1002.e18.

49. *Hu C., Qiao W., Li X., Ning Z.K., Liu J., Dalangood S., Li H., Yu X., Zong Z., Wen Z., Gui J.* Tumor-secreted FGF21 acts as an immune suppressor by rewiring cholesterol metabolism of CD8+T cells // Cell Metab. – 2024 Mar 5. – Vol. 36, № 3. – P. 630–647.e8.

50. *Ma J., Wu Y., Ma L., Yang X., Zhang T., Song G., Li T., Gao K., Shen X., Lin J., Chen Y., Liu X., Fu Y., Gu X., Chen Z., Jiang S., Rao D., Pan J., Zhang S., Zhou J., Huang C., Shi S., Fan J., Guo G., Zhang X., Gao Q.* A blueprint for tumor-infiltrating B cells across human cancers // Science. – 2024 May 3. – Vol. 384, № 6695. – P. eadj4857.

51. *Gu Y., Liu Y., Fu L., Zhai L., Zhu J., Han Y., Jiang Y., Zhang Y., Zhang P., Jiang Z., Zhang X., Cao X.* Tumor-educated B cells selectively promote breast cancer lymph node metastasis by HSPA4-targeting IgG // Nat Med. – 2019 Feb. – Vol. 25, № 2. – P. 312–322.

52. *Richbourg N.R., Irakoze N., Kim H., Peyton S.R.* Outlook and opportunities for engineered environments of breast cancer dormancy // Sci Adv. – 2024 Mar 8. – Vol. 10, № 10. – P. eadl0165.

53. *Di Martino J.S., Nobre A.R., Mondal C., Taha I., Farias E.F., Fertig E.J., Naba A., Aguirre-Ghiso J.A., Bravo-Cordero J.J.* A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy // Nat Cancer. – 2022 Jan. – Vol. 3, № 1. – P. 90–107.

References

1. [Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. – ill. – 262 p.(in Russ)]

2. *Loibl S., Poortmans P., Morrow M., Denkert C., Curigliano G.* Breast cancer. Lancet. 2021 May 8; 397(10286): 1750-1769. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3. Epub 2021 Apr 1. Erratum in: Lancet. 2021 May 8; 397(10286): 1710. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00838-2. PMID: 33812473.

3. *Lima S.M., Kehm R.D., Terry M.B.* Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. EClinicalMedicine. 2021; 38: 100985. Doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100985.

4. *Heer E., Harper A., Escandor N., Sung H., McCormack V., Fidler-Benaoudia M.M.* Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. Lancet Glob Health. 2020 Aug; 8(8): e1027-e1037. Doi: 10.1016/S2214-109X(20)30215-1. PMID: 32710860.

5. *Lima S.M., Kehm R.D., Terry M.B.* Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. EClinicalMedicine. 2021 Jul 7; 38: 100985. Doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100985. PMID: 34278281; PMCID: PMC8271114.

6. *Torre L.A., Islami F., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A.* Global Cancer in Women: Burden and Trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Apr; 26(4): 444-457. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28223433.

7. *Stanczyk F.Z., Jurow J., Hsing A.W.* Limitations of direct immunoassays for measuring circulating estradiol levels in postmenopausal women and men in epidemiologic studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Apr; 19(4): 903-6. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0081. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20332268.

8. *Bousquenaud M., Fico F., Solinas G., Rüegg C., Santamaria-Martínez A.* Obesity promotes the expansion of metastasis-initiating cells in breast cancer. Breast Cancer Res. 2018 Sep 4; 20(1): 104. Doi: 10.1186/s13058-018-1029-4. PMID: 30180888; PMCID: PMC6123990.

9. *Lai Q., Wang T., Guo Q., Zhang Y., Wang Y., Yuan L., Ling R., He Y., Wang W.* Positive correlation between the expression of hEag1 and HIF-1α in breast cancers: an observational study. BMJ Open. 2014 May 16; 4(5): e005049. Doi: 10.1136/bmjopen-2014-005049. PMID: 24838727; PMCID: PMC4025446.

10. *Trémollieres F.A., André G., Letombe B., Barthélemy L., Pichard A., Gelas B., Lopès P.* Persistent gap in menopause care 20 years after the WHI: a population-based study of menopause-related symptoms and their management. Maturitas. 2022 Dec; 166: 58-64. Doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.003. Epub 2022 Aug 11. PMID: 36058119.

11. *Niemeyer Hultstrand J., Gemzell-Danielsson K., Kallner H.K., Lindman H., Wikman P., Sundström-Poromaa I.* Hormonal contraception and risk of breast cancer and breast cancer in situ among Swedish women 15-34 years of age: A nationwide register-based study. Lancet Reg Health Eur. 2022 Jul 29; 21: 100470. Doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100470. PMID: 35923559; PMCID: PMC9340531.

12. *Odén L., Akbari M., Zaman T., Singer C.F., Sun P., Narod S.A., Salmena L., Kotsopoulos J.* Plasma osteoprotegerin and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Oncotarget. 2016 Dec 27; 7(52): 86687-86694. Doi: 10.18632/oncotarget.13417. PMID: 27893411; PMCID: PMC5349945.

13. *Mørch L.S., Skovlund C.W., Hannaford P.C., Iversen L., Fielding S., Lidegaard Ø.* Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Dec 7; 377(23): 2228-2239. Doi: 10.1056/NEJMoa1700732. PMID: 29211679.)

14. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 1997 Oct 11; 350(9084): 1047-59. Erratum in: Lancet 1997 Nov 15; 350(9089): 1484. PMID: 10213546.

15. *White A.J., Nichols H.B., Bradshaw P.T., Sandler D.P.* Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. Cancer. 2015 Oct 15; 121(20): 3700-8. Doi: 10.1002/cncr.29552. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26193782; PMCID: PMC4592412.

16. *Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008 Feb 16; 371(9612): 569-78. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X. PMID: 18280327.

17. *Engin A.* The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. Adv Exp Med Biol. 2017; 960: 221-245. Doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_9. PMID: 28585201.

18. *Engin A.* The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. Adv Exp Med Biol. 2017; 960: 221-245. Doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_9. PMID: 28585201.

19. *Burger H.G., Hale G.E., Robertson D.M., Dennerstein L.* A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Hum Reprod Update. 2007 Nov-Dec; 13(6): 559-65. Doi: 10.1093/humupd/dmm020. Epub 2007 Jul 14. PMID: 17630397.

20. *Freudenheim J.L.* Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. Alcohol Res. 2020 Jun 18; 40(2): 11. Doi: 10.35946/arcr.v40.2.11. PMID: 32582503; PMCID: PMC7295577.

21. *Dydjow-Bendek D.A., Zagożdżon P.* Early Alcohol Use Initiation, Obesity, Not Breastfeeding, and Residence in a Rural Area as Risk Factors for Breast Cancer: A Case-Control Study. Cancers (Basel). 2021 Aug 4; 13(16): 3925. Doi: 10.3390/cancers13163925. PMID: 34439080; PMCID: PMC8394787.

22. *Jordahl K.M., Malone K.E., Baglia M.L., Flanagan M.R., Tang M.C., Porter P.L., Li C.I.* Alcohol consumption, smoking, and invasive breast cancer risk after ductal carcinoma in situ. Breast Cancer Res Treat. 2022 Jun; 193(2): 477-484. Doi: 10.1007/s10549-022-06573-9. Epub 2022 Mar 27. PMID: 35347551.

23. *Freudenheim J.L., Ambrosone C.B., Moysich K.B., Vena J.E., Graham S., Marshall J.R., Muti P., Laughlin R., Nemoto T., Harty L.C., Crits G.A., Chan A.W., Shields .PG.* Alcohol dehydrogenase 3 genotype modification of the association of alcohol consumption with breast cancer risk. Cancer Causes Control. 1999 Oct; 10(5): 369-77. Doi: 10.1023/a:1008950717205. PMID: 10530606.

24. *Terry M.B., Gammon M.D., Zhang F.F., Knight J.A., Wang Q., Britton J.A., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Santella R.M.* ADH3 genotype, alcohol intake and breast cancer risk. Carcinogenesis. 2006 Apr; 27(4): 840-7. Doi: 10.1093/carcin/bgi285. Epub 2005 Dec 12. PMID: 16344274.

25. *Peng F., Liao M., Qin R., Zhu S., Peng C., Fu L., Chen Y., Han B.* Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies. Signal Transduct Target Ther. 2022 Aug 13; 7(1): 286. Doi: 10.1038/s41392-022-01110-y. PMID: 35963853; PMCID: PMC9376115.

26. *Lei G., Zhuang L., Gan B.* The roles of ferroptosis in cancer: Tumor suppression, tumor microenvironment, and therapeutic interventions. Cancer Cell. 2024 Apr 8; 42(4): 513-534. Doi: 10.1016/j.ccell.2024.03.011. PMID: 38593779.

27. *Dixon S.J., Olzmann J.A.* The cell biology of ferroptosis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024 Jun; 25(6): 424-442. Doi: 10.1038/s41580-024-00703-5. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38366038; PMCID: PMC12187608.

28. *Tsvetkov P., Coy S., Petrova B., Dreishpoon M., Verma A., Abdusamad M., Rossen J., Joesch-Cohen L., Humeidi R., Spangler R.D., Eaton J.K., Frenkel E., Kocak M., Corsello S.M., Lutsenko S., Kanarek N., Santagata S., Golub T.R.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. Science. 2022 Mar 18; 375(6586): 1254-1261. Doi: 10.1126/science.abf0529. Epub 2022 Mar 17. Erratum in: Science. 2022 Apr 22; 376(6591): eabq4855. Doi: 10.1126/science.abq4855. PMID: 35298263; PMCID: PMC9273333.

29. *Liu X., Nie L., Zhang Y., Yan Y., Wang C., Colic M., Olszewski K., Horbath A., Chen X., Lei G., Mao C., Wu S., Zhuang L., Poyurovsky M.V., James You M., Hart T., Billadeau D.D., Chen J., Gan B.* Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis. Nat Cell Biol. 2023 Mar; 25(3): 404-414. Doi: 10.1038/s41556-023-01091-2. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36747082; PMCID: PMC10027392.

30. *Tang D., Kroemer G., Kang R.* Targeting cuproplasia and cuproptosis in cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2024 May; 21(5): 370-388. Doi: 10.1038/s41571-024-00876-0. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38486054.)

31. *Zhang S., Wang Y., Gu J., Yang Y., Liang J., Wang Y., Ji N., Liu M., Zhang Y., Sun S., Chen Q., Li J.* PPARγ Antagonists Exhibit Antitumor Effects by Regulating Ferroptosis and Disulfidptosis. Biomolecules. 2024 May 18; 14(5): 596. Doi: 10.3390/biom14050596. PMID: 38786003; PMCID: PMC11118805

32. *Nejman D., Livyatan I., Fuks G., Gavert N., Zwang Y., Geller L.T., Rotter-Maskowitz A., Weiser R., Mallel G., Gigi E., Meltser A., Douglas G.M., Kamer I., Gopalakrishnan V., Dadosh T., Levin-Zaidman S., Avnet S., Atlan T., Cooper Z.A., Arora R., Cogdill A.P., Khan M.A.W., Ologun G., Bussi Y., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Golani O., Perry G., Rokah M., Bahar-Shany K., Rozeman E.A., Blank C.U., Ronai A., Shaoul R., Amit A., Dorfman T., Kremer R., Cohen Z.R., Harnof S., Siegal T., Yehuda-Shnaidman E., Gal-Yam E.N., Shapira H., Baldini N,. Langille M.G.I., Ben-Nun A., Kaufman B., Nissan A., Golan T., Dadiani M., Levanon K., Bar J., Yust-Katz S., Barshack I., Peeper D.S., Raz D.J., Segal E., Wargo J.A., Sandbank J., Shental N., Straussman R.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. Science. 2020 May 29; 368(6494): 973-980. Doi: 10.1126/science.aay9189. PMID: 32467386; PMCID: PMC7757858.

33. *Narunsky-Haziza L., Sepich-Poore G.D., Livyatan I., Asraf O., Martino C., Nejman D., Gavert N., Stajich J.E., Amit G., González A., Wandro S., Perry G., Ariel R., Meltser A., Shaffer J.P., Zhu Q., Balint-Lahat N., Barshack I., Dadiani M., Gal-Yam E.N., Patel S.P., Bashan A., Swafford A.D., Pilpel Y., Knight R., Straussman R.* Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions. Cell. 2022 Sep 29; 185(20): 3789-3806.e17. Doi: 10.1016/j.cell.2022.09.005. PMID: 36179670; PMCID: PMC9567272.

34. *Saftien A., Puschhof J, Elinav E.* Fungi and cancer. Gut. 2023 Jul; 72(7): 1410-1425. Doi: 10.1136/gutjnl-2022-327952. Epub 2023 May 5. PMID: 37147013.

35. *Zepeda-Rivera M., Minot S.S., Bouzek H., Wu H., Blanco-Miguez A., Manghi P., Jones D.S., LaCourse K.D., Wu Y., McMahon E.F., Park S.N., Lim Y.K., Kempchinsky A.G., Willis A.D., Cotton S.L., Yost S.C., Sicinska E., Kook J.K., Dewhirst F.E., Segata N., Bullman S., Johnston C.D.* A distinct Fusobacterium nucleatum clade dominates the colorectal cancer niche. Nature. 2024 Apr; 628(8007): 424-432. Doi: 10.1038/s41586-024-07182-w. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38509359; PMCID: PMC11006615.

36. *Wang H., Rong X., Zhao G., Zhou Y., Xiao Y., Ma D., Jin X., Wu Y., Yan Y., Yang H., Zhou Y., Qian M., Niu C., Hu X., Li D.Q., Liu Q., Wen Y., Jiang Y.Z., Zhao C., Shao Z.M.* The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer. Cell Metab. 2022 Apr 5; 34(4): 581-594.e8. Doi: 10.1016/j.cmet.2022.02.010. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35278352.)

37. *Fu A., Yao B., Dong T., Chen Y., Yao J., Liu Y., Li H., Bai H., Liu X., Zhang Y., Wang C., Guo Y., Li N., Cai S.* Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. Cell. 2022 Apr 14; 185(8): 1356-1372.e26. Doi: 10.1016/j.cell.2022.02.027. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35395179.

38. *Parhi L., Alon-Maimon T., Sol A., Nejman D., Shhadeh A., Fainsod-Levi T., Yajuk O., Isaacson B., Abed J., Maalouf N., Nissan A., Sandbank J., Yehuda-Shnaidman E., Ponath F., Vogel J., Mandelboim O., Granot Z., Straussman R., Bachrach G.* Breast cancer colonization by Fusobacterium nucleatum accelerates tumor growth and

metastatic progression. Nat Commun. 2020 Jun 26; 11(1): 3259. Doi: 10.1038/s41467-020-16967-2. PMID: 32591509; PMCID: PMC7320135.

39. *Wang C., Lutes L.K., Barnoud C., Scheiermann C.* The circadian immune system. Sci Immunol. 2022 Jun 3; 7(72): eabm2465. Doi: 10.1126/sciimmunol.abm2465. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35658012.

40. *Bass J.* Interorgan rhythmicity as a feature of healthful metabolism. Cell Metab. 2024 Apr 2; 36(4): 655-669. Doi: 10.1016/j.cmet.2024.01.009. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38335957; PMCID: PMC10990795.

41. *Wang C., Barnoud C., Cenerenti M., Sun M., Caffa I., Kizil B., Bill R., Liu Y., Pick R., Garnier L., Gkountidi O.A., Ince L.M., Holtkamp S., Fournier N., Michielin O., Speiser D.E., Hugues S., Nencioni A., Pittet M.J., Jandus C., Scheiermann C.* Dendritic cells direct circadian anti-tumour immune responses. Nature. 2023 Feb; 614(7946): 136-143. Doi: 10.1038/s41586-022-05605-0. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36470303; PMCID: PMC9891997.

42. *Wang C., Zeng Q., Gül Z.M., Wang S., Pick R., Cheng P., Bill R., Wu Y., Naulaerts S., Barnoud C., Hsueh P.C., Moller S.H., Cenerenti M., Sun M., Su Z., Jemelin S., Petrenko V., Dibner C., Hugues S., Jandus C., Li Z., Michielin O., Ho P.C., Garg A.D., Simonetta F., Pittet M.J., Scheiermann C.* Circadian tumor infiltration and function of CD8+ T cells dictate immunotherapy efficacy. Cell. 2024 May 23; 187(11): 2690-2702.e17. Doi: 10.1016/j.cell.2024.04.015. Epub 2024 May 8. PMID: 38723627.

43. *Diamantopoulou Z., Castro-Giner F., Schwab F.D., Foerster C., Saini M., Budinjas S., Strittmatter K., Krol I., Seifert B., Heinzelmann-Schwarz V., Kurzeder C., Rochlitz C., Vetter M., Weber W.P., Aceto N.* The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep. Nature. 2022 Jul; 607(7917): 156-162. Doi: 10.1038/s41586-022-04875-y. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732738.

44. *Faubert B., Solmonson A., DeBerardinis R.J.* Metabolic reprogramming and cancer progression. Science. 2020 Apr 10; 368(6487): eaaw5473. Doi: 10.1126/science.aaw5473. PMID: 32273439; PMCID: PMC7227780.)

45. *Niu N., Shen X., Wang Z., Chen Y., Weng Y., Yu F., Tang Y., Lu P., Liu M., Wang L., Sun Y., Yang M., Shen B., Jin J., Lu Z., Jiang K., Shi Y., Xue J.* Tumor cell-intrinsic epigenetic dysregulation shapes cancer-associated fibroblasts heterogeneity to metabolically support pancreatic cancer. Cancer Cell. 2024 May 13; 42(5): 869-884.e9. Doi: 10.1016/j.ccell.2024.03.005. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38579725.

46. *Mellman I., Chen D.S., Powles T., Turley S.J.* The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. Immunity. 2023 Oct 10; 56(10): 2188-2205. Doi: 10.1016/j.immuni.2023.09.011. PMID: 37820582.

47. *Bergholz J.S., Wang Q., Wang Q., Ramseier M., Prakadan S., Wang W., Fang R., Kabraji S., Zhou Q., Gray G.K., Abell-Hart K., Xie S., Guo X., Gu H., Von T., Jiang T., Tang S., Freeman G.J., Kim H.J., Shalek A.K., Roberts T.M., Zhao J.J.* PI3Kβ controls immune evasion in PTEN-deficient breast tumours. Nature. 2023 May; 617(7959): 139-146. Doi: 10.1038/s41586-023-05940-w. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37076617; PMCID: PMC10494520.

48. *Li Y., Huang M., Wang M., Wang Y., Deng P., Li C., Huang J., Chen H., Wei Z., Ouyang Q., Zhao J., Lu Y., Su S.* Tumor cells impair immunological synapse formation via central nervous system-enriched metabolite. Cancer Cell. 2024 Jun 10;42(6): 985-1002.e18. Doi: 10.1016/j.ccell.2024.05.006. Epub 2024 May 30. PMID: 38821061

49. *Hu C., Qiao W., Li X., Ning Z.K., Liu J., Dalangood S., Li H., Yu X., Zong Z., Wen Z., Gui J.* Tumor-secreted FGF21 acts as an immune suppressor by rewiring cholesterol metabolism of CD8+T cells. Cell Metab. 2024 Mar 5; 36(3): 630-647.e8. Doi: 10.1016/j.cmet.2024.01.005. Epub 2024 Feb 2. Erratum in: Cell Metab. 2024 May 7; 36(5): 1168. Doi: 10.1016/j.cmet.2024.03.013. PMID: 38309268.

50. *J., Wu Y., Ma L., Yang X., Zhang T., Song G., Li T., Gao K., Shen X., Lin J., Chen Y., Liu X., Fu Y., Gu X., Chen Z., Jiang S., Rao D., Pan J., Zhang S., Zhou J., Huang C., Shi S., Fan J., Guo G., Zhang X., Gao Q.* A blueprint for tumor-infiltrating B cells across human cancers. Science. 2024 May 3; 384(6695): eadj4857. Doi: 10.1126/science.adj4857. Epub 2024 May 3. PMID: 38696569.

51. *Gu Y., Liu Y., Fu L., Zhai L., Zhu J., Han Y., Jiang Y., Zhang Y., Zhang P., Jiang Z., Zhang X., Cao X.* Tumor-educated B cells selectively promote breast cancer lymph node metastasis by HSPA4-targeting IgG. Nat Med. 2019 Feb; 25(2): 312-322. Doi: 10.1038/s41591-018-0309-y. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643287.

52. *Richbourg N.R., Irakoze N., Kim H., Peyton S.R.* Outlook and opportunities for engineered environments of breast cancer dormancy. Sci Adv. 2024 Mar 8; 10(10): eadl0165. Doi: 10.1126/sciadv.adl0165. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38457510; PMCID: PMC10923521.

53. *Di Martino J.S., Nobre A.R., Mondal C., Taha I., Farias E.F., Fertig E.J., Naba A., Aguirre-Ghiso J.A., Bravo-Cordero J.J.* A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy. Nat Cancer. 2022 Jan; 3(1): 90-107. Doi: 10.1038/s43018-021-00291-9. Epub 2021 Dec 13. PMID: 35121989; PMCID: PMC8818089.

54. *Panda VK, Mishra B, Mahapatra S, Swain B, Malhotra D, Saha S, Khanra S, Mishra P, Majhi S, Kumari K, et al.* Molecular Insights on Signaling Cascades in Breast Cancer: A Comprehensive Review. Cancers. 2025; 17(2):234. https://doi.org/10.3390/cancers17020234

55. *Brown KA.* Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. Nat Rev Endocrinol. 2021 Jun;17(6):350-363. doi: 10.1038/s41574-021-00487-0. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33927368; PMCID: PMC10410950.

© В.А. Амосова и др., 2025
УДК 618.19-006.6-079:004.891.3
ББК 55.691.3-4с518
DOI: 10.31917/2604345

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Минздрава России (Москва, Россия)

[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМОВ ИИ В СКРИНИНГЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Амосова[1], М.С. Карпова[1], А.В. Петровский[1,2]

APPLICATION OF AI ALGORITHMS IN BREAST CANCER SCREENING

В.А. Амосова[1]
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-онколог отделения опухолей молочной железы отдела онкомаммологии, ведущий группы контроля научных исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 23.
ORCID: 0000-0001-7207-631X
SPIN-code: 4726-5951.
М.С. Карпова[1]
Кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение.
ORCID: 0000-0002-4945-982X.
SPIN-code: 4241-0443.
А.В. Петровский[1,2]
Доктор медицинских наук, зам.директора по образовательной деятельности, заведующий отделом онкомаммологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доцент кафедры онкологии клинического медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. Н.М. Сеченова».
ORCID: 0000-0002-7514-280X.
SPIN-code: 5441-2747.

V.A. Amosova[1]
PhD, Oncologist, Lead Specialist, Research Control Group N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
115522, Moscow, Kashirskoe sh., 23.
ORCID: 0000-0001-7207-631X.
SPIN-code: 4726-5951.
M.S. Karpova[1]
PhD, Radiologist, Radiodiagnosis Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: 0000-0002-4945-982X.
SPIN-code: 4241-0443.
A.V. Petrovsky[1,2]
MD, Deputy Director for Education, Head of the Department of Breast Tumors Treatment, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
ORCID: 0000-0002-7514-280X.
SPIN-code: 5441-2747.

Рак молочной железы (РМЖ) составляет более 20% среди всех онкологических заболеваний у женщин во всем мире и представляет собой значимую медико-социальную проблему. Маммографический скрининг, эффективность которого в снижении смертности доказана рядом крупных исследований, является основным методом раннего выявления данной патологии. Ключевым элементом обеспечения высокого качества скрининга признано двойное независимое чтение маммограмм, позволяющее повысить частоту выявления злокачественных

новообразований (особенно на ранних стадиях) и минимизировать количество диагностических ошибок. Однако в условиях растущей нагрузки на систему здравоохранения повсеместная реализация этого подхода сталкивается с системными ограничениями (дефицит и неравномерное распределение квалифицированных кадров, профессиональное выгорание, экономические и географические диспропорции и т.д.). В данном контексте технологии искусственного интеллекта (ИИ) рассматриваются как перспективное решение для повышения эффективности скрининговых программ. Настоящий обзор анализирует последние достижения в применении алгоритмов ИИ для анализа маммограмм, включая их роль в поддержке принятия решений, автоматизации первичного анализа и потенциальной замене одного из врачей. Обсуждаются существующие ограничения, возможные ошибки и пути интеграции алгоритмов ИИ в действующие организационные модели для преодоления кадрового кризиса и стандартизации качества диагностики на всех уровнях оказания медицинской помощи с учетом специфики отечественной системы здравоохранения.

Ключевые слова: *рак молочной железы, искусственный интеллект, скрининг, маммография, глубокое обучение.*

Breast cancer (BC) represents a major global health burden, accounting for over 20% of all malignant neoplasms in women worldwide. Mammographic screening has been established as the cornerstone for early disease detection, with its mortality reduction efficacy validated through numerous large-scale trials. The double-reading paradigm, recognized as a quality assurance standard in screening programs, enhances detection rates of early-stage malignancies while reducing interpretive errors. However, growing healthcare demands and workforce constraints – including radiologist shortages, occupational burnout, and geographic disparities in specialist distribution – challenge the sustainable implementation of this resource-intensive approach. Artificial intelligence (AI) emerges as a transformative technology to augment screening efficacy, offering solutions for workflow optimization and diagnostic standardization. This comprehensive review examines current advances in AI applications for mammographic interpretation, focusing on decision support systems, automated image analysis, and potential integration as an independent reader. We further critically evaluate technical limitations, implementation challenges, and strategies for incorporating AI algorithms into existing clinical pathways to address workforce gaps and ensure consistent diagnostic quality across healthcare tiers.

Key words: *breast cancer, artificial intelligence, screening, mammography, deep learning.*

Введение

Рандомизированные клинические исследования, проведенные ранее, наглядно продемонстрировали, что ранняя диагностика и своевременное лечение практически любого злокачественного новообразования (ЗНО) позволяет раньше начать лечение, что увеличивает вероятность его успешного исхода, снижает риск рецидива и уровень смертности [1–5]. Однако в условиях растущей нагрузки на систему здравоохранения и дефицита квалифицированных специалистов (особенно узкопрофильных) увеличивается интерес к использованию технологий искусственного интеллекта как перспективного направления для повышения эффективности диагностики и выявления ЗНО. В связи с этим крайне важно проанализировать последние достижения в применении алгоритмов ИИ в клинической практике, а также обозначить существующие ограничения и возможные ошибки [6–9]. Ряд исследований уже подтвердил эффективность методов на основе ИИ в постановке диагноза, прогнозировании исхода заболевания и ответа на лечение при некоторых злокачественных опухолях, среди которых колоректальный рак, рак молочной железы, кожи и легких [10–14].

Рак молочной железы составляет 21% среди всех онкологических заболеваний у женщин как в Российской Федерации, так и во всем мире [15–17]. По данным ВОЗ, в 2022 г. в мире было диагностировано более 2,3 млн новых случаев [15]. С учетом приведенных выше фактов и признания значимости рака молочной железы проблемой глобального масштаба многие страны внедрили скрининговые программы, ориентированные на бессимптомных женщин определенного возраста. Одной из целей при этом является достижение экономической выгоды. В контексте здравоохранения это означает снижение затрат на лечение заболеваний, увеличение производительности труда, а также повышение качества жизни населения. Раннее выявление рака молочной железы снижает не только затраты на лечение, но и на реабилитацию пациентов, а также предотвращает потерю трудоспособности. Маммография является удобным способом для массового скрининга [18]. В то же время данный метод нередко дает ложноположительные результаты, что приводит к повторным обследованиям, в которых не было необходимости, – или же ложноотрицательные результаты, из-за чего могут быть пропущены признаки раннего развития патологий у пациентов [19]. В результате такой анализ исследований в больших объемах оказывается затратным по человеческим ресурсам.

Тем не менее согласно исследованию, опубликованному В.Ф. Семиглазовым с соавт., при анализе некоторых программ массового скрининга по принципу «стоимость – эффективность» было установлено, что стоимость одного спасенного года жизни варьирует от 3 000 до 8 000 евро для женщин 50–69 лет, и это при условии его проведения каждые 2 года [20].

Маммографический скрининг получил поддержку мировых онкологических организаций. В 2010 г.

в онкологической базе данных GLOBOCAN были опубликованы результаты массовых скрининговых программ за 2004–2008 гг., которые проходили в двенадцати странах и показали перспективные результаты [21]. Эффективность маммографии (как пленочной, так и цифровой) была доказана в семи проспективных исследованиях для всех женщин в возрасте от 50 до 69 лет без учета групп риска [22]. В США благодаря проведению скрининговой маммографии и достижениям в области терапии с 1990 г. удалось снизить смертность от рака молочной железы примерно на 41% [23].

Еще в 2008 г. было опубликовано четвертое издание «Европейских руководящих принципов по обеспечению качества скрининга и диагностики рака молочной железы» («European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis»). Оно включило основные факторы, которые позволяют говорить о высокой эффективности маммографического скрининга. К ним относятся: использование современных цифровых маммографических систем, высокое качество организации и проведения маммографического исследования, контроль качества, двойное независимое чтение маммограмм, дообследование и лечение в случаях выявления признаков РМЖ, непрерывное обучение рентгенологов и рентгенолаборантов и охват более 70% в группах риска [24].

Ограничения и сложности проведения скрининга в РФ

Проведение скрининговых обследований молочных желез в России осуществляется в рамках приказа МЗ РФ от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведений профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [25]. Для повышения эффективности скрининга рекомендуется выполнение маммографии женщинам в возрасте от 40 до 75 лет в двух проекциях 1 раз в 2 года с двойным прочтением. Подключение дополнительной опции врача-рентгенолога в повседневную практику могло бы решить вопрос второго мнения, а также нивелировать человеческий фактор (усталость, снижение концентрации врача).

Однако введение этой опции в повседневную практику является сложной задачей в связи с недостатком специалистов, а также с экономическими и географическими дисбалансами. Высококлассные эксперты обычно концентрируются в крупных федеральных центрах и частных клиниках больших мегаполисов. В то же время в регионах, районных центрах и сельской местности доступ к специалисту узкого профиля ограничен или вовсе отсутствует. Дефицит экспертов увеличивает нагрузку на оставшихся специалистов, ускоряя их выгорание и отток из профессии. К тому же экономические модели оплаты труда в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) далеко не всегда адекватно компенсируют высокую сложность, ответственность и психологическую нагрузку, связанную с экспертной интерпретацией маммограмм. Это делает специальность рентгенолога экономически непривлекательной для молодого поколения врачей, которые выбирают менее стрессовые и более финансово обеспеченные специальности.

По последним официальным данным, укомплектованность отделений по занятым должностям врачей-рентгенологов в Москве в 2022 г. составила только 79,0%, в Санкт-Петербурге – 78,3%, укомплектованность же физическими лицами – соответственно 67,7% и 67,6%; коэффициент совместительства 1,17 и 1,15. Укомплектованность отделений по должностям рентгенолаборантов в Москве составила 80,5%, в Санкт-Петербурге – 77,7%, укомплектованность физическими лицами – соответственно 65,8% и 64,5%; коэффициент совместительства 1,22 и 1,20. На одного врача-рентгенолога в Санкт-Петербурге в год приходится в среднем 7917 исследований, что сопоставимо с московскими показателями [26]. Необходимо отметить и тот факт, что во время пандемии COVID-19 крупные города активно привлекали врачей-рентгенологов и рентгенолаборантов из регионов, в связи с чем в 2020–2022 гг. наблюдались пиковые показатели численности медицинских специалистов. К настоящему времени в связи с естественным оттоком эти показатели могли значительно сократиться.

Безусловно, двойное чтение требует больше ресурсов (как материальных, так и человеческих), однако данный метод помогает чаще выявлять ЗНО. Порой интерпретация маммограмм может оказаться сложной даже для экспертов высокого уровня, ибо она требует строгого соблюдения баланса между вероятностью «пропуска» заболевания (ложноотрицательные результаты) и, наоборот, «гипердиагностики» и даже «перелечивания» пациентов (увеличение ложноположительных результатов). Направление здоровых женщин на дополнительное обследование создает достаточно большую психологическую нагрузку и приводит к значимым затратам. Кроме того, растущий объем исследований при нехватке радиологов ограничивает возможность углубленного анализа сложных случаев – например, у пациенток с высокой плотностью железы. Именно у этой категории пациенток нередко выявляют интервальные раки (ЗНО, диагностированные между раундами скрининга), обладающие большим злокачественным потенциалом и способностью к бурному росту.

Алгоритмы ИИ, применяемые при анализе маммограмм

В настоящее время активно разрабатываются методы и алгоритмы для систем автоматизированной диагностики (computer-aided diagnosis, CAD), которые уже применяются для помощи рентгенологам.

В последние годы благодаря быстрому развитию различных компьютерных подходов, в особенности

машинного обучения (machine learning, ML), эти методы все чаще применяют в задачах биологии и медицины. Данный подход вызвал волну значительного интереса во многих областях, в особенности в биологии и медицине. Технологические решения с применением ИИ уже успели доказать здесь свою эффективность и облегчили выявление ЗНО [27–28].

Метод глубокого обучения (deep learning, DL) на сегодня успел зарекомендовать себя как быстро развивающийся высокоинформативный метод классификации изображений. Он стал одним из популярных методов и в онкологии, особенно в сфере обнаружения признаков ЗНО – в частности, на маммограммах [29]. Благодаря большому успеху нейронных сетей в области компьютерного зрения было также изучено несколько подходов глубокого обучения для решения задачи автоматической классификации поражений при анализе рентгенологических изображений молочных желез [30]. При этом для создания моделей DL используются опубликованные открытые датасеты разных размеров и разных регионов сбора данных, отличающиеся по количеству и происхождению маммографических изображений.

Результаты эффективности применения алгоритмов ИИ для анализа маммограмм

Исследования последних лет позволили оценить эффективность использования различных алгоритмов ИИ для анализа маммограмм. Совокупная оценка диагностической точности по площади под ROC-кривой (AUC) в ряде работ показала улучшение данного показателя с 0,810 (только врач) до 0,881 (врач+ИИ; p<0,001) [31].

В 2022 г. было опубликовано исследование L.A. Dang et al., в котором использовалось программное обеспечение ИИ на базе платформы Mammoscreen производства компании Therapixel (Франция). В ходе исследования 12 врачей анализировали 314 снимков с использованием ИИ или без него. Оказалось, что при использовании ИИ эффективность врачей статистически значимо повысилась, AUC увеличилась с 0,739 до 0,773 (p=0,004), однако чувствительность методов и время, необходимое для описания маммограмм значимо не различались (p>0,01) [32].

В другом исследовании среднее значение AUC составило 0,769 для группы врачей без ИИ (95% ДИ: 0,724–0,814) и 0,797 (95% ДИ: 0,754–0,84) – с ИИ. Разница оказалась статистически значимой (p=0,035). Использование ИИ увеличивало чувствительность метода на 0,033 (p=0,021) [33].

В 2020 г. был опубликован результат исследования DM DREAM, в котором обучение алгоритмов ИИ происходило на одной из самых больших выборок – 144 231 скрининговых маммограмм, включавших 952 случая рака (0,7%), а валидация – на 166 578 маммограммах, включавших 780 случаев рака (0,5%). Это исследование показало, что ни один отдельно взятый алгоритм ИИ не смог превзойти врача, но комбинация «ИИ+врач» показала наибольшее значение AUC – 0,942, значимо улучшив специфичность и общую точность. Независимая валидация трех коммерческих алгоритмов ИИ в качестве «читателей» подтвердила высокие значения AUC (0,920–0,956) при чувствительности 67,0–81,9% (для сравнения: 77,4% у первого врача и 80,1% у второго) и сохранении аналогичной специфичности метода [34]. В крупном систематическом обзоре P.E.S.C. Branco et al. подтвердили, что благодаря комбинации «врач+ИИ» происходит повышение специфичности метода с 0,67 до 0,85 (p<0,001) и снижение частоты ложноотрицательных результатов с 18% до 8,6% [35].

В исследовании, опубликованном в журнале «Radiology», были проанализированы результаты скринингового обследования 114 421 женщин. Специалисты обнаружили, что чувствительность скрининга на основе ИИ (программное решение Transpara, компания ScreenPoint Medical, Нидерланды) была такой же, как у врачей (69,7% против 70,8%), но использование ИИ привело к снижению числа ложноположительных результатов на 25,1% (529 из 2107). При этом специфичность скрининга с использованием ИИ составила 98,6 %, что было даже несколько выше, чем специфичность скрининга в группе только врачей (98,1%) [36].

В 2022 г. было опубликовано исследование, в котором были собраны и проанализированы маммограммы, собранные за период десятилетнего скрининга в Турции (с 2009 по 2019 гг.). Изображения обрабатывались тремя разными способами: двойным просмотром врачами, только ИИ (на базе Lunit INSIGHT MMG, Южная Корея) и двойным просмотром врачами вместе с ИИ. Исследователи обнаружили увеличение выявляемости признаков ЗНО в команде врач+ИИ по сравнению с только ИИ и только с врачами (83,6% против 72,7% и 67,3% соответственно). При этом ИИ обнаружил 72,7% случаев РМЖ, из которых 77,5% – непосредственно во время скрининга, 15% были интервальными раками, а 7,5% были пропущены при двойном просмотре врачами. При анализе маммограмм ИИ площадь под кривой (AUC) составила 0,853 (95% ДИ=0,801–0,905), чувствительность – 72,8%, специфичность – 88,3% [37].

В другом исследовании были отобраны маммограммы 204 пациенток (сделанные в настоящее время и 2 года назад) и распределены на 3 категории: доброкачественные изменения (137 случаев), минимальные изменения (требующие дальнейшего наблюдения, 33 случая), пропущенный рак (34 случая). Далее снимки была проанализированы с помощью ИИ (AI-CAD). Чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 84,7%, 91,5%, 86,3% при настоящем исследовании и 67,2%, 91,2% и 83,4% при предыдущем исследовании. ИИ удалось выявить 27 случаев из 34 пропущенных. Наиболее сложным признаком для

идентификации в пропущенных случаях (5 из 7) оказалась асимметрия ткани. Однако даже такие результаты позволяют сделать вывод о том, что данная система может оказаться полезной для скрининга РМЖ [38]. Также была продемонстрирована эффективность системы AI-CAD для выявления подозрительных микрокальцинатов, эквивалентной эффективности врачей-рентгенологов (идентичные AUC, 0,745 против 0,722, p=0,393) [39].

В 2025 г. были опубликованы результаты MASAI – одного из наиболее крупных рандомизированных клинических исследований по маммографическому скринингу с применением искусственного интеллекта, позволившего изучить фактическую эффективность взаимодействия «врач–ИИ» и его влияния на принятие клинических решений. В ходе исследования была произведена рандомизация 105 915 женщин в две группы (с поддержкой ИИ и без таковой). В группе скрининга с ИИ было выявлено 338 случаев рака и потребовалось 1 110 повторных вызовов, во второй группе – 262 случая рака и 1 027 повторных вызовов. Показатель выявляемости рака был достоверно выше в экспериментальной группе: 6,4 на 1000 (95% ДИ: 5,7–7,1) против 5,0 на 1000 (95% ДИ: 4,4–5,6) в контрольной группе с отношением показателей 1,29 (95% ДИ: 1,09–1,51; p=0,0021). В группе с ИИ было зарегистрировано 270 случаев инвазивного рака против 217 в контрольной группе (отношение показателей 1,24; 95% ДИ: 1,04–1,48). Прирост в основном обеспечили мелкие инвазивные карциномы без поражения лимфатических узлов (на 58 случаев больше стадии pT1, на 46 случаев больше N0, на 21 случай больше нелюминального подтипа A). В группе с ИИ было зарегистрировано 68 случаев карциномы *in situ* против 45 в контрольной группе (отношение показателей 1,51; 95% ДИ: 1,03–2,19). Около половины прироста составили карциномы *in situ* высокой степени злокачественности (на 12 случаев больше с G3 при отсутствии прироста G1) [40].

Аналогичные результаты показали K. Dembrower et al.: взаимодействие «врач – ИИ» оказалось не менее эффективным по показателю выявляемости рака по сравнению со стандартным двойным чтением двумя врачами – 261 против 250 выявленных случаев (относительная доля 1,04; 95% ДИ: 1,00–1,09), что свидетельствует о синергизме между врачом и алгоритмом в повышении чувствительности скрининга. При этом моноанализ маммограмм с помощью ИИ позволил выявить 246 случаев рака против 250 выявленных случаев при стандартном двойном чтении (относительная доля 0,98; 95% ДИ: 0,93–1,04), а тройное прочтение (2 врача+ИИ) – 269 случаев (относительная доля 1,08; 95% ДИ: 1,04–1,11) [41].

В 2023 г. были опубликованы данные ретроспективного исследования, в котором были проанализированы данные 949 подтвержденных случаев РМЖ, выявленных при скрининге, 305 интервальных раков и 13 646 исследований с отрицательным результатом, выполненных в рамках программы «BreastScreen Norway» с 2010 по 2018 гг. Система ИИ оценивала каждое исследование по шкале от 1 до 10 в зависимости от вероятности наличия злокачественности процесса. Результаты системы ИИ сравнивались с результатами скрининга независимого двойного чтения. Пороговым значением для установления ЗНО был выбран балл 10.

Этот наивысший балл ИИ присвоил в 92,7% случаев рака, выявленных при скрининге, и в 40,0% интервальных раков. При этом среди женщин с «отрицательным» результатом скрининга 9,1% тоже получили, согласно ИИ, 10 баллов. Особенно отметим, что у женщин с высокой плотностью молочных желез ИИ идентифицировал рак в 100% случаев, выявленных при скрининге, и в 48,6% интервальных раков. Таким образом, чувствительность системы ИИ составила 80,9% (для высокой плотности железы) против 62,8% при независимом двойном чтении. При анализе предыдущего раунда маммограмм, выполненных при скрининге, в 41,9% ИИ уже выставил балл 10, что указывает на большой потенциал ИИ как инструмента более ранней диагностики [42].

При этом в аналогичном исследовании A. Zeng et al. отмечали, что доля ложноположительных результатов достоверно снижалась с повышением порога детекции – с 71,83% при пороге 3 до 10,77% при пороге 9. Одновременно доля ложноотрицательных результатов возрастала с 0,02% до 0,12%, что обуславливает необходимость поиска оптимального баланса для максимизации эффективности. Ложноотрицательные результаты часто связаны с пропуском образований малого размера (медианный диаметр пропущенных опухолей составлял 7–25 мм), тогда как ложноположительные – с ошибочной интерпретацией кальцификатов [43].

При дополнительном применении цифрового томосинтеза тенденция к улучшению показателей при использовании ИИ сохраняется. При сравнении результатов двойного чтения объединенных данных маммографии и томосинтеза с поддержкой ИИ и без нее зафиксировано статистически значимое увеличение всех ключевых показателей. В частности, показатель выявляемости рака увеличился на 3,2 (с 5,8 до 9,0 на 1000; p<0,001); положительная прогностическая ценность метода повысилась на 4 (с 10,6 до 14,6 на 1000; p<0,001); частота повторных вызовов возросла на 0,7 (с 5,4 до 6,1 на 1000; p<0,001) [44].

Интервальные раки

Важным критерием эффективности скрининговой программы является выявление так называемых интервальных раков, т.е. диагностированных в течение 24 месяцев после отрицательного результата скрининга или через 6–24 месяца после ложноположительного результата. Ряд авторов определяют их как

опухоли, не выявленные в ходе плановых скринингов и диагностированные по симптомам в промежутках между ними [36, 42]. К сожалению, такие опухоли часто характеризуются более агрессивным фенотипом и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [45].

При стандартном скрининге 1 раз в 2 года частота выявления интервальных карцином составляет от 0,8 до 3,0 на 1000 обследованных женщин [12]. Многие авторы полагают, что ИИ обладает потенциалом для более раннего их выявления и предотвращения запоздалой диагностики с возможностью идентификации до 20–30% случаев интервального рака [45].

Высказывается предположение, что алгоритмы способны детектировать неочевидные визуальные признаки опухоли, что обеспечивает более высокую точность прогнозирования интервальных карцином по сравнению с оценкой маммографической плотности. Ведь радиологи могли первоначально пропустить немало таких опухолей. Это подтвердили данные ретроспективного исследования K. Lang et al. Были отобраны и проанализированы данные 429 маммограмм пациенток с выявленным интервальным раком. Они были классифицированы на истинно-отрицательные, случаи с минимальными признаками и ложноотрицательные и проанализированы двумя опытными экспертами. Маммограммы были также оценены с помощью алгоритма ИИ на основе глубокого обучения, присваивающего баллы от 1 до 10 в зависимости от степени вероятности признаков рака, а также его локализации. Потенциальное снижение частоты интервального рака было рассчитано для различных пороговых значений риска, соответствовавших примерно 10%, 4% и 1% частоте повторных вызовов.

Ретроспективный анализ маммограмм с помощью алгоритма ИИ показал, что 60,6% изображений были истинно отрицательными, тогда как 26,3% содержали минимальные признаки, а 13,1% были ложноотрицательными. Следовательно, в 39,4% случаев изменения были видимыми на момент проведения маммографии. При этом каждому третьему случаю (143/429) система ИИ присвоила показатель риска 10, причем 67% (96/143) этих случаев были классифицированы радиологами как «минимальные признаки» или «ложноотрицательные». В 58% (83/143) этих случаев ИИ корректно локализовал патологию, что потенциально позволило бы выявить их на этапе скрининга с помощью ИИ. Это соответствует потенциальному снижению частоты интервального рака на 19,3% (95% ДИ: 15,9–23,4) при пороге, соответствующем 10% частоте вызовов. При порогах в 4% и 1% снижение составило 11,2% (95% ДИ: 8,5–14,5) и 4,7% (95% ДИ: 3,0–7,1) соответственно. Кроме того, было обнаружена статистически значимая корреляция между категоризацией интервальных карцином и баллом риска по ИИ ($p<0,0001$): медианный балл составил 9,0 для случаев с минимальными признаками и 9,7 для ложноотрицательных случаев [12].

Перспективным направлением является комбинация данных маммографии с данными анамнеза из медицинских карт для прогнозирования индивидуального риска и, как следствие, минимизации показателей частоты выявления интервального рака. Гибридные модели продемонстрировали наивысшую диагностическую эффективность (AUC 0,70) по сравнению с моделями, основанными только на клинических факторах риска (AUC 0,62–0,67) или исключительно на изображениях (AUC 0,68), что подтверждает важность междисциплинарного подхода для диагностического прогресса [31].

Частота повторных вызовов для направления на дообследование

Экономически эффективный инструмент отбора пациентов на повторное обследование должен характеризоваться высокой специфичностью, что подразумевает уменьшение ложноположительных результатов и, как следствие, низкий процент необоснованных направлений на дообследование.

В приведенном выше исследовании MASAI не было отмечено статистически значимого увеличения частоты повторных вызовов или ложноположительных результатов в группе с ИИ (отношение показателей 1,08; (95% ДИ: 0,99–1,17); $p=0,084$ и 1,01; (95% ДИ: 0,91–1,11); $p=0,92$ соответственно), а положительная прогностическая ценность повторных вызовов была достоверно выше (отношение показателей 1,19; (95% ДИ: 1,04–1,37); $p=0,012$) [40]. Испанские исследователи E. Elías-Cabot et al. также сообщили о статистически незначимом росте повторных вызовов при использовании ИИ (+0,4%; $p=0,373$) [44].

В проспективном многоцентровом когортном исследовании AI-STREAM, проведенном в рамках национальной программы скрининга рака молочной железы в Южной Корее, были проанализированы первичные исходы – случаи рака, выявленные при скрининге в течение одного года, с акцентом на показатели выявляемости рака и частоты повторных вызовов. В группе «ИИ+один врач», включавшей 140 пациенток, было зафиксировано статистически значимое увеличение частоты обнаружения случаев рака на 13,8% по сравнению с группой из 123 женщин «без ИИ» (т.е. только с участием врача). Статистически значимых различий в частоте повторных вызовов между группами не было выявлено ($p=0,564$) [46].

В исследовании A.D. Lauritzen et al. авторы сообщили о сокращении на 25,1% количества ложноположительных результатов скрининга при использовании ИИ, что закономерно привело к снижению частоты направлений на дообследование [36]. В свою очередь, результаты проспективного исследования ScreenTrustCAD продемонстрировали снижение повторных вызовов на 4% при двойном чтении одним врачом с ИИ. Этот эффект был достигнут за счет интеграции предыдущих маммограмм, данных анамнеза

и оценки ИИ в процессе последующих консенсусных обсуждений [43].

С другой стороны, H.W. Koch et al. сообщили, что использование ИИ приводит к росту повторных вызовов до 10%, что в 2–4 раза превышает текущие нормы [42].

Нагрузка на врачей

Как уже упоминалось, ИИ способен отобрать исследования, соответствующие норме и не требующие углубленного анализа, исключая тем самым необходимость их интерпретации врачом. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность и безопасность различных пороговых значений, выходящих за пределы нормы.

В исследовании, в котором ИИ оценивал вероятность наличия злокачественных признаков по шкале от 1 до 10, было показано, что установка порога на уровне 5 позволила достичь снижения нагрузки на врачей примерно на 50% при уровне ложноотрицательных результатов в 7%. В то же время порог на уровне 2 обеспечил снижение нагрузки на 17% при пропуске 1% злокачественных заболеваний [31]. Выбор порога на уровне 7 означал исключение из анализа 70% исследований. При этом данная настройка не привела к потере чувствительности в детекции рака или увеличению частоты ложноположительных направлений [47].

В проспективном рандомизированном исследовании S.M. Friedewald et al. был предложен модифицированный рабочий процесс с помощью ИИ, который привел к значительному сокращению диагностических задержек. В экспериментальной группе, предполагавшей участие ИИ (463 участницы) система ИИ использовалась для приоритизации случаев и оценки радиологом в день визита и при необходимости проведения дополнительной диагностики в тот же день. Контрольная группа (392 участницы) получала помощь лишь в соответствии со стандартом лечения. Первичными операционными конечными точками были время до дополнительного визуализирующего исследования и время до постановки диагноза по результатам биопсии. В результате время до выполнения дополнительных визуализационных исследований в экспериментальной группе сократилось на 25% (до 19,1 дня; p<0,001), а время до проведения биопсии уменьшилось на 30% (до 39,2 дня) по сравнению с контрольной группой. При этом все участницы, которым в итоге диагностировали рак молочной железы, были корректно приоритизированы системой ИИ [48].

Ретроспективный анализ, проведенный A.D. Lauritzen et al., показал, что использование ИИ позволило бы избежать интерпретации 71 585 маммограмм из 114 421 за счет исключения нормальных исследований и тех, что не вызывали подозрения. Это соответствует снижению нагрузки на врачей на 62,6% [36]. В проспективном исследовании MASAI было подтверждено снижение нагрузки на врачей после внедрения ИИ примерно на 44,2% [40].

Сложные случаи

Безусловно, сокращение рутинной нагрузки позволяет маммологам уделять больше времени сложным случаям, минимизируя анализ заведомо нормальных исследований. Согласно оценке K. Dembrower et al., замена одного врача на ИИ в когорте скрининга 100 000 женщин позволила бы увеличить количество консенсусных обсуждений на 1562. Но даже с учетом пятикратного увеличения длительности таких обсуждений по сравнению со стандартным чтением совокупное снижение рабочей нагрузки остается существенным [41].

Одной из значительных сложностей в интерпретации маммограмм является снижение чувствительности метода при плотной паренхиме молочной железы. Повышенная плотность паренхимы может маскировать опухолевые образования, приводя к росту числа интервальных карцином. В связи с ограничениями визуальной оценки человеком, в качестве более стандартизированного инструмента для оценки плотности железы и более точного предиктора индивидуального риска был предложен метод глубокого обучения. В этом случае работа алгоритмов ИИ основана на анализе пиксельной информации, не воспринимаемой человеком. Показано, что сверточные нейронные сети обладают более высоким прогностическим потенциалом по сравнению с оценкой плотности радиологом при общей точности 72% (ОР 4,42 против 1,67) [31]. В другом ретроспективном исследовании H.W. Koch et al. установили, что ИИ идентифицировал значительную долю ЗНО в условиях крайне плотной паренхимы. Была выявлена значимая корреляция с баллом ИИ: в подгруппе с высокой плотностью ткани все скрининговые и почти половина интервальных карцином имели максимальный балл риска 10 [42].

Учитывая повышенный риск развития рака молочных желез у женщин с плотной паренхимой, их исследования требуют особенно тщательного анализа, несмотря на сложности интерпретации. Объем проспективных данных по группам с крайне плотной паренхимой остается ограниченным, а валидация – недостаточной, и это станет ключевой проблемой для будущих исследований. В исследовании A. Gastounioti et al. авторы предложили модель риска, интегрирующую возраст, автоматизированную оценку плотности, маммографические находки (подозрительные микрокальцинаты, образования и пр.), а также асимметрию паренхимы, оцениваемую с помощью коммерческих систем ИИ. Все протестированные платформы продемонстрировали перспективные результаты в оценке краткосрочного риска развития рака молочной железы (AUC=0,73–0,79), что открывает возможности для более точной стратификации риска в сложных диагностических случаях [49].

Отношение к искусственному интеллекту: социальный и профессиональный контекст

Наконец, невозможно игнорировать и психологическй аспект: как воспринимают ИИ пациенты и врачи? Это имеет критически важное значение для дальнейшего развития исследований и интеграции ИИ в маммографическую практику. Поскольку скрининг является добровольным, его эффективность зависит от степени готовности женщин к участию, а на нее могут повлиять опасения, связанные с применением новых технологий в диагностике. Кроме того, в настоящее время именно общественное мнение определяет этические границы применения ИИ.

Специалисты из Нидерландов Y.P. Ongena et al. провели опрос среди пациентов о допустимой степени участия ИИ в интерпретации маммограмм. Почти 80% респондентов согласились с необходимостью обязательной проверки врачом и выступили против полностью автономной диагностики ИИ. Почти половина (41,7%) опрошенных женщин не поддержали применение ИИ в процессе отбора и сортировки исследований для второго чтения. Подавляющее большинство высказалось за модель, сочетающую врача в качестве первого читателя и ИИ – в качестве второго. Вопрос ответственности за ошибку привел исследователей к дилемме. Часть респондентов с негативным отношением к ИИ возложила ответственность за промахи на разработчика, однако 45% затруднились с ответом. В отношении ответственности врача мнения разделились примерно поровну – 38,7% опрошенных согласились с тем, что ответственность лежит на нем, а 39% не имели четкой позиции [50].

В профессиональной среде ИИ рассматривается как инструмент, способный оказать поддержку в условиях растущей нагрузки. Согласно недавнему опросу, большинство врачей расценивают ИИ как шанс на всестороннее улучшение практики, ожидая снижения частоты ошибок и времени интерпретации [51]. Однако специалистам необходимо осознавать когнитивный риск избыточного доверия к ошибочным рекомендациям ИИ. В особенности это касается менее опытных врачей, которые вносят изменения в заключения по результатам ИИ-анализа (примерно до 48% маммограмм), что демонстрирует высокую степень влияния алгоритма на окончательное решение [35].

Наиболее полные данные по этой проблеме получили C. Högberg et al., которые изучили отношение шведских врачей к интеграции ИИ в клиническую практику. Большинство респондентов (80,8%) отнеслись к этой идее положительно, особенно те, кто сталкивался с высокой скрининговой нагрузкой. Они возлагали надежды на решение проблемы нехватки специалистов, а также на повышение выявляемости и стандартизации интерпретации. Но почти пятая часть опрошенных (19,2%) выразила скептицизм или неопределенность в отношении ИИ-поддержки, ссылаясь на опасения, связанные с большим количеством ложноположительных результатов вследствие ошибочной интерпретации, сложностью анализа ИИ-оценок и риском увеличения нагрузки из-за необходимости пересмотра доброкачественных находок [52].

Врачи выразили озабоченность по поводу потери профессиональных компетенций из-за отсутствия постоянной практики оценки нормальных маммограмм, которые мог бы исключать ИИ. А применение ИИ для триажирования привело к интересной коллизии: изначально врачи испытывали дискомфорт, интерпретируя случаи, отобранные ИИ как приоритетные, в качестве нормы. Однако после нескольких циклов работы с системой они пришли к выводу, что полагаться на собственную экспертизу не менее важно [48].

Специалисты также отметили, что ряд сценариев, которые они учитывают при анализе, сложны для интерпретации ИИ: это плотная паренхима, атипичные образования, архитектурные искажения и послеоперационные изменения. Наиболее предпочтительным вариантом использования, по их мнению, остается замена искусственным интеллектом одного из читателей в системе двойного чтения [52].

Хотя ИИ в конечном счете не заменит врачей, в профессиональной среде распространено мнение, что врачи, работающие с ИИ, со временем заменят тех, кто его не использует [53].

Ограничения и недостатки искусственного интеллекта, которые предстоит решить

Сегодня в мире наблюдается всплеск энтузиазма по поводу ИИ и его возможностей. На этом фоне необходимо подчеркнуть, что алгоритмы ИИ тоже имеют ряд существенных ограничений.

Одним из наиболее значительных из них является проблема «обобщаемости». На чувствительность алгоритмов может влиять не только высокая плотность молочных желез, но и этническая принадлежность пациенток, что требует дальнейшего изучения. В целом исследования проводятся на различных скрининговых популяциях с использованием различного оборудования и протоколов получения изображений, отличающихся между центрами. Отсутствие стандартизации в маммографической визуализации создает технические сложности при внедрении ИИ из-за вариабельности изображений, обусловленной в том числе человеческим фактором, различиями в оборудовании и проприетарном ПО для постобработки.

Еще одним ограничением выступает неспособность текущих алгоритмов ИИ к сравнительному анализу, который является основой работы врача-рентгенолога. Как правило, ИИ не сопоставляет между собой изображения в динамике (не сравнивает с предыдущими исследованиями) и в разных проекциях (краниокаудальной и медиолатеральной).

Внедрение ИИ может быть также связано с непреднамеренными последствиями, включая смещение выявляемости в сторону карцином *in situ* (возможно, даже в ущерб инвазивным карциномам), и, что особенно важно, – потенциальную регрессию интерпретационных навыков специалистов и уверенности в принятии решений вследствие чрезмерной зависимости от алгоритма ИИ.

Заключение

Таким образом, к актуальным научным вопросам относится применимость ИИ в скрининге и диагностике рака молочной железы, влияние данной системы на труд врача и медицинской организации в целом, количество и качество интеллектуального анализа в условиях колоссального потока исследований, стандартизация и интегрируемость в действующие медицинские информационные исследования (федерального, регионального и иных уровней). Для успешной трансляции ИИ в практику необходимо решить проблемы зависимости от оборудования, внедрить систему постмаркетингового наблюдения и разработать стандартизированные протоколы отчетности. Кроме того, необходима разработка регуляторных норм для активной интеграции медицинских исследований с привлечением ИИ в клиническую практику, чтобы обеспечить безопасность и эффективность новых решений в области онкологии.

Список литературы

1. *Cong Z., Tran O., Nelson J., Silver M., Chung K.* Productivity Loss and Indirect Costs for Patients Newly Diagnosed with Early-versus Late-Stage Cancer in the USA: A Large-Scale Observational Research Study // Appl Health Econ Health Policy. – 2022. – Vol. 20, № 6. – P. 845–856.
2. *Muller P., Walters S., Coleman M.P., Woods L.* Which indicators of early cancer diagnosis from population-based data sources are associated with short-term mortality and survival? // Cancer Epidemiol. – 2018. – Vol. 56. – P. 161–170.
3. *Laudicella M., Walsh B., Burns E., Smith P.C.* Cost of care for cancer patients in England: evidence from population-based patient-level data // Br. J. Cancer. – 2016. – Vol. 114, № 11. – P. 1286–1292.
4. *Chorley A.J., Hirst Y., Vrinten C., Wagner C.V., Wardle J., Waller J.* Public understanding of the purpose of cancer screening: a population-based survey // J. Med. Screen. – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 64–69.
5. *Amato O., Guarneri V., Girardi F.* Epidemiology trends and progress in breast cancer survival: earlier diagnosis, new therapeutics // Curr Opin Oncol. – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 612–619.
6. *Gentile F., Malara N.* Artificial intelligence for cancer screening and surveillance // ESMO Real World Data and Digital Oncology. – 2024. – Vol. 5.
7. *Hunter B., Hindocha S., Lee R.W.* The Role of Artificial Intelligence in Early Cancer Diagnosis // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1524.
8. *Huang S., Yang J., Fong S., Zhao Q.* Artificial intelligence in cancer diagnosis and prognosis: Opportunities and challenges // Cancer Lett. – 2020. – Vol. 471. – P. 61–71.
9. *Bulusu G., Vidyasagar K.E.C., Mudigonda M., et al.* Cancer Detection Using Artificial Intelligence: A Paradigm in Early Diagnosis // Arch Computat Methods Eng. – 2025. – Vol. 32. – P. 2365–2403.
10. *Quanyang W., Yao H., Sicong W., Linlin Q., Zewei Z., Donghui H., Hongjia L., Shijun Z.* Artificial intelligence in lung cancer screening: Detection, classification, prediction, and prognosis // Cancer Med. – 2024. – Vol. 13, № 7. – e7140.
11. *Espinoza J.L., Dong L.T.* Artificial Intelligence Tools for Refining Lung Cancer Screening // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 3860.
12. *Lång K., Hofvind S., Rodríguez-Ruiz A., Andersson I.* Can artificial intelligence reduce the interval cancer rate in mammography screening? // Eur Radiol. – 2021. – Vol. 31, № 8. – P. 5940–5947.
13. *Freeman K., Geppert J., Stinton C., Todkill D., Johnson S., Clarke A., Taylor-Phillips S.* Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy // BMJ. – 2021. – Vol. 374. – n1872.
14. *Crawford M.E., Kamali K., Dorey R.A., MacIntyre O.C., Cleminson K., MacGillivary M.L., Green P.J., Langley R.G., Purdy K.S., DeCoste R.C., Gruchy J.R., Pasternak S., Oakley A., Hull P.R.* Using Artificial Intelligence as a Melanoma Screening Tool in Self-Referred Patients // J Cutan Med Surg. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 37–43.
15. *Yunmeng Zh., Yuting J., Siwen L., Jingjing L., Jie W., Qianyun J., Xiaomin L., Hongyuan D., Zhuowei F., Ya L., Yacong Zh., Zhangyan L., Fangfang S., Fengju S.* Global burden of female breast cancer: new estimates in 2022, temporal trend and future projections up to 2050 based on the latest release from GLOBOCAN // Journal of the National Cancer Center. – 2025. – Vol. 5, № 3. – P. 287–296.
16. *Deng J., Liu M., Xiao R.* Risk, Incidence, and Mortality of Breast Cancer in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1–5.
17. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) // Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2024.
18. *Moss S., et al.* The Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality in Europe: A Review of Trend Studies // Journal of Medical Screening. – 2012. – Vol. 19, № 1_suppl. – P. 26–32.
19. *Lehman C.D., et al.* National Performance Benchmarks for Modern Screening Digital Mammography: Update from the Breast Cancer Surveillance Consortium // Radiology. – 2017. – Vol. 283, № 1. – P. 49–58.

20. *Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В.* Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 60–65.

21. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int J Cancer. – 2010. – Vol. 127, № 12. – P. 2893–2917.

22. *Huang M.L., Rose S., Yang W.T.* breast cancer screening: solving today's problems and exploring tomorrow's technologies // Seminars on radiology. – 2015. – Vol. 50, № 2. – P. 88–100.

23. *Rahman W.T., Helvie M.A.* Breast cancer screening in average and high-risk women // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2022. – Vol. 83.– P. 3–14.

24. *Perry N., Broeders M., de Wolf C., Törnberg S., Holland R., von Karsa L.* European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document // Ann Oncol. – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 614–22.

25. Приказ Минздрава РФ от 27.04.2021 №404Н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

26. *Васильев Ю.А., Кудрявцев Н.Д., Мухортова А.Н., Солдатов И.В., Владзимирский А.В.* Показатели деятельности отделений лучевой диагностики Департамента здравоохранения города Москвы в 2016–2022 гг. // Менеджер здравоохранения. 2024. – Т. 5. – С. 36–48.

27. *Dembrower K., et al.* Effect of artificial intelligence-based triaging of breast cancer screening mammograms on cancer detection and radiologist workload: a retrospective simulation study // The Lancet Digital Health. – 2020. – Vol. 2, № 9. – P. e468–e474.

28. *Iang Y., Edwards A.V., Newstead G.M.* Artificial Intelligence Applied to Breast MRI for Improved Diagnosis // Radiology. – 2021. – Vol. 298, № 1. – P. 38–46.

29. *Prodan M., Paraschiv E., Stanciu A.* Applying Deep Learning Methods for Mammography Analysis and Breast Cancer Detection // Applied Sciences. – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 4272.

30. *Arevalo J., et al.* Representation learning for mammography mass lesion classification with convolutional neural networks // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2016. – Vol. 127. – P. 248–257.

31. *Yoon J.H., Kim E.K.* Deep Learning-Based Artificial Intelligence for Mammography // Korean J Radiol. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 1225–1239.

32. *Dang L.A., Chazard E., Poncelet E., Serb T., Rusu A., Pauwels X., Parsy C., Poclet T., Cauliez H., Engelaere C., Ramette G., Brienne C., Dujardin S., Laurent N.* Impact of artificial intelligence in breast cancer screening with mammography // Breast Cancer. – 2022. – Vol. 29, № 6. – P. 967–977.

33. *Pacilè S., Lopez J., Chone P., Bertinotti T., Grouin J.M., Fillard P.* Improving Breast Cancer Detection Accuracy of Mammography with the Concurrent Use of an Artificial Intelligence Tool // Radiol Artif Intell. – 2020. – Vol. 2, № 6. – P. e190208.

34. *Schaffter T., Buist D.S.M., Lee C.I., Nikulin Y., Ribli D., Guan Y., et al.* Evaluation of combined artificial intelligence and radiologist assessment to interpret screening mammograms // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3. – P. e200265.

35. *Branco P.E.S.C., Franco A.H.S., de Oliveira A.P., et al.* Artificial intelligence in mammography: a systematic review of the external validation // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2024. – Vol. 46. – P. e-rbgo71.

36. *Lauritzen A.D., Rodríguez-Ruiz A., von Euler-Chelpin M.C., Lynge E., Vejborg I., Nielsen M., ... & Lillholm M.* An artificial intelligence–based mammography screening protocol for breast cancer: outcome and radiologist workload // Radiology. – 2022. – Vol. 304, № 1. – P. 41–49.

37. *Kizildag Yirgin I., Koyluoglu Y.O., Seker M.E., et al.* Diagnostic Performance of AI for Cancers Registered in A Mammography Screening Program: A Retrospective Analysis // Technology in Cancer Research & Treatment. – 2022. – Vol. 21.

38. *Park G.E., Kang B.J., Kim S.H., Lee J.* Retrospective Review of Missed Cancer Detection and Its Mammography Findings with Artificial-Intelligence-Based, Computer-Aided Diagnosis // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12. – P. 387.

39. *Do Y.A., Jang M., Yun B.L., Shin S.U., Kim B., Kim S.M.* Diagnostic Performance of Artificial Intelligence-Based Computer-Aided Diagnosis for Breast Microcalcification on Mammography // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11. – P. 1409.

40. *Hernström V., Josefsson V., Sartor H., et al.* Screening performance and characteristics of breast cancer detected in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a randomised, controlled, parallel-group, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study // Lancet Digit Health. – 2025. – Vol. 7, № 3. – P. 175–183.

41. *Dembrower K., Crippa A., Colón E., Eklund M., Strand F.* ScreenTrustCAD Trial Consortium. Artificial intelligence for breast cancer detection in screening mammography in Sweden: a prospective, population-based, paired-reader, noninferiority study // Lancet Digit Health. – 2023. – Vol. 5, № 10. – P. 703–711.

42. *Koch H.W., Larsen M., Bartsch H., Kurz K.D., Hofvind S.* Artificial intelligence in BreastScreen Norway: a retrospective analysis of a cancer-enriched sample including 1254 breast cancer cases // Eur Radiol. – 2023. – Vol. 33, № 5. – P. 3735–3743.

43. *Zeng A., Houssami N., Noguchi N., Nickel B., Marinovich M.L.* Frequency and characteristics of errors by artificial intelligence (AI) in reading screening mammography: a systematic review // Breast Cancer Res Treat. – 2024. – Vol. 207, № 1. – P. 1–13.

44. *Elías-Cabot E., Romero-Martín S., Raya-Povedano J.L., Brehl A.K., Álvarez-Benito M.* Impact of real-life use of artificial intelligence as support for human reading in a population-based breast cancer screening program with mammography and tomosynthesis // Eur Radiol. – 2024. – Vol. 34, № 6. – P. 3958–3966.

45. *Fisches Z.V., Ball M., Mukama T., et al*. Strategies for integrating artificial intelligence into mammography screening programmes: a retrospective simulation analysis // Lancet Digit Health. – 2024. – Vol. 6, № 11. – P. 803–814.
46. *Chang Y.W., Ryu J.K., An J.K., et al*. Artificial intelligence for breast cancer screening in mammography (AI-STREAM): preliminary analysis of a prospective multicenter cohort study // Nat Commun. – 2025. – Vol. 16, № 1. – P. 2248.
47. *Raya-Povedano J.L.* AI in breast cancer screening: a critical overview of what we know. // Eur Radiol. – 2024. – Vol. 34, № 7. – P. 4774–4775.
48. *Friedewald S.M., Sieniek M., Jansen S., et al.* Triaging mammography with artificial intelligence: an implementation study // Breast Cancer Res Treat. – 2025. – Vol. 211, № 1. – P. 1–10.
49. *Gastounioti A., Desai S., Ahluwalia V.S., Conant E.F., Kontos D*. Artificial intelligence in mammographic phenotyping of breast cancer risk: a narrative review // Breast Cancer Res. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 14.
50. *Ongena Y.P., Yakar D., Haan M., Kwee T.C.* Artificial Intelligence in Screening Mammography: A Population Survey of Women's Preferences // J Am Coll Radiol. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 79–86.
51. *Wilkinson L., Gathani T.* Understanding breast cancer as a global health concern // Br J Radiol. – 2022. – Vol. 16, № 130. – P. 20211033.
52. *Högberg C., Larsson S., Lång K*. Anticipating artificial intelligence in mammography screening: views of Swedish breast radiologists // BMJ Health Care Inform. – 2023. – Vol. 30, № 1. – P. 100712.
53. *Katsura C., Ogunmwonyi I., Kankam H.K., Saha S*. Breast cancer: presentation, investigation and management // Br J Hosp Med (Lond). – 2022. – Vol. 83, № 2. – P. 1–7.

References

1. *Cong Z., Tran O., Nelson J., Silver M., Chung K*. Productivity Loss and Indirect Costs for Patients Newly Diagnosed with Early-versus Late-Stage Cancer in the USA: A Large-Scale Observational Research Study. Appl Health Econ Health Policy. 2022; 20(6): 845-856.
2. *Muller P., Walters S., Coleman M.P., Woods L*. Which indicators of early cancer diagnosis from population-based data sources are associated with short-term mortality and survival? Cancer Epidemiol. 2018; 56: 161-170.
3. *Laudicella M., Walsh B., Burns E., Smith P.C.* Cost of care for cancer patients in England: evidence from population-based patient-level data. Br. J. Cancer. 2016; 114(11): 1286-1292.
4. *Chorley A.J., Hirst Y., Vrinten C., Wagner C.V., Wardle J., Waller J.* Public understanding of the purpose of cancer screening: a population-based survey. J. Med. Screen. 2018; 25(2): 64-69.
5. *Amato O., Guarneri V., Girardi F.* Epidemiology trends and progress in breast cancer survival: earlier diagnosis, new therapeutics. Curr Opin Oncol. 2023; 35(6): 612-619.
6. *Gentile F., Malara N.* Artificial intelligence for cancer screening and surveillance. ESMO Real World Data and Digital Oncology. 2024; 5.
7. *Hunter B., Hindocha S., Lee R.W*. The Role of Artificial Intelligence in Early Cancer Diagnosis. Cancers (Basel). 2022; 14(6): 1524.
8. *Huang S., Yang J., Fong S., Zhao Q*. Artificial intelligence in cancer diagnosis and prognosis: Opportunities and challenges. Cancer Lett. 2020; 471: 61-71.
9. *Bulusu G., Vidyasagar K.E.C., Mudigonda M., et al*. Cancer Detection Using Artificial Intelligence: A Paradigm in Early Diagnosis. Arch Computat Methods Eng. 2025; 32: 2365-2403.
10. *Quanyang W., Yao H., Sicong W., Linlin Q., Zewei Z., Donghui H., Hongjia L., Shijun Z.* Artificial intelligence in lung cancer screening: Detection, classification, prediction, and prognosis. Cancer Med. 2024; 13(7): e7140.
11. *Espinoza J.L., Dong L.T.* Artificial Intelligence Tools for Refining Lung Cancer Screening. J Clin Med. 2020; 9(12): 3860.
12. *Lång K., Hofvind S., Rodríguez-Ruiz A., Andersson I.* Can artificial intelligence reduce the interval cancer rate in mammography screening? Eur Radiol. 2021; 31(8): 5940-5947.
13. *Freeman K., Geppert J., Stinton C., Todkill D., Johnson S., Clarke A., Taylor-Phillips S.* Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. BMJ. 2021; 374: n1872.
14. *Crawford M.E., Kamali K., Dorey R.A., MacIntyre O.C., Cleminson K., MacGillivary M.L., Green P.J., Langley R.G., Purdy K.S., DeCoste R.C., Gruchy J.R., Pasternak S., Oakley A., Hull P.R.* Using Artificial Intelligence as a Melanoma Screening Tool in Self-Referred Patients. J Cutan Med Surg. 2024; 28(1): 37-43.
15. *Yunmeng Zh., Yuting J., Siwen L., Jingjing L., Jie W., Qianyun J., Xiaomin L., Hongyuan D., Zhuowei F., Ya L., Yacong Zh., Zhangyan L., Fangfang S., Fengju S.* Global burden of female breast cancer: new estimates in 2022, temporal trend and future projections up to 2050 based on the latest release from GLOBOCAN. Journal of the National Cancer Center. 2025; 5(3): 287-296.
16. *Deng J., Liu M., Xiao R.* Risk, Incidence, and Mortality of Breast Cancer in Primary Sjtagren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Immunology. 2022; 13: 1-5.
17. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. 2024 (In Russ)].
18. *Moss S., et al.* The Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality in Europe: A Review of Trend Studies. Journal of Medical Screening. 2012; 19(1_suppl.): 26-32.

19. *Lehman C.D., et al.* National Performance Benchmarks for Modern Screening Digital Mammography: Update from the Breast Cancer Surveillance Consortium. Radiology. 2017; 283(1): 49-58.
20. [*Semiglazov V.F., Semiglazov V.V.* Breast cancer screening. Practical oncology. 2010; 11(2): 60-65 (In Russ)].
21. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010; 127(12): 2893-2917.
22. *Huang M.L., Rose S., Yang W.T.* breast cancer screening: solving today's problems and exploring tomorrow's technologies. Seminars on radiology. 2015; 50(2): 88-100.
23. *Rahman W.T., Helvie M.A.* Breast cancer screening in average and high-risk women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022; 83: 3-14.
24. *Perry N., Broeders M., de Wolf C., Törnberg S., Holland R., von Karsa L.* European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Ann Oncol. 2008; 19(4): 614-22.
25. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 27, 2021 No. 404N "On approval of the Procedure for conducting preventive medical examinations and medical examinations of certain groups of the adult population." (In Russ)].
26. [*Vasiliev Yu.A., Kudryavtsev N.D., Mukhortova A.N., Soldatov I.V., Vladzimirsky A.V.* Performance indicators of the radiology departments of the Moscow Department of Health in 2016–2022. Healthcare manager. 2024; 5: 36-48 (In Russ)]
27. *Dembrower K., et al.* Effect of artificial intelligence-based triaging of breast cancer screening mammograms on cancer detection and radiologist workload: a retrospective simulation study. The Lancet Digital Health. 2020; 2(9): e468-e474.
28. *Iang Y., Edwards A.V., Newstead G.M.* Artificial Intelligence Applied to Breast MRI for Improved Diagnosis. Radiology. 2021; 298(1): 38-46.
29. *Prodan M., Paraschiv E., Stanciu A.* Applying Deep Learning Methods for Mammography Analysis and Breast Cancer Detection. Applied Sciences. 2023; 13(7): 4272.
30. *Arevalo J., et al.* Representation learning for mammography mass lesion classification with convolutional neural networks. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2016; 127: 248-257.
31. *Yoon J.H., Kim E.K.* Deep Learning-Based Artificial Intelligence for Mammography. Korean J Radiol. 2021; 22(8): 1225-1239.
32. *Dang L.A., Chazard E., Poncelet E., Serb T., Rusu A., Pauwels X., Parsy C., Poclet T., Cauliez H., Engelaere C., Ramette G., Brienne C., Dujardin S., Laurent N.* Impact of artificial intelligence in breast cancer screening with mammography. Breast Cancer. 2022; 29(6): 967-977.
33. *Pacilè S., Lopez J., Chone P., Bertinotti T., Grouin J.M., Fillard P.* Improving Breast Cancer Detection Accuracy of Mammography with the Concurrent Use of an Artificial Intelligence Tool. Radiol Artif Intell. 2020; 2(6): e190208.
34. *Schaffter T., Buist D.S.M., Lee C.I., Nikulin Y., Ribli D., Guan Y., et al.* Evaluation of combined artificial intelligence and radiologist assessment to interpret screening mammograms. JAMA Netw Open. 2020; 3: e200265
35. *Branco P.E.S.C., Franco A.H.S., de Oliveira A.P., et al.* Artificial intelligence in mammography: a systematic review of the external validation. Rev Bras Ginecol Obstet. 2024; 46: e-rbgo71.
36. *Lauritzen A.D., Rodríguez-Ruiz A., von Euler-Chelpin M.C., Lynge E., Vejborg I., Nielsen M., ... & Lillholm M.* An artificial intelligence–based mammography screening protocol for breast cancer: outcome and radiologist workload. Radiology. 2022; 304(1): 41-49.
37. *Kizildag Yirgin I., Koyluoglu Y.O., Seker M.E., et al.* Diagnostic Performance of AI for Cancers Registered in A Mammography Screening Program: A Retrospective Analysis. Technology in Cancer Research & Treatment. 2022; 21.
38. *Park G.E., Kang B.J., Kim S.H., Lee J.* Retrospective Review of Missed Cancer Detection and Its Mammography Findings with Artificial-Intelligence-Based, Computer-Aided Diagnosis. Diagnostics. 2022; 12: 387.
39. *Do Y.A., Jang M., Yun B.L., Shin S.U., Kim B., Kim S.M.* Diagnostic Performance of Artificial Intelligence-Based Computer-Aided Diagnosis for Breast Microcalcification on Mammography. Diagnostics. 2021; 11: 1409.
40. *Hernström V., Josefsson V., Sartor H., et al.* Screening performance and characteristics of breast cancer detected in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a randomised, controlled, parallel-group, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. Lancet Digit Health. 2025; 7(3): 175-183.
41. *Dembrower K., Crippa A., Colón E., Eklund M., Strand F.* ScreenTrustCAD Trial Consortium. Artificial intelligence for breast cancer detection in screening mammography in Sweden: a prospective, population-based, paired-reader, noninferiority study. Lancet Digit Health. 2023; 5(10): 703-711.
42. *Koch H.W., Larsen M., Bartsch H., Kurz K.D., Hofvind S.* Artificial intelligence in BreastScreen Norway: a retrospective analysis of a cancer-enriched sample including 1254 breast cancer cases. Eur Radiol. 2023; 33(5): 3735-3743.
43. *Zeng A., Houssami N., Noguchi N., Nickel B., Marinovich M.L.* Frequency and characteristics of errors by artificial intelligence (AI) in reading screening mammography: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2024; 207(1): 1-13.
44. *Elías-Cabot E., Romero-Martín S., Raya-Povedano J.L., Brehl A.K., Álvarez-Benito M.* Impact of real-life use of artificial intelligence as support for human reading in a population-based breast cancer screening program with mammography and tomosynthesis. Eur Radiol. 2024; 34(6): 3958-3966.
45. *Fisches Z.V., Ball M., Mukama T., et al.* Strategies for integrating artificial intelligence into mammography screening programmes: a retrospective simulation analysis. Lancet Digit Health. 2024; 6(11): 803-814.

46. *Chang Y.W., Ryu J.K., An J.K., et al.* Artificial intelligence for breast cancer screening in mammography (AI-STREAM): preliminary analysis of a prospective multicenter cohort study. Nat Commun. 2025; 16(1): 2248.
47. *Raya-Povedano J.L.* AI in breast cancer screening: a critical overview of what we know. Eur Radiol. 2024; 34(7): 4774-4775.
48. *Friedewald S.M., Sieniek M., Jansen S., et al.* Triaging mammography with artificial intelligence: an implementation study. Breast Cancer Res Treat. 2025; 211(1): 1-10.
49. *Gastounioti A., Desai S., Ahluwalia V.S., Conant E.F., Kontos D.* Artificial intelligence in mammographic phenotyping of breast cancer risk: a narrative review. Breast Cancer Res. 2022; 24(1): 14.
50. *Ongena Y.P., Yakar D., Haan M., Kwee T.C.* Artificial Intelligence in Screening Mammography: A Population Survey of Women's Preferences. J Am Coll Radiol. 2021; 18(1): 79-86.
51. *Wilkinson L., Gathani T.* Understanding breast cancer as a global health concern. Br J Radiol. 2022; 16(130): 20211033.
52. *Högberg C., Larsson S., Lång K.* Anticipating artificial intelligence in mammography screening: views of Swedish breast radiologists. BMJ Health Care Inform. 2023; 30(1): 100712.
53. *Katsura C., Ogunmwonyi I., Kankam H.K., Saha S.* Breast cancer: presentation, investigation and management. Br J Hosp Med (Lond). 2022; 83(2): 1-7.

© П.В. Криворотько и др., 2025
УДК 618.19-006.6-085
ББК 55.691.3-5
DOI: 10.31917/2604358

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.В. Криворотько, Н.С. Амиров, А.С. Емельянов, А.Е. Золотухина, А.О. Горина, Р.В. Донских, В.Ф. Семиглазов

NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY FOR EARLY BREAST CANCER

П.В. Криворотько
Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, врач-онколог, врач-пластический хирург.
ORCID: 0000-0002-4898-9159.
SPIN-код: 2448-7506.
Н.С. Амиров
Кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения опухолей молочной железы.
ORCID: 0000-0002-2421-3284.
SPIN-код: 7793-4290.
А.С. Емельянов
Кандидат медицинских наук, врач-онколог.
ORCID: 0000-0002-0528-9937.
SPIN-код: 6312-4894.
А.Е. Золотухина
Клинический ординатор.
ORCID: 0009-0002-1972-1660.
А.О. Горина
Аспирант, врач-онколог клинико-диагностического отделения.
ORCID: 0009-0003-9921-9642.
SPIN-код: 9447-5349.
Р.В. Донских
Кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, врач-онколог.
ORCID: 0000-0002-9391-5327.
SPIN-код: 5111-8211.
В.Ф. Семиглазов
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением опухолей молочной железы, главный научный сотрудник.
ORCID: 0000-0003-0077-9619.
SPIN-код: 3874-9539.

P.V. Krivorotko
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Head of the Breast Tumors Department, Oncologist, Plastic Surgeon at the FSBI «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of MoH of Russia.
ORCID: 0000-0002-4898-9159.
SPIN-code: 2448-7506.
N.S. Amirov
Candidate of Medical Sciences, Oncologist in the Breast Tumors Department
SPIN-code: 7793-4290.
ORCID: 0000-0002-2421-3284.
A.S. Emelyanov
Candidate of Medical Sciences, Oncologist
SPIN-code: 6312-4894.
ORCID: 0000-0002-0528-9937.

A.E. Zolotukhina
Clinical Resident
ORCID: 0009-0002-1972-1660.
A.O. Gorina
Research fellow, Oncologist
SPIN-code: 9447-5349.
ORCID: 0009-0003-9921-9642.
R.V. Donskikh
Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Oncologist
SPIN-code: 5111-8211.
ORCID: 0000-0002-9391-5327.

V.F. Semiglazov
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department of Breast Tumors,
Chief Researcher
SPIN-code: 3874-9539.
ORCID: 0000-0003-0077-9619.

Литературный обзор посвящен эволюции неоадъювантной системной терапии (НСТ) при раннем раке молочной железы (РМЖ). Рассматриваются исторические предпосылки перехода от исключительно хирургического лечения к мультимодальным стратегиям, место НСТ при различных молекулярных подтипах (HR-позитивный, HER2-позитивный, тройной-негативный) и ее влияние на частоту полного патоморфологического ответа (pCR) и отдаленные исходы. Особое внимание уделено роли pCR как инструмента эскалации и деэскалации системной и хирургической терапии, современным подходам к органосохраняющим операциям (ОСО) и аксиллярному стадированию, включая малоинвазивные стратегии при полном ответе.

Ключевые слова: *рак молочной железы, неоадъювантная терапия, полный патоморфологический ответ, pCR, деэскалация.*

This narrative review summarizes the evolution of neoadjuvant systemic therapy (NAST) in early breast cancer. It traces the shift from surgery-only management to multimodal, biology-driven treatment and discusses the role of NAST across molecular subtypes (HR-positive, HER2-positive, triple-negative), its impact on pCR rates and long-term outcomes. Particular focus is placed on pCR as a decision tool for escalation and de-escalation of systemic and locoregional therapy, contemporary concepts of breast-conserving surgery and axillary staging, and emerging minimally invasive approaches in patients with an exceptional response.

Key words: *breast cancer, neoadjuvant therapy, complete pathologic response, pCR, de-escalation.*

Введение

Рак молочной железы остается ведущим онкологическим заболеванием у женщин и одной из ключевых причин смертности от рака. По оценкам GLOBOCAN-2022, в мире было зарегистрировано 2 296 840 новых случаев РМЖ среди женщин (возраст-стандартизованный показатель – 46,8 на 100 000) и 666 103 случаев смерти от РМЖ (12,7 на 100 000), что составляло около 15% всех случаев смерти от онкологических заболеваний у женщин [1]. Самые высокие показатели заболеваемости среди регионов отмечены в Северной Америке (95,1 на 100 000), Северной и Западной Европе (90,8 и 89,8 на 100 000 соответственно). В структуре смертности наибольшее число летальных исходов приходится на Юго-Центральную Азию (135 348 случаев), затем следуют Восточная Азия (97 389) и Восточная Европа (49 973). На уровне стран 15% всех смертей от РМЖ зарегистрированы в Индии, 11% – в Китае; и по 3% в США, Индонезии, Бразилии, России, Германии и Японии по отдельности.

По уровню онкологической нагрузки Россия занимает особое положение среди стран с переходной экономикой. Исследования, основанные на данных международного исследования «Global Burden of Disease» и национальных регистров, показывают, что с 1990 по 2019 гг. возраст-стандартизованная заболеваемость РМЖ в России постоянно возрастала; наиболее резкий подъем отмечен в начале 1990-х, а затем темпы роста замедлились [2]. Рост объясняется совокупностью факторов: снижением рождаемости и поздним возрастом первых родов, увеличением распространенности ожирения и изменений в структуре питания, улучшением диагностики и случайным ранним выявлением. Согласно сопоставлению показателей по странам БРИКС, Россия имеет самый высокий возраст-стандартизованный показатель заболеваемости всеми видами рака (230,8 на 100 000 среди женщин), что связано с высоким уровнем социально-демографического развития [3]. Хотя точные текущие цифры по РМЖ за 2023–2024 гг. в открытой литературе ограничены, вклад России в общемировую смертность (≈3%) и тренд роста заболеваемости подчеркивают важность раннего выявления и совершенствования лечения.

За последние десятилетия подходы к лечению ранних форм РМЖ претерпели значительную эволюцию: от универсальных схем к индивидуализированным стратегиям. Современная тактика лечения рака молочной железы базируется на молекулярной классификации, применении прогностических и предиктивных биомаркеров, принципах персонализированного подбора оптимальной терапии и

мультимодальности, то есть сочетании хирургических методов лечения, лучевой и системной терапии. Особое значение приобрело проведение неоадъювантной системной терапии, целью которой является не только уменьшение размеров опухоли и, как следствие, выполнение менее калечащей операции, но и оценка эффективности лекарственной терапии у конкретной пациентки и персонализация последующего лечения в зависимости от достигнутого ответа.

Данный литературный обзор проведен с целью описания современных тенденций применения неоадъювантной системной терапии как обособленного этапа лечения пациентов с ранним раком молочной железы.

Исторический контекст

В середине XX века лечение РМЖ практически полностью сводилось к хирургии. В этот период времени доминировала идея Уильяма Холстеда, который рассматривал РМЖ как локально-регионарное заболевание и внедрил в практику радикальную мастэктомию (МЭ) с удалением молочной железы, большой и малой грудных мышц, – и тотальной лимфодиссекцией. Эта операция была стандартом почти в течение столетия, поскольку снижала частоту локорегионарных рецидивов (ЛР) до 6% через 5 лет, тогда как в европейских клиниках того времени этот показатель составлял 50–80% [4]. Однако с накоплением научных данных стало очевидно, что несмотря на более низкий риск местного рецидива, радикальная мастэктомия не влияет на риски отдаленного метастазирования по сравнению с менее обширными вмешательствами.

К 1970-м годам Бернард Фишер выдвинул альтернативную гипотезу, согласно которой РМЖ необходимо рассматривать как системное заболевание. Для проверки этой гипотезы под руководством Б. Фишера было инициировано несколько рандомизированных исследований Национального хирургического адъювантного проекта по раку груди и кишечника (NSABP). В рандомизированном исследовании NSABP B-04 (1971–1974 гг.) 1079 женщин с клинически отрицательными лимфоузлами были распределены между радикальной мастэктомией по Холстеду, тотальной мастэктомией с лучевой терапией на аксиллярную область и тотальной мастэктомией без лимфодиссекции, а 586 пациенток с положительными лимфоузлами – между радикальной мастэктомией и тотальной мастэктомией с лучевой терапией; адъювантная системная терапия не применялась, и спустя 3, 5, 10 и 25 лет наблюдения исследователи не увидели различий в безрецидивной или общей выживаемости между группами [5]. Основной вывод заключался в том, что более агрессивное хирургическое вмешательство не улучшает прогноз, что подтверждает системную природу заболевания и необходимость комплексного подхода к терапии. Исследование NSABP B-06 стало логическим продолжением того же направления: 2163 пациентки были рандомизированы в группу тотальной мастэктомии и в группу органосохраняющих операций с или без лучевой терапии. Как ранние, так и двадцатилетние результаты подтвердили, что выживаемость не зависит от объема операции, хотя облучение после органосохраняющих операций снижало частоту локального рецидива [6]. Совокупность этих работ радикально изменила клиническую практику: доказав, что уменьшение объема хирургии не ухудшает долгосрочных результатов, они заложили основу для органосохраняющего лечения и открыли дорогу к развитию системной терапии.

Одним из основных направлений изучения системных подходов стала адъювантная химиотерапия. В раннем клиническом исследовании Миланской группы (1973–1975 гг.) участвовало 386 женщин с пораженными лимфоузлами после радикальной мастэктомии: им проводилось либо наблюдение, либо 12 циклов комбинированной химиотерапии по схеме циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил (CMF). При медиане наблюдения 28 лет адъювантная схема CMF снижала риск рецидива на 29% (отношение рисков 0,71; 95% ДИ 0,56–0,91) и смертности на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,63–0,98) по сравнению с наблюдением [7]. Эти данные сделали CMF стандартом адъювантной терапии того времени для пациенток с высоким риском рецидива и доказали принцип, что системное лечение может предотвратить отдаленное метастазирование.

К концу 1970-х годов в практику ввели антрациклины. Доксорубицин оказался эффективным как в метастатическом, так и в адъювантном лечении. Исследование NSABP B-15 сравнило CMF с комбинацией доксорубицина и циклофосфамида (АС); эффективность оказалась сопоставимой, но АС переносился лучше и позволял завершить лечение за 3 месяца вместо 6 [8]. В результате АС стал доминирующим адъювантным режимом для пациенток с пораженными лимфоузлами.

В 1990-х годах в арсенал врачей добавились таксаны. Клиническое исследование NSABP B-28 показало, что добавление паклитаксела после АС (режим АС-Т) улучшало безрецидивную выживаемость при тенденции к улучшению общей выживаемости у больных с пораженными лимфоузлами [9]. Национальный институт рака США подтвердил эти результаты, продемонстрировав повышение безрецидивной и общей выживаемости при добавлении четырех курсов паклитаксела после АС [10]. Позднее было показано, что еженедельное введение паклитаксела эффективнее, чем введение каждые 3 недели [11].

Продолжающийся поиск способов усилить противоопухолевый эффект привел к разработке дозоуплотненных (dose-dense) режимов. Индивидуализированный метаанализ Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), включивший 37 298 женщин из 26 рандомизированных исследо-

ваний, показал, что по сравнению со стандартными трехнедельными схемами дозоуплотненная терапия достоверно снижала риск рецидива и смерти от рака молочной железы. Через 10 лет наблюдения частота рецидивов составила 28,0% в группе dose-dense против 31,4% при обычных интервалах (ОР 0,86; 95% ДИ 0,82–0,89), а смертность от рака молочной железы – 18,9% против 21,3% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,83–0,92) [12]. Эти данные свидетельствуют, что повышение интенсивности дозы за счет сокращения интервалов между циклами или последовательного введения препаратов может обеспечить дополнительное снижение риска рецидива и смертности без роста токсичности, и в современных рекомендациях такие режимы являются стандартом терапии для пациенток с высоким риском.

С учетом специфики переживаемой эпохи и отсутствия широко применяемых программ скрининга, во второй половине XX века наблюдалась высокая доля неоперабельных впервые выявленных опухолей. Доказанная эффективность адъювантной химиотерапии привела к идее ее использования в предоперационном неоадъювантном режиме в качестве средства уменьшения размеров изначально неоперабельных опухолей, а впоследствии – как инструмент уменьшения объема оперативного вмешательства при операбельном раке молочной железы [13]. В многоцентровом рандомизированном исследовании NSABP B-18 режим AC оценивали в неоадъювантном и адъювантном режимах. В группе предоперационной терапии полный или частичный клинический ответ наблюдали у 79% пациенток, патологический полный ответ достигнут у 13% пациенток; применение схемы до хирургического вмешательства ассоциировалось со снижением частоты поражения подмышечных лимфатических узлов (59% против 43%) и увеличением доли выполнения органосохраняющих операций (67% против 60%) [14]. Последующее наблюдение продемонстрировало, что безрецидивная и общая выживаемость у пациентов, получавших химиотерапию до или после операции, статистически не различаются; при этом наличие патологического полного ответа оставалось независимым предиктором благоприятного исхода [15].

Дальнейший индивидуальный анализ данных 4756 пациенток из десяти рандомизированных исследований (EBCTCG, 2018 г.) подтвердил эквивалентность неоадъювантной и адъювантной химиотерапии. При этом частота сохранения молочной железы была существенно выше в группе неоадъювантной терапии (65% против 49%), тогда как кумулятивная частота локального рецидива за 15 лет была большей (21,4% против 15,9%; отношение частот 1,37; 95% ДИ 1,17–1,61), а статистически значимых различий в риске отдаленного рецидива (38,2% против 38,0%), смертности от рака (34,4% против 33,7%) и общей смертности (40,9% против 41,2%) не было выявлено [16]. Авторы подчеркивают, что повышение частоты локальных рецидивов, вероятно, связано с более широким использованием органосохраняющих операций после неоадъювантной терапии и потенциальными трудностями точного определения границ остаточной опухоли, что требует тщательного хирургического планирования и обязательного проведения лучевой терапии. В результате на основании этих данных в современной клинической практике неоадъювантная химиотерапия стала рассматриваться как эквивалент адъювантной по онкологическим исходам.

Стоит отметить, что основные клинические исследования, сформировавшие стандарты системной химиотерапии при раннем раке молочной железы, проводились в эпоху, когда заболевание рассматривалось как относительно однородное и оценивалось преимущественно по клинико-патологическим признакам. Эти исследования, проведенные до эпохи геномной стратификации, показали снижение частоты рецидивов и смертности при использовании более интенсивных режимов, но при этом относились ко всем пациенткам как к единой группе и не учитывали биологические особенности опухолей. Лишь в начале 2000-х гг. группа исследователей под руководством Чарльза Перу провела анализ экспрессии генов на 65 образцах послеоперационного материала, полученных от 42 пациентов, что позволило выявить генетическую закономерность и впоследствии классифицировать РМЖ на 4 внутренних (intrinsic) подтипа – люминальный A, люминальный B, HER2-обогащенный и базальноподобный [17, 18]. Данная классификация изменила представление о гетерогенности болезни. Поскольку данные об экспрессии генов недоступны в большинстве лабораторий, экспертная группа консенсуса St Gallen предложила использовать «суррогатные» иммуногистохимические подтипы для терапевтических решений. Широкое внедрение данной классификации в клиническую практику переориентировало научную мысль на изучение таргетных подходов: эндокринной терапии и ингибиторов CDK4/6 для люминальных опухолей, антител и антитело-конъюгатов для HER2-положительного рака, а также иммунных и платиносодержащих схем для тройного негативного рака. Таким образом, химиотерапия остается основой системного лечения, но современные клинические исследования стремятся индивидуализировать терапию, учитывая молекулярный профиль опухоли.

Неоадъювантная терапия рака молочной железы: современное представление

Неоадъювантная терапия трижды-негативного рака молочной железы

Основной лечения трижды-негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) остается химиотерапия. При стандартной неоадъювантной химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов около трети

больных ТНРМЖ достигают полного патоморфологического ответа (pCR). При этом достижение pCR является предиктором благоприятного прогноза [19]. Несмотря на то, что в современных исследованиях не рекомендуется использовать pCR в качестве суррогатной конечной точки, оценка частоты достижения pCR вошла в практику современных клинических исследований в качестве одного из показателей эффективности исследуемой терапии.

Одной из стратегий интенсификации лечения раннего РМЖ является добавление препаратов платины (в первую очередь, карбоплатина) к стандартным режим химиотерапии. Эффективность этого подхода изучалась в нескольких крупных клинических исследованиях. Так, в исследовании CALGB 40603 (Alliance) у 443 пациенток стадий II–III ТНРМЖ оценивали дополнение карбоплатина и/или бевацизумаба к режиму АС-Т. Добавление карбоплатина достоверно повысило частоту pCR (в молочной железе и лимфоузлах) с 41% до 54%. Бевацизумаб также несколько повышал pCR в молочной железе, но не влиял на эрадикацию в лимфоузлах. Комбинация карбоплатина с бевацизумабом не привела к увеличению эффективности [20].

Другое ключевое исследование, GeparSixto, также оценивало добавление карбоплатина у пациентов с ТНРМЖ. Пациентки получали восемнадцатинедельную неоадъювантную химиотерапию паклитакселом и липосомальным доксорубицином; все больные ТНРМЖ также получали бевацизумаб. Их рандомизировали на группы: с карбоплатином или без него. Результаты показали значимое повышение частоты pCR при добавлении карбоплатина: 53,2% против 36,9% без него [21]. Через 3 года наблюдения было отмечено улучшение безрецидивной выживаемости: отсутствие прогрессирования у 86,1% пациенток с карбоплатином против 75,8% без карбоплатина [22]. Разница в общей выживаемости не достигла статистической значимости – возможно, из-за ограниченного объема выборки. Важным выводом GeparSixto стало подтверждение того, что эффект карбоплатина на pCR трансформируется в тренд улучшения долгосрочных исходов, особенно у пациенток без мутаций BRCA.

Крупнейшим рандомизированным исследованием по добавлению карбоплатина стало исследование BrighTNess, в котором 634 пациентки с ТНРМЖ стадий II–III получали стандартную схему АС-Т, и были рандомизированы в 3 группы: добавление сочетания карбоплатин+велипариб, добавление только карбоплатина, либо стандартной химиотерапии без дополнительных препаратов. Результаты подтвердили пользу платины: частота pCR повысилась до 58% при добавлении карбоплатина против 31% при стандартном режиме (p<0,001). Включение велипариба не дало дополнительного преимущества – группа «карбоплатин+велипариб» показала схожий pCR 53% [23]. Таким образом, основным активным компонентом был именно карбоплатин. Через 4 года наблюдения в BrighTNess было продемонстрировано, что повышение pCR конвертируется в улучшение бессобытийной выживаемости (EFS): HR=0,57 для добавления карбоплатина по сравнению со стандартом [24]. На основе совокупности этих данных использование платины в неоадъювантной терапии ТНРМЖ стало широко применяться на практике.

В последние годы революционные изменения в лечении ТНРМЖ связаны с иммунотерапией – в частности, с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Наибольший прогресс был достигнут с препаратом пембролизумаб. В исследовании фазы III KEYNOTE-522 изучалось добавление пембролизумаба к неоадъювантной химиотерапии (паклитаксел+карбоплатин → АС) у пациенток с ТНРМЖ стадий II–III. Дизайн исследования также предполагал продолжение пембролизумаба в адъювантном режиме в общей сложности до одного года терапии. Добавление пембролизумаба достоверно увеличило pCR с 51,2% до 64,8% (разница 13,6%, p<0,001) [25]. Не менее важно, что иммунотерапия улучшила и долгосрочную эффективность лечения: трехлетняя выживаемость без событий составила 84,5% в группе пембролизумаба против 76,8% в группе только химиотерапии (HR=0,63, p<0,001) [26]. При дальнейшем наблюдении был зафиксирован и прирост общей выживаемости: пятилетняя ОВ достигла 86,6% в иммунной группе против 81,7% в контроле, разница статистически значима (p=0,002) [27]. Выигрыш от добавления пембролизумаба отмечался во всех основных подгруппах, независимо от статуса PD-L1, степени поражения лимфоузлов или стадии заболевания. Эти результаты сделали комбинацию «неоадъювантная химиотерапия+пембролизумаб» новым стандартом лечения раннего ТНРМЖ.

Другой ингибитор контрольных точек – атезолизумаб, – также испытывался в неоадъюватной терапии. В исследовании IMpassion031 333 пациентки получали неоадъювантно схему наб-паклитаксел → доксорубицин/циклофосфамид в комбинации с атезолизумабом или плацебо. Частота достижения pCR была статистически значимо выше при добавлении атезолизумаба: 58% против 41% в общей популяции ТНРМЖ (p=0,004). Особенно выраженным был эффект у PD-L1-позитивных опухолей (pCR 69% vs 49%) [28]. Однако последующее наблюдение (~3 года) не выявило статистически значимых различий по безрецидивной и общей выживаемости между группами, несмотря на тренд в пользу иммунотерапии [29]. Похожие результаты получили и другие работы с атезолизумабом. В частности, исследование GeparDouze, где добавление атезолизумаба увеличило pCR (63% vs 57%), но не улучшило EFS (HR: 0,8; 95% ДИ: 0,62–1,03) [30]. В то же время ряд более мелких исследований (например, GeparNuevo с дурвалумабом) указывают на потенциальную пользу иммунотерапии, хотя статистическая значимость там не была достигнута

из-за малых выборок [31]. В целом текущие данные демонстрируют, что пембролизумаб уверенно улучшает исходы раннего ТНРМЖ, тогда как для атезолизумаба доказательств влияния на выживаемость недостаточно.

Неоадъювантная терапия HER2-позитивного рака молочной железы

Разработка таргетных анти-HER2-препаратов значительно изменила прогноз заболевания при HER2-позитивном подтипе РМЖ. Одним из первых исследований таргетной терапии в неоадъювантном режиме стало исследование NOAH, которое продемонстрировало, что добавление трастузумаба к химиотерапии повысило частоту pCR с 19% до 38%, что сопровождалось улучшением трехлетней бессобытийной выживаемости (HR 0,64) [32]. Благодаря этим результатам трастузумаб стал неотъемлемой частью неоадъювантной терапии HER2-позитивного РМЖ.

Помимо трастузумаба, был создан ряд других анти-HER2-агентов – моноклональных антител, антител, конъюгированных с цитотоксином, и ингибиторов тирозинкиназы. В неоадъювантной терапии HER2-позитивного РМЖ стандартом сегодня является комбинация химиотерапии с двойной блокадой HER2-рецептора двумя моноклональными антителами. Наиболее успешной оказалась комбинация двух антител, нацеленных на разные эпитопы HER2. В исследовании NeoSphere добавление второго антитела – пертузумаба, – к трастузумабу с доцетакселом достоверно повысило частоту pCR по сравнению с блокадой HER2 одним препаратом (45,8% против 29,0%) [33]. При этом блокада HER2 без химиотерапии оказалась недостаточной (pCR лишь 16,8% при комбинации пертузумаб+трастузумаб без цитостатиков). Другое исследование, TRYPHAENA, подтвердило, что двойная блокада (трастузумаб+ператузумаб) эффективно сочетается как с антрациклиновыми, так и с безантрациклиновыми режимами химиотерапии: pCR был достигнут примерно у 46–52% пациенток в разных группах, существенных различий между режимами не было отмечено [34]. Рандомизированное исследование TRAIN-2 прямо сравнило применение антрациклинов: пациентки получали либо 8 циклов по схеме карбоплатин+паклитаксел+двойная блокада HER2, либо 3 цикла FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) → 6 циклов карбоплатин+паклитаксел (в обеих схемах – трастузумаб+ператузумаб). Частота pCR оказалась одинаково высокой в обеих группах (67% vs 68%, p=0,95) [35]. Долгосрочные результаты TRAIN-2 также не продемонстрировали различий, что подтвердило возможность отказа от антрациклинов без потери эффективности при одновременном снижении токсичности [36]. Таким образом, двойная анти-HER2-терапия на фоне химиотерапии позволяет достичь патологического полного ответа более чем у половины пациенток с HER2-позитивным РМЖ. По данным различных исследований, частота pCR при современной терапии составляет ~50–70% в зависимости от схемы терапии и биологических характеристик опухоли. Особенно высокие показатели наблюдаются у больных с HER2-позитивными опухолями без экспрессии гормональных рецепторов (ER/PR-негативными).

Достижение pCR ассоциировано с благоприятным прогнозом, тогда как у пациентов с остаточной опухолью риск рецидива существенно выше. Это послужило основой для персонализированного подхода в адъювантной терапии в зависимости от достигнутого эффекта. В крупном исследовании KATHERINE пациенты с остаточной опухолью после стандартной неоадъювантной терапии (включавшей трастузумаб±ператузумаб) рандомизировались на последующее лечение: продолжение трастузумаба (контроль) или переключение на трастузумаб эмтанзин (T-DM1). Семилетняя выживаемость без инвазивного заболевания составила 80,8% в группе T-DM1 против 67,1% в группе контроля. Более того, применение T-DM1 было ассоциировано со снижением риска смерти на 34% (HR 0,66; 95% ДИ, 0,51-0,87; p=0,003) [37]. Результаты данного исследования закрепили препарат T-DM1 в качестве стандарта постнеоадъювантной терапии при остаточной инвазивной опухоли.

Однако в недавно проведенном исследовании DESTINY-Breast05, в котором трастузумаб дерукстекан (T-DXd) сравнивался с T-DM1 у пациентов с остаточной инвазивной опухолью после стандартной неоадъювантной анти-HER2-терапии было продемонстрировано достоверное и клинически значимое снижение риска инвазивного рецидива или смерти при применении T-DXd по сравнению с T-DM1. В исследование включили 1635 пациенток с высоким риском рецидива. Препарат T-DXd достоверно и клинически значимо улучшил инвазивную безрецидивную выживаемость по сравнению с T-DM1: снижение риска инвазивного рецидива или смерти на 53% (HR 0,47; 95% ДИ, 0,34–0,66; p<0,0001). Трехлетняя выживаемость без инвазивного заболевания составила 92,4% для T-DXd против 83,7% для T-DM1 – почти девятипроцентный абсолютный выигрыш [38]. В совокупности эти данные позиционируют T-DXd как предпочтительный вариант постнеоадъювантной терапии у пациенток с резидуальной HER2-позитивной опухолью, фактически вытесняя T-DM1 с роли стандарта в этой клинической ситуации.

В настоящее время изучается и неоадъювантная роль T-DXd. В исследовании DESTINY-Breast11 у пациенток с HER2-позитивным РМЖ высокого риска (cT3–4 и/или cN+) сравнивали между собой 3 режима: T-DXd в монорежиме, T-DXd×4 с последующим THP (паклитаксел/трастузумаб/пертузумаб)×4 и стандартный ddAC×4 → THP×4. Наиболее высокие пока-

затели эффективности продемонстрировала схема T-DXd → THP: частота pCR составила 67% по сравнению 56% в группе ddAC→THP, при этом доля пациентов с RCB 0–I достигала 81% против 69% на стандартной терапии. Даже монотерапия T-DXd обеспечила pCR примерно у половины больных, что сопоставимо с результатами антрациклин-содержащей схемы. Данные по выживаемости пока остаются незрелыми и окончательная оценка влияния режима на долгосрочную выживаемость требует более продолжительного наблюдения [39].

Таким образом, сама по себе информация о достижении или недостижении pCR превратилась в инструмент планирования терапии – для пациентов с неполным эффектом стала доступна эскалация терапии. Напротив, пациенты, достигшие полного ответа, как правило, имеют благоприятный исход при продолжении стандартной анти-HER2 терапии.

Неоадъювантная терапия HR-позитивного рака молочной железы

Неоадъювантная терапия HR-позитивного рака молочной железы остается одним из наиболее дискуссионных разделов системного лечения раннего РМЖ. В отличие от трижды-негативного и HER2-позитивного подтипов, частота pCR при стандартной неоадъювантной химиотерапии (НХТ) у люминальных опухолей, как правило, не превышает 10–15%, а прогностическая ценность pCR для выживаемости существенно ниже. При этом крупные метаанализы показывают, что ассоциация pCR с улучшением выживаемости выражена преимущественно при тройном негативном и HER2-позитивном раке, тогда как в HR-позитивной/HER2-негативной группе связь pCR с показателями выживаемости значительно слабее или вовсе отсутствует [40]. Таким образом, для HR-позитивных/HER2-негативных опухолей ключевым фактором прогноза остается не столько факт достижения pCR, сколько исходный и послеоперационный объем опухолевой нагрузки, биологические особенности опухоли и длительность последующей эндокринной терапии. Поэтому назначение НХТ при HR-позитивном раке рассматривается не как универсальный стандарт, а как опция для строго отобранных категорий пациенток.

Абсолютными показаниями к неоадъювантному системному лечению (независимо от подтипа) традиционно считаются местнораспространенные и первично неоперабельные формы (T3–4, фиксированные или массивно пораженные лимфоузлы, воспалительный рак), когда без предварительной системной терапии невозможно выполнить радикальную операцию или требуется существенное уменьшение объема опухоли для технически выполнимой резекции. В контексте люминальных подтипов сюда относятся крупные HR-позитивные опухоли при относительно небольшом объеме молочной железы, когда снижение размера очага позволяет перейти от мастэктомии к органосохраняющей операции, а также случаи выраженного лимфогенного распространения, при которых НХТ используется для уменьшения объемов поражения и, потенциально, деэскалации объема хирургического вмешательства на аксиллярной области. Во всех остальных ситуациях решение о назначении НХТ у HR-позитивного РМЖ является предметом индивидуализированного выбора с учетом прогностического риска, ожидаемой чувствительности к химиотерапии и альтернативы в виде неоадъювантной эндокринной терапии.

Предикторы эффективности химиотерапии при люминальных опухолях во многом совпадают с классическими факторами агрессивности: высокая степень злокачественности (G3), повышенный индекс пролиферации Ki-67, низкая или умеренная экспрессия гормональных рецепторов (особенно отсутствие или низкий уровень PR), молодой возраст пациентки и степень поражения лимфоузлов. На практике выбор в пользу НХТ при HR-позитивном раке чаще делается у пациенток с клинически и/или биологически неблагоприятным профилем: крупные или множественные узловые поражения, высокий Ki-67, G3, отсутствие PR, наличие отягощающих клинико-генетических факторов (например, носительство BRCA-мутаций). При этом даже в этих группах ожидаемая частота pCR остается умеренной; целью НХТ скорее становится клинический и рентгенологический ответ, позволяющий изменить объем операции.

Важную роль в принятии решения о целесообразности НХТ у пациенток с HR-позитивным ранним РМЖ играют мультигенные прогностические панели (Oncotype DX, MammaPrint и др.) и интегральные клинико-геномные шкалы. Они изначально разрабатывались и валидировались преимущественно в адъювантном контексте, но полученные данные логично экстраполируются на неоадъювантную ситуацию. Низкий геномный риск с высокой вероятностью свидетельствует о минимальной добавочной пользе химиотерапии по сравнению с одной эндокринной терапией; таким пациенткам рациональнее предлагать операцию и/или неоадъювантную эндокринную терапию, а не НХТ. Напротив, высокий геномный риск служит аргументом в пользу использования химиотерапии – в том числе в неоадъювантном режиме, особенно при наличии клинических факторов высокого риска. Дополнительными инструментами являются оценка исходного и динамического уровня Ki-67 и изменение экспрессии маркеров на фоне тестового курса эндокринной терапии (концепция ранней оценки ответа и индекса PEPI), что позволяет стратифицировать больных на группы с высоким и низким риском остаточного заболевания и потенциальной необходимости эскалации системного лечения.

На фоне ограниченной чувствительности люминальных опухолей к цитотоксической терапии

значительный интерес вызывает неоадъювантная эндокринная терапия (НЭТ) как более биологически обоснованный и менее токсичный подход. У постменопаузальных пациенток с HR-позитивными опухолями неоадъювантное применение ингибиторов ароматазы в течение 4–6 месяцев (иногда до 12) позволяет добиться клинически значимого уменьшения размера опухоли и увеличить частоту органосохраняющих операций; при этом токсичность существенно ниже, чем при НХТ [41]. Предоперационная эндокринотерапия также используется как «тест» чувствительности: снижение Ki-67 и уменьшение объема опухоли на фоне НЭТ ассоциированы с благоприятным прогнозом, тогда как отсутствие динамики может служить сигналом к рассмотрению химиотерапии в до- или послеоперационном режиме[42]. Наиболее активно эта стратегия применяется у пожилых и коморбидных пациенток, для которых риск осложнений НХТ непропорционален ожидаемой пользе.

Современные тенденции в неоадъювантной терапии HR-позитивного РМЖ связаны с исследованием таргетных и иммуноонкологических препаратов в комбинации с гормонотерапией и/или химиотерапией. Наибольшее внимание уделяется ингибиторам CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб), которые в метастатическом контексте радикально изменили прогноз HR-позитивного рака. В ряде неоадъювантных исследований комбинация ингибитора CDK4/6 с ингибиторами ароматазы показала выраженное снижение Ki-67 и более глубокое подавление пролиферации по данным серийных биопсий по сравнению с монотерапией гормональными препаратами. Однако рост частоты клинических ответов и pCR пока невелик, а влияние на отдаленную выживаемость остается неясным [43]. Иммунотерапия (ингибиторы PD-1/PD-L1) при HR-позитивном раннем РМЖ изучена ограниченно; первые результаты крупных рандомизированных исследований демонстрируют возможность умеренного повышения частоты pCR в подгруппах высокого риска, но ее место в стандартах лечения еще не определено [44].

В целом неоадъювантная терапия HR-позитивного рака молочной железы постепенно смещается от «рутинной» химиотерапии в сторону более тонко стратифицированных стратегий, где выбор между НХТ, НЭТ и их комбинациями определяется индивидуальным риском, молекулярными характеристиками опухоли и ожидаемым балансом эффективности и токсичности.

Деэскалация хирургии рака молочной железы после неоадъювантной терапии

Неоадъювантная системная терапия с момента ее первоначального применения у пациентов с неоперабельным раком молочной железы до современного использования при операбельном заболевании для снижения стадии опухоли и повышения возможности органосохраняющих операций претерпела значительные изменения. Ключевыми аспектами эволюции НСТ являются персонализация лечения на основе молекулярных подтипов опухоли, развитие таргетной терапии и эндокринотерапии, а также фокус на оценку патоморфологического ответа как прогностического маркера.

Частота ОСО при НСТ в эпоху до трастузумаба

Первые рандомизированные исследования сравнивали НСТ с адъювантной химиотерапией, чтобы ответить на вопрос, дает ли предоперационное системное лечение преимущество в выживаемости больных РМЖ. Метаанализ 10 рандомизированных исследований, (1983–2002 гг.) показал отсутствие различий в отдаленном рецидивировании, в смертности от рака молочной железы и в смертности от любых других причин между группами НХТ и адъювантной химиотерапии (16). При этом у пациенток, получавших НХТ, частота ОСО была значительно выше (65%) по сравнению с теми, кому сначала выполняли операцию, а затем проводили адъювантную химиотерапию (49%). Эти данные демонстрируют потенциальное хирургическое преимущество НХТ перед адъювантной химиотерапией.

Исследования EORTC 10902 и NSABP B-18 изучали частоту конверсии хирургического лечения в ОСО при использовании схем НСТ без таксанов у пациенток с операбельным РМЖ, которым изначально требовалась мастэктомия. Частота конверсии хирургического вмешательства составила 23–27% [45]. Но стоит отметить, что эти исследования проводились в «эпоху до трастузумаба», при ограниченном понимании биологии опухоли и с использованием архаичных схем химиотерапии.

Частота ОСО при НСТ в современную эпоху

Исследование ACOSOG Z1071 – одногрупповое проспективное многоцентровое исследование, предназначенное для оценки частоты ложноотрицательных результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) после НХТ. В нем ретроспективно оценивались частота pCR в молочной железе, частота ОСО в зависимости от рецепторного статуса опухоли. Среди 694 подходящих пациенток частота pCR в молочной железе была выше у пациенток с трижды негативным и HER2-положительным раком молочной железы (48% и 50% соответственно) по сравнению с HR+/HER2− раком (16%; $p < 0{,}0001$); частота ОСО также была выше у пациенток с трижды негативным и HER2+ раком (47% и 43% соответственно), чем у пациенток с HR+/HER2− раком (35%; $p = 0{,}019$) [46].

Более поздние рандомизированные исследования CALGB 40601, CALGB 40603, BrighTNess специально изучали частоту конверсии операции от мастэктомии к ОСО у пациенток с трижды негативным и HER2-положительным раком молочной железы [47–49]. Эти исследования в совокупности

показали, что частота конверсии составила 42–53% при использовании НХТ.

В одноцентровом исследовании Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, Нью-Йорк, США) специально изучали, как часто пациентки, изначально не подходившие для ОСО из-за большого размера опухоли относительно объема молочной железы, после неоадъювантной химиотерапии становились подходящими кандидатами для ОСО. По результатам исследования 48% пациенток с большим размером опухоли избежали мастэктомии благодаря НХТ [50].

В метаанализе EBCTCG были высказаны опасения относительно онкологической безопасности ОСО после неоадъювантной химиотерапии [16]. Увеличение частоты локального рецидива составило 5,5% у пациентов, получавших НХТ, по сравнению с теми, кому операция выполнялась сразу. Пятнадцатилетняя частота ЛР: 21,4% (НХТ) против 15,9% (операция без НХТ), p = 0,0001. Десятилетняя частота ЛР: 15,1% (НХТ) против 11,1% (операция без НХТ), p = 0,010. При этом в группе НХТ большему проценту пациентов выполняли ОСО (65%) по сравнению с группой без НХТ (49%). Эти данные вызвали опасения относительно безопасности ОСО после НХТ и породили предположение, что увеличение ЛР могло быть связано с группой пациентов, у которых произошла конверсия хирургического вмешательства с мастэктомии на ОСО благодаря НХТ. Важно отметить: испытания, включенные в метаанализ, проводились до внедрения таргетной системной терапии и современных патоморфологических, радиологических и хирургических методик, что также могло повлиять на наблюдаемые различия в ЛР.

Чтобы прояснить эту клиническую неопределенность, A. Mamtani et al. использовали проспективную базу данных неоадъювантного лечения больных РМЖ в MSKCC для сравнения частоты ЛР между пациентами, изначально подходившими для ОСО и пациентами, изначально не подходившими для ОСО, но перешедшими в группу ОСО после НХТ [51]. При медиане наблюдения 35 месяцев четырехлетняя выживаемость без ЛР для всей когорты составила 96,2% (95% ДИ: 94,5–97,9%). Отсутствовали различия между следующими группами: изначально подходившие для ОСО – 98,1%; не подходившие для ОСО, но перешедшие на них – 93,7%; не подходившие для ОСО и перешедшие на мастэктомию: 97,3% (p = 0,17).

Авторы проспективного многоцентрового адаптивного рандомизированного испытания I-SPY2 сообщили об отсутствии разницы в частоте локорегионарных рецидивов и выживаемости без ЛР у пациентов после ОСО и мастэктомии при медиане наблюдения 3,5 года [52]. Общая частота локорегионарного рецидива составила 6,3%; у пациентов, которым была сделана ОСО: 5,4%; у пациентов после мастэктомии: 7% (p = 0,18). Многофакторный анализ не выявил связи между объемом местного хирургического вмешательства и выживаемостью без ЛР (p = 0,89). При этом с более короткой выживаемостью без локорегионарного рецидива стали следующие факторы: трижды негативный подтип опухоли, более высокая клиническая стадия Т, наличие остаточной опухоли после НХТ.

Полученные результаты свидетельствуют о безопасности выполнения органосохраняющего лечения у больных раком молочной железы после неоадъювантной терапии, но удаление всего первоначального опухолевого объема сводит на нет преимущества НХТ и может привести к ненужным мастэктомиям.

В ретроспективном исследовании The University of Texas MD Anderson Cancer Center (Хьюстон, США) оценивали влияние НХТ на объем удаляемой ткани и частоту повторных резекций после ОСО [53]. У пациентов с клиническими стадиями Т2–Т3 объем ткани, удаляемой при ОСО, в группе НХТ по сравнению с группой первичной операции (113 $см^3$ против 213 $см^3$, p = 0,0043) был значительно меньше. При этом исходные размеры опухолей в обеих группах были схожими и не было выявлено различий в частоте повторных резекций между группами. При медиане наблюдения 33 месяца также не наблюдалось различий в частоте локального рецидива. Результаты данного исследования подтверждают выводы о том, что у пациентов с унифокальным заболеванием, у которых объем опухоли достаточно уменьшился для сохранения молочной железы, объем резекции должен определяться данными визуализации после НХТ, то есть новыми границами, а не первоначальным объемом опухоли [53].

Для пациентов с инвазивным раком молочной железы, которым сразу проводят ОСО с последующей радиотерапией, консенсусные рекомендации SSO/ASCO/ASTRO допускают чистый край резекции как отсутствие патоморфологической краски на опухолевых клетках («no ink on tumor») для оптимального локального контроля над заболеванием [54]. Однако эти рекомендации неприменимы к пациентам, получающим НХТ, из-за опасений по поводу более высокой остаточной опухолевой нагрузки у пациентов с рассеянным поражением вблизи края резекции. Влияние ширины края резекции на частоту ЛР у пациентов, которым после НХТ выполняли ОСО и облучение всей молочной железы, оценивали в двух ретроспективных исследованиях [55, 56]. По результатам анализа не было выявлено различий в частоте ЛР между пациентами с шириной края резекции ≤ 2 мм и > 2 мм, что позволяет сделать вывод: для пациентов, получающих НХТ, допустимым краем резекции также является «no ink on tumor».

С учетом частоты достижения полного патоморфологического регресса после неоадъювантной терапии в 50–70%, особенно при трижды негативном или HER-2-положительном раке молочной железы

становится логичным вопрос, каков же оптимальный край резекции при pCR? У пациентов с исключительным ответом на неоадъювантную терапию можно избежать «классического» хирургического вмешательства, если отсутствие остаточной опухоли точно оценено нехирургическими методами – в том числе, с помощью малоинвазивной вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ). Однако неинвазивные методы диагностики не всегда точно подтверждают или исключают остаточное заболевание в молочной железе после неоадъювантной терапии.

В исследовании RESPONDER вакуум-аспирационная биопсия недостаточно надежно исключала остаточное заболевание: частота ложноотрицательных результатов (FNR) при всех биологических подтипах опухоли составила 17,8% у пациентов, получавших неоадъювантную терапию [57]. В объединенном анализе данных пациентов, получавших неоадъювантную химиотерапию в Королевской больнице Марсден (Сеульский национальный университет и онкологический центр MD Anderson, Южная Корея) биопсия под визуализационным контролем показала FNR 18,6% [58]. В исследовании MICRA (Minimally Invasive Complete Response Assessment) биопсия под ультразвуковым контролем не позволила точно определить pCR: FNR составил 47% у пациентов, достигших частичного (rPR) или полного (rCR) радиологического ответа по МРТ после неоадъювантной терапии [59].

Дальнейшие исследования малоинвазивных методов диагностики полного патоморфологического регресса на основе алгоритмов машинного обучения позволили разработать суперсовременную технику «интеллектуальной» ВАБ. Данный метод показал высокую надежность в определении резидуального заболевания после неоадъювантной терапии [60–62]. Алгоритм обучался, тестировался и валидировался на данных пациентов с диагнозом «рак молочной железы cT1–3, cN0 или N+, HER-2-положительным, трижды негативным или люминальным B-подтипом с высокой пролиферативной активностью», которым проводили ВАБ перед стандартной операцией. Результаты работы «интеллектуальной системы ВАБ» были таковы: частота ложноотрицательных заключений: 0,0–5,2%, специфичность – 37,5–40,0%, площадь под ROC-кривой – 0,91–0,92 для выявления резидуальной опухоли (ypT + или *in situ*, или ypN+) после неоадъювантной терапии.

На основании этих данных в семи медицинских центрах США с 2017 по 2021 гг. было проведено одногрупповое проспективное нерандомизированное клиническое исследование II фазы «Отказ от хирургии молочной железы после неоадъювантной терапии». В исследование включались пациенты с инвазивным трижды-негативным или HER2-позитивным РМЖ стадии cT1–2N0–1M0. После проведения неоадъювантной терапии пациентам выполнялась ВАБ опухолевого ложа иглой калибра 9G с удалением не менее двенадцати биопсийных блоков. В исследование было включено 50 пациенток. Их средний возраст составил 62 [55–77] года. По данным ВАБ, pCR в молочной железе был подтвержден у 31 пациентки (62%; 95% ДИ: 47,2–75,34%). При медиане наблюдения 55,4 месяца частота рецидивов в ипсилатеральной молочной железе составила 0%, а безрецидивная и общая выживаемость у пациенток без хирургического вмешательства – 100% [63].

В отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России был проведен анализ результатов лечения 81 пациента, которым выполнялись различные виды вмешательств на молочной железе. В группе органосохраняющей операции было 39 пациентов, в группе мастэктомии – 19 пациентов, в группе ВАБ – 23 пациента. В исследование включались пациенты с унифокальным инвазивным HER2+ и ТНРМЖ (cT1–2N0–1M0), у которых был гистологически подтвержден полный патоморфологический ответ (ypT0N0) на НСТ. Медиана наблюдения составила 24 месяца. Двухлетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе составила 100% в группе ОСО vs 100% в группе МЭ vs 91,3% в группе ВАБ [p=0,159]. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 97,4% в группе ОСО vs 94,7% в группе МЭ vs 87,0% в группе ВАБ [p=0,396]. Отношение риска (HR) рецидива в зависимости от выполненного хирургического вмешательства не отличалось [63].

Хирургическое вмешательство у больных, достигших pCR после неоадъювантной терапии может не иметь терапевтической пользы, так как опухоль уже уничтожена системной терапией. Несмотря на поистине изумительные результаты приведенных исследований, исключение хирургического вмешательства из алгоритма лечения РМЖ у пациентов с исключительным ответом на неоадъювантную терапию требует дальнейших клинических испытаний.

Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных РМЖ после НХТ

Биопсия сигнальных лимфатических узлов у пациентов с РМЖ без клинических данных о поражении лимфатических узлов до и после НХТ доказала свою безопасность и эффективность. Сразу 4 крупных исследования – Classe (2019), Kahler-Ribeiro-Fontana (2020), Martelli (2020) и Wong (2021), – исследовали частоту развития аксиллярного рецидива у данной категории больных. При медианах наблюдения 36, 92, 108, 36 месяцев частота рецидива составила соответственно 0,2%, 2,3%, 0%, 1% [64–67].

С 2019 г. консенсус международных экспертов по первичному лечению раннего рака молочной железы в Сан-Галлене рекомендует БСЛУ как возможную опцию хирургического стадирования аксиллярной области у больных РМЖ без клинических данных о поражении лимфатических узлов до и после НХТ,

позволяющую проводить точную оценку патоморфологического ответа опухоли и регионарных лимфатических узлов.

Еще более интересной с научной точки зрения является группа больных РМЖ, у которых под воздействием неоадъювантной терапии происходит конверсия стадии из cN+ в ycN0. В трех проспективных клинических испытаниях (ACOSOG Z1071, SENTINA и SN FNAC) оценивалась точность БСЛУ для пациентов, у которых было подтверждено поражение подмышечных лимфатических узлов до начала лечения, но которые после НХТ достигли клинической конверсии в ycN0 [68–70]. Критически важным для успешного применения БСЛУ в этой клинической ситуации является показатель ложноотрицательных заключений. Общие показатели ложноотрицательных заключений в этих исследованиях колебались от 8,4% до 12,6%. Однако частота ошибочных заключений об аксиллярном статусе уменьшалась, если были удалены по меньшей мере 2 сигнальных лимфоузла и если использовалась двойная маркировка СЛУ (радиоизотоп и синий краситель) в диапазоне от 4,9% до 10,8%.

Подгрупповой анализ исследования ACOSOG Z071 продемонстрировал, что показатель ложноотрицательных заключений при БСЛУ после НХТ может быть дополнительно уменьшен путем идентификации и удаления лимфатического узла, который был подвергнут биопсии до НХТ (подтвержденный метастатический лимфоузел) [68]. Чаще всего данный лимфоузел определялся как узел с рентгеноконтрастной клипсой, помещенной во время первичной биопсии. В испытании ACOZOG, когда маркированный лимфоузел находился в пределах удаленных СЛУ (171 пациент), показатель ложноотрицательных заключений равнялся 6,8% по сравнению с 19%, когда маркированный лимфоузел был обнаружен в препарате подмышечной клетчатки после полной лимфодиссекции (24 пациента) [68]. Удаление маркированного лимфоузла как одного из СЛУ является принципиальным доказательством безопасности использования БСЛУ. В ситуациях, когда маркированный лимфоузел не идентифицирован как один из СЛУ, можно предположить, что лимфодренаж был изменен при ответе на НСТ, так что маркированный лимфоузел больше в нем не участвует. В таких случаях конкретная идентификация и удаление маркированного узла дополнительно к СЛУ по лимфатическому картированию приводит к снижению ложноотрицательных заключений. Кроме того, данная процедура успокаивает и пациента, и хирурга одним осознанием того, что лимфатический узел, который был до начала лечения метастатическим, после НСТ стал «чистым» (ypN0).

Исследования последних лет показывают, что примерно в 25% случаев первично маркированный лимфоузел не является одним из идентифицированных СЛУ. Однако для улучшения идентификации маркированного лимфоузла все же было описано несколько методов. К ним относятся татуаж, установка проводников и размещение радиоактивных зерен или радиочастотных отражателей. Один из более обширных опытов в 2016 г. был представлен исследователями из онкологического центра The University of Texas MD Anderson Cancer Center [71]. Следует отметить, что в этом опыте исследователям удалось уменьшить показатель ложноотрицательных заключений до 1,4%. Признание важности удаления лимфоузлов, ранее подвергшихся биопсии, в дополнение к СЛУ привело к пересмотру руководящих принципов National Comprehensive Cancer Network (NCCN), которые поддерживают возможность проведения БСЛУ для пациентов с метастатическими лимфоузлами до начала лечения (cN1) при условии маркировки лимфоузлов и их задокументированного удаления. Данная методика получила название таргетной аксиллярной диссекции.

На отделении опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2019–2021 гг. проходило исследование «Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных раком молочной железы категории cN+, перешедших в категорию ycN0 после неоадъювантной терапии». У всех пациентов, включенных в исследование, исходный статус аксиллярных лимфатических узлов квалифицировался как cN1. Всем пациентам проводилась неоадъювантная системная терапия и последующая биопсия сигнальных лимфатических узлов. У пациентов с доказанными гистологически еще при первичном диагнозе метастатическими лимфатическими узлами (cN1) выполнялась маркировка лимфоузлов до начала НХТ с использованием микроисточника I-125 и таргетная аксиллярная лимфодиссекция после завершения неоадъювантной системной терапии. У этих же пациентов после выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной аксиллярной лимфодиссекции выполнялась полная (стандартная) аксиллярная лимфодиссекция с целью определения частоты ложноотрицательных заключений биопсии и онкологической безопасности изучаемой процедуры. Частота идентификации только одного сигнального лимфатичекого узла составила 21% (40 из 193 пациентов), двух сигнальных лимфатических узлов – 30% (58 из 193 пациентов), более трех – 49% (95 из 193 пациентов).

При обнаружении только одного сигнального лимфатического узла частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (4 из 20) (95% ДИ, 5,7–43,7). При обнаружении двух сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 20,0% (6 из 30) (95% ДИ, 7,7–38,6). При обнаружении трех сигнальных лимфатических узлов частота ложноотрицательных заключений БСЛУ составила 4,7% (2 из 43) (95% ДИ, 0,0–15,8). Среди 45 пациентов, которым до начала лечения был установлен микроисточник с радио-

изотопом йода-125, частота идентификации маркированного узла составила 100%. У 19 пациентов в лимфатических узлах были обнаружены опухолевые клетки. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с БСЛУ составила 5,3% (1 из 19) (95% ДИ, 0,0–26,0).

Таргетная аксиллярная диссекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов (при условии удаления трех СЛУ) являются надежными методами идентификации пациентов, у которых системная терапия может гарантированно привести к достижению полного регресса регионарных лимфатических узлов (ypN0), тем самым избавляя больных от необходимости калечащей полной аксиллярной лимфодиссекции [72].

Отдаленные онкологические результаты биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной аксиллярной лимфодиссекции при конверсии из cN+ в ypN0 изучались в исследованиях Kahler-Ribeiro-Fontana (2020), Martelli (2020), Piltin (2020) и Wong (2020). При медианах наблюдения 92, 108, 34 и 36 месяцев, частота аксиллярного рецидива соответственно составила 1,6%, 0%, 0,6% и 0% [66, 67, 73].

Современные проспективные исследования, посвященные аксиллярной хирургии

В 2020 г. было проведено проспективное наблюдательное исследование AXSANA (AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment), которое изучало оптимальный подход к хирургическому стадированию аксиллярной области у пациентов, перешедших из клинически позитивного в клинически негативный статус лимфоузлов после неоадъювантной терапии (cN+ → ycN0) [74]. Основными конечными точками в исследовании явились онкологические исходы лечения РМЖ.

Исследование Alliance A011202, проведенное в 2022 г., было нацелено на пациентов с диагнозом «рак молочной железы и позитивным сигнальными лимфоузлами после неоадъювантной терапии». Оно должно было ответить на вопрос, можно ли заменить полную аксиллярную лимфодиссекцию на дистанционную лучевую терапию у этой категории больных [75].

Отказ от аксиллярной хирургии у больных РМЖ после НХТ

Концепция отказа от хирургии РМЖ в пользу микроинвазивных вмешательств – таких как ВАБ, – предусматривает также и отказ от хирургического стадирования аксиллярной области.

Достижение полного патоморфологического регресса первичной опухоли в молочной железе является надежным предиктивным фактором отсутствия опухолевых клеток в лимфатических узлах, особенно при трижды-негативном и HER2-позитивном РМЖ. Анализ результатов лечения свыше 5000 больных в исследовании A.U. Barron et al., проведенном в 2018 г., показал, что при достижении полного регресса первичного очага в молочной железе частота статуса ypN0 достигает 98,4% [76]. Исследование, проведенное в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2019 по 2021 гг., также подтвердило, что минимальная частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах наблюдалась при достижении полного регресса первичного очага у больных HER2-позитивным и трижды-негативным раком молочной железы (p=0,013).

На основании полученных данных в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова был разработан протокол клинического исследования SLOAN (Sentinel Lymph Node Biopsy vs Observation After Neoadjuvant Treatment). Его гипотеза состоит в том, чтобы доказать онкологическую безопасность исключения БСЛУ при достижении полного патоморфологического регресса опухоли в молочной железе при проведении НСТ у больных HER2-положительным и ТНРМЖ с изначально клинически отрицательными лимфоузлами (cN0). Данное испытание получило одобрение локального этического комитета №03/99 от 22.05.2023, и в него уже активно набираются пациенты.

Заключение

Неоадъювантная системная терапия раннего рака молочной железы за последние десятилетия трансформировалась из «варианта для неоперабельных случаев» в самостоятельный этап комплексного лечения, эквивалентный адъювантному, и к тому же позволяющий повысить частоту органосохраняющих вмешательств и персонализировать последующую терапию на основе патоморфологического ответа. Современный подход к данной проблеме основан на стратификации по биологическим подтипам: для трижды-негативного рака акцент сделан на платиносодержащих режимах и иммунотерапии, для HER2-позитивного – на двойной блокаде HER2 с эскалацией терапии при остаточной опухоли, а для HR-позитивного – на взвешенном выборе между химиотерапией и неоадъювантной эндокринной терапией. Эффективность НСТ напрямую влияет на объем хирургического лечения молочной железы и аксиллярной области, открывая возможности для деэскалации – от расширения показаний к органосохраняющим операциям до исследований по отказу от хирургии. Представленные нами данные, взятые в совоупности, подчеркивают, что будущее неоадъювантной терапии связано с дальнейшей индивидуализацией системного лечения и объема хирургического вмешательства, использованием малоинвазивных методов оценки резидуальной болезни и тщательной оценкой онкологической безопасности деэскалационных стратегий.

Перечень сокращений:

БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла
ВАБ – вакуум-аспирационная биопсия
ДИ – Доверительный интервал
ЛР – локорегионарный рецидив
МЭ – мастэктомия
НСТ – неоадъювантная системная терапия
НХТ – Неоадъювантная химиотерапия
НЭТ – Неоадъювантная эндокринотерапия
ОСО – Органосохраняющая операция
РМЖ – рак молочной железы
СЛУ – сигнальный лимфоузел
ТНРМЖ – трижды-негативный рак молочной железы
EFS – event free survival (бессобытийная выживаемость)
FNR – false-negative rate (частота ложноотрицательных заключений)
EBCTCG – Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
HR – hazard ratio (отношение рисков)
NSABP - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OS – overall survival (общая выживаемость)
pCR – pathologic complete response (полный патоморфологический ответ)
T-DXd – трастузумаб дерукстекан
T-DM1 – трастузумаб эмтанзин

Список литературы

1. *Zhang Y., Ji Y., Liu S., Li J., Wu J., Jin Q., Liu X., Duan H., Feng Z., Liu Y., Zhang Y., Lyu Z., Song F., Song F., Yang L., Liu H., Huang Y.* Global burden of female breast cancer: new estimates in 2022, temporal trend and future projections up to 2050 based on the latest release from GLOBOCAN // Journal of the National Cancer Center. – 2025. – Vol. 5, № 3. – P. 287–296.

2. *Li Y., Zheng J., Deng Y., Deng X., Lou W., Wei B., Xiang D., Hu J., Zheng Y., Xu P., Yao J., Zhai Z., Zhou L., Yang S., Wu Y., Kang H., Dai Z.* Global Burden of Female Breast Cancer: Age-Period-Cohort Analysis of Incidence Trends From 1990 to 2019 and Forecasts for 2035 // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 1–13.

3. *Nath A., Taneja R., Thadi Y.S., Sarveswaran G., Mathur P.* A comparative study of incidence, mortality and disability adjusted life years (DALYs) for leading cancers in BRICS countries. // Ecancermedicalscience. – 2024. – Vol. 18. – P. 1–12.

4. *Özmen V.* Paradigm Shift From Halstedian Radical Mastectomy to Personalized Medicine // J Breast Health. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 50–53.

5. *Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., Bryant J., Fisher E.R., Wolmark N.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347, № 8. – P. 567–575.

6. *Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347, № 16. – P. 1233–1241.

7. *Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M., Daidone M. G., Pilotti S., Gianni L., Valagussa P.* 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 1–6.

8. *Fisher B., Brown A.M., Dimitrov N.V., Poisson R., Redmond C., Margolese R.G., Bowman D., Wolmark N., Wickerham D.L., Kardinal C.G.* Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 // J Clin Oncol. – 1990. – Vol. 9. – P. 1483–1496.

9. *Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B., Fehrenbacher L., Sedlacek S.M., Fisher B., Wickerham D.L., Yothers G., Soran A., Wolmark N.* Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28 // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 16. – P. 3686–3696.

10. *Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D., Cirrincione C.T., Goldstein L.J., Martino S., Ingle J.N., Cooper M.R., Hayes D.F., Tkaczuk K.H., Fleming G., Holland J.F., Duggan D.B., Carpenter J.T., Frei E., Schilsky R.L., Wood W.C., Muss H.B., Norton L.* Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer // J Clin Oncol. – 2003. – Vol. 21, № 6. – P. 976–983.

11. *Sparano J.A., Wang M., Martino S., Jones V., Perez E.A., Saphner T., Wolff A.C., Sledge G.W., Wood W.C., Davidson N.E.* Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358, № 16. – P. 1663–1671.

12. *Gray R., Bradley R., Braybooke J., Liu Z., Peto R., Davies L.* Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 1440–1452.

13. *Семиглазов В.Ф., Топузов Э.Э.* Неоадъювантная химиотерапия в комплексном лечении рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 1992. – Т. 38, № 8. – С. 936–942.

14. *Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B., Fisher E.R., Wickerham D.L., Wolmark N., DeCillis A., Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 // J Clin Oncol. – 1997. – Vol. 15, № 7. – P. 2483–2493.

15. *Wolmark N., Wang J., Mamounas E., Bryant J., Fisher B.* Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 // J Natl Cancer Inst Monogr. – 2001. – Vol. 30. – P. 96–102.

16. *Asselain B., Barlow W., Bartlett J., Bergh J., Bergsten-Nordström E., Bliss J.* Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 27–39.

17. *Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D.* Molecular portraits of human breast tumours // Nature. – 2000. – Vol. 406. – P. 747–752.

18. *Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., Hastie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Thorsen T., Quist H., Matese J.C., Brown P.O., Botstein D., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // Proc Natl Acad Sci USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 10869–10874.

19. *Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., Cameron D., Gianni L., Valagussa P., Swain S.M., Prowell T., Loibl S., Wickerham D.L., Bogaerts J., Baselga J., Perou C., Blumenthal G., Blohmer J., Mamounas E.P., Bergh J., Semiglazov V., Justice R., Eidtmann H., Paik S., Piccart M., Sridhara R., Fasching P.A., Slaets L., Tang S., Gerber B., Geyer C.E. Jr, Pazdur R., Ditsch N., Rastogi P., Eiermann W., von Minckwitz G.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 164–172.

20. *Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M., Singh B., Cirrincione C.T., Tolaney S.M., Kuzma C.S., Pluard T.J., Somlo G., Port E.R., Golshan M., Bellon J.R., Collyar D., Hahn O.M., Carey L.A., Hudis C.A., Winer E.P.* Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 13–21.

21. *von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S., Salat C., Denkert C., Rezai M., Blohmer J.U., Jackisch C., Paepke S., Gerber B., Zahm D.M., Kümmel S., Eidtmann H., Klare P., Huober J., Costa S., Tesch H., Hanusch C., Hilfrich J., Khandan F., Fasching P.A., Sinn B.V., Engels K., Mehta K., Nekljudova V., Untch M.* Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 747–756.

22. *Loibl S., Weber K.E., Timms K.M., Elkin E.P., Hahnen E., Fasching P.A., Lederer B., Denkert C., Schneeweiss A., Braun S., Salat C.T., Rezai M., Blohmer J.U., Zahm D.M., Jackisch C., Gerber B., Klare P., Kümmel S., Schem C., Paepke S., Schmutzler R., Rhiem K., Penn S., Reid J., Nekljudova V., Hartman A.R., von Minckwitz G., Untch M.* Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto // Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29, № 12. – P. 2341–2347.

23. *Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M., Sikov W.M., Rugo H.S., McKee M.D., Huober J., Golshan M., von Minckwitz G., Maag D., Sullivan D., Wolmark N., McIntyre K., Ponce Lorenzo J.J., Metzger Filho O., Rastogi P., Symmans W.F., Liu X., Geyer C.E. Jr.* Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 497–509.

24. *Geyer C.E., Sikov W.M., Huober J., Rugo H.S., Wolmark N., O'Shaughnessy J., Maag D., Untch M., Golshan M., Lorenzo J.P., Metzger O., Dunbar M., Symmans W.F., Rastogi P., Sohn J.H., Young R., Wright G.S., Harkness C., McIntyre K., Yardley D., Loibl S.* Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial // Ann Oncol. – 2022. – Vol. 33. – P. 384–394.

25. *Schmid P., Cortes J., Pusztai L., McArthur H., Kümmel S., Bergh J., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Foukakis T., Fasching P.A., Cardoso F., Untch M., Jia L., Karantza V., Zhao J., Aktan G., Dent R., O'Shaughnessy J., KEYNOTE-522 Investigators.* Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 810–821.

26. *Schmid P., Cortes J., Dent R., Pusztai L., McArthur H., Kümmel S., Bergh J., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Untch M., Fasching P.A., Cardoso F., Andersen J., Patt D., Danso M., Ferreira M., Mouret-Reynier M.A., Im S.A., Ahn J.H., Gion M., Baron-Hay S., Boileau J.F., Ding Y., Tryfonidis K., Aktan G., Karantza V., O'Shaughnessy J., KEYNOTE-522 Investigators.* Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 386. – P. 556–567.

27. *Schmid P., Cortes J., Dent R., McArthur H., Pusztai L., Kümmel S., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Im S.A., Untch M., Fasching P.A., Mouret-Reynier M.A., Foukakis T., Ferreira M., Cardoso F., Zhou X., Karantza V., Tryfonidis K., Aktan G., O'Shaughnessy J.; KEYNOTE-522 Investigators.* Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer // N Engl J Med. – 2024. – Vol. 391. – P. 1981–1991.

28. *Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H., Saji S., Jung K.H., Hegg R., Koehler A., Sohn J., Iwata H., Telli M.L., Ferrario C., Punie K., Penault-Llorca F., Patel S., Duc A.N., Liste-Hermoso M., Maiya V., Molinero L., Chui S.Y., Harbeck N.* Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet. – 2020. – Vol. 396. – P. 1090–1100.

29. *Barrios C., Harbeck N., Zhang H.A., Saji S., Jung K.H., Hegg R.* LBA1 Final analysis of the placebo-controlled randomised phase III IMpassion031 trial evaluating neoadjuvant atezolizumab (atezo) plus chemotherapy (CT) followed by open-label adjuvant atezo in patients (pts) with early-stage triple-negative breast cancer (eTNBC) // ESMO Open. – 2023. – Vol. 8. – P. 101571.

30. *Geyer C., Tang G., Nekljudova V., Rastogi P., Reinisch M., Acosta J.* Abstract GS3-05: NSABP B-59/GBG-96-GeparDouze: A randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy with atezolizumab or placebo followed by adjuvant atezolizumab or placebo in patients with Stage II and III triple-negative breast cancer // Clinical Cancer Research. – 2025. – Vol. 31. – P. 1.

31. *Corti C., Koca B., Rahman T., Mittendorf E.A., Tolaney S.M.* Recent Advances in Immune Checkpoint Inhibitors for Triple-Negative Breast Cancer // Immunotargets Ther. – 2025. – Vol. 14. – P. 339–357.

32. *Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Moliterni A., Vazquez F., Byakhov M.J., Lichinitser M., Climent M.A., Ciruelos E., Ojeda B., Mansutti M., Bozhok A., Magazzù D., Heinzmann D., Steinseifer J., Valagussa P., Baselga J.* 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. – Vol. 6. – P. 640–647.

33. *Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G., Szado T., Ratnayake J., Ross G., Valagussa P.* 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. – Vol. 13. – P. 25–32.

34. *Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Tausch C., Seo J.H., Tsai Y.F., Ratnayake J., McNally V., Ross G., Cortés J.* 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. – Vol. 24. – P. 2278 – 2284.

35. *van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D., Mandjes I.A., Kemper I., Dezentjé V.O., Oving I.M., Honkoop A.H., Tick L.W., van de Wouw A.J., Mandigers C.M., van Warmerdam L.J., Wesseling J., Vrancken Peeters M.T., Linn S.C., Sonke G.S.; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG).* Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19. – P. 1630–1640.

36. *van der Voort A., van Ramshorst M.S., van Werkhoven E.D., Mandjes I.A., Kemper I., Vulink A.J., Oving I.M., Honkoop A.H., Tick L.W., van de Wouw A.J., Mandigers C.M., van Warmerdam L.J., Wesseling J., Vrancken Peeters M.T., Linn S.C., Sonke G.S.* Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7. – P. 978–984.

37. *Geyer C.E. Jr, Untch M., Huang C.S., Mano M.S., Mamounas E.P., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., D'Hondt V., Conlin A.K., Guarneri V., Wapnir I.L., Jackisch C., Arce-Salinas C., Fasching P.A., DiGiovanna M.P., Crown J.P., Wuelfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Bonnefoi H.R., Hennessy B.T., Stamatovic L., Castro-Salguero H., Brufsky A.M., Knott A., Siddiqui A., Lambertini C., Boulet T., Nyawira B., Restuccia E., Loibl S.; KATHERINE Study Group.* Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer // N Engl J Med. – 2025. – Vol. 392. – P. 249–257.

38. *Charles Geyer.* ESMO 2025. DESTINY-Breast05: T-DXd vs T-DM1 in HER2+ Early BC [oral presentation]. 2025.

39. *Harbeck N., Modi S., Pusztai L., Ohno S., Wu J., Kim S.B., Yoshida A., Fabi A., Cao X., Joseph R., Li R., Żurawski B., Escrivá-de-Romaní S., Meneguetti R., Supavavej A., Chen S.C., Liu Z., Kelly C., Curigliano G., Symmans W.F., Gufran M., Ke J., Konpa A., Herbolsheimer P., Boileau J.F.; DESTINY-Breast11 Trial Investigators.* Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial // Ann Oncol. – 2025. – Vol. S0923.

40. *Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., Smith B.L., Alexander B., Moy B., Isakoff S.J., Parmigiani G., Trippa L., Bardia A.* Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis // Clin Cancer Res. – 2020. – Vol. 26. – P. 2838–2848.

41. *Ellis M.J., Babiera G., Unzeitig G.W., Marcom P.K., Guenther J.M., Deshryver F.K.* ACOSOG Z1031: A randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28. – P. LBA513

42. *Madigan L.I., Dinh P., Graham J.D.* Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines // Breast Cancer Res. – 2020. – Vol. 22. – P. 1–13.

43. *Orlova R., Vakhitova A., Gluzman M., Topuzov E., Krivorotko P., Androsova A., Serikova E., Skvortsov V.* Results of the prospective randomized controlled trial VOG-01: Neoadjuvant endocrine therapy ribociclib + fulvestrant + GnRH-a versus chemotherapy 4 AC + 4 T for early HR+/HER2-negative breast cancer in premenopausal patients // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43. – P. 606.

44. *Cardoso F., O'Shaughnessy J., Liu Z., McArthur H., Schmid P., Cortes J., Harbeck N., Telli M.L., Cescon D.W., Fasching P.A., Shao Z., Loirat D., Park Y.H., Fernandez M.G., Rubovszky G., Spring L., Im S.A., Hui R., Takano T., André F., Yasojima H., Ding Y., Jia L., Karantza V., Tryfonidis K., Bardia A.* Pembrolizumab and chemotherapy in high-risk, early-stage, ER+/HER2- breast cancer: a randomized phase 3 trial // Nat Med. – 2025. – Vol. 31. – P. 442–448.

45. *Fisher B., Bryant J., Wolmark N., Mamounas E., Brown A., Fisher E.R., Wickerham D.L., Begovic M., DeCillis A., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B. Jr, Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V., Bear H.D.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // J Clin Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 2672–2685.

46. *Boughey J.C., McCall L.M., Ballman K.V., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Flippo-Morton T., Hunt K.K.* Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial // Ann Surg. – 2014. – Vol. 260. – P. 608–614.

47. *Golshan M., Cirrincione C.T., Sikov W.M., Carey L.A., Berry D.A., Overmoyer B.* Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II–III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance) // Breast Cancer Res Treat. – 2016. – Vol. 160. – P. 297–304.

48. *Golshan M., Cirrincione C.T., Sikov W.M., Berry D.A., Jasinski S., Weisberg T.F., Somlo G., Hudis C., Winer E., Ollila D.W.; Alliance for Clinical Trials in Oncology.* Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance) // Ann Surg. – 2015. – Vol. 262. – P. 434–439.

49. *Golshan M., Loibl S., Wong S.M., Houber J.B., O'Shaughnessy J., Rugo H.S., Wolmark N., McKee M.D., Maag D., Sullivan D.M., Metzger-Filho O., Von Minckwitz G., Geyer C.E. Jr, Sikov W.M., Untch M.* Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial // JAMA Surg. – 2020. – Vol. 155. – P. e195410.

50. *Petruolo O., Sevilimedu V., Montagna G., Le T., Morrow M., Barrio A.V.* How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? // Ann Surg Oncol. – 2021. – Vol. 28. – P. 287 – 294.

51. *Mamtani A., Sevilimedu V., Le T., Morrow M., Barrio AV.* Is local recurrence higher among patients who downstage to breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? // Cancer. – 2022. – Vol. 128. – P. 471–478.

52. *Mukhtar R.A., Chau H., Woriax H., Piltin M., Ahrendt G., Tchou J., Yu H., Ding Q., Dugan C.L., Sheade J., Crown A., Carr M., Wong J., Son J., Yang R., Chan T., Terando A., Alvarado M., Ewing C., Tonneson J., Tamirisa N., Gould R., Singh P., Godellas C., Larson K., Chiba A., Rao R., Sauder C., Postlewait L., Lee MC., Symmans W.F., Esserman L.J., Boughey J.C.; ISPY-2 Locoregional Working Group.* Breast Conservation Surgery and Mastectomy Have Similar Locoregional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy: Results From 1462 Patients on the Prospective, Randomized I-SPY2 Trial // Ann Surg. – 2023. – Vol. 278. – P. 320–327.

53. *Boughey J.C., Peintinger F., Meric-Bernstam F., Perry A.C., Hunt K.K., Babiera G.V., Singletary S.E., Bedrosian I., Lucci A., Buzdar A.U., Pusztai L., Kuerer H.M.* Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer // Ann Surg. – 2006. – Vol. 244. – P. 464–470.

54. *Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E., Harris J.R., Khan S.A., Horton J., Klimberg S., Chavez-MacGregor M., Freedman G., Houssami N., Johnson P.L., Morrow M.; Society of Surgical Oncology; American Society for Radiation Oncology.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 1507–1515.

55. *Choi J., Laws A., Hu J., Barry W., Golshan M., King T.* Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy // Ann Surg Oncol. – 2018. – Vol. 25. – P. 3541–3547.

56. *Mrdutt M., Heerdt A., Sevilimedu V., Mamtani A., Barrio A., Morrow M.* Margin Width and Local Recurrence in Patients Undergoing Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy // Ann Surg Oncol. – 2022. – Vol. 29. – P. 484–492.

57. *Heil J., Sinn P., Richter H., Pfob A., Schaefgen B., Hennigs A., Riedel F., Thomas B., Thill M., Hahn M., Blohmer J.U., Kuemmel S., Karsten M.M., Reinisch M., Hackmann J., Reimer T., Rauch G., Golatta M.* RESPONDER – diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer – a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18. – P. 851.

58. *Kuerer H.M., Krishnamurthy S., Rauch G.M., Yang W.T., Smith B.D., Valero V.* Optimal Selection of Breast Cancer Patients for Elimination of Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy // Ann Surg. – 2018. – Vol. 268. – P. e61–e62/

59. *van Loevezijn A.A., van der Noordaa M.E.M., van Werkhoven E.D., Loo C.E., Winter-Warnars G., Wiersma T., van de Vijver K., Groen E.J., Blanken-Peeters C., Zonneveld B., Sonke G.S., van Duijnhoven F.H., Vrancken Peeters M.* Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study // Ann Surg Oncol. – 2021. – Vol. 28. – P. 3243–3253.

60. *Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., Weber W.P., Poortmans P., Regan M.M., Senn H.J., Winer E.P., Gnant M.; Panelists of the St Gallen Consensus Conference.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021 // Ann Oncol. – 2021. – Vol. 32. – P. 1216–1235.

61. *Pfob A., Sidey-Gibbons C., Lee H.B., Tasoulis M.K., Koelbel V., Golatta M., Rauch G.M., Smith B.D., Valero V., Han W., MacNeill F., Weber W.P., Rauch G., Kuerer H.M., Heil J.* Identification of breast cancer patients with pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment by an intelligent vacuum-assisted biopsy // Eur J Cancer. – 2021. – Vol. 143. – P. 134–146.

62. *Pfob A., Sidey-Gibbons C., Rauch G., Thomas B., Schaefgen B., Kuemmel S., Reimer T., Hahn M., Thill M., Blohmer J.U., Hackmann J., Malter W., Bekes I., Friedrichs K., Wojcinski S., Joos S., Paepke S., Degenhardt T., Rom J.,*

Rody A., van Mackelenbergh M., Banys-Paluchowski M., Große R., Reinisch M., Karsten M., Golatta M., Heil J. Intelligent Vacuum-Assisted Biopsy to Identify Breast Cancer Patients With Pathologic Complete Response (ypT0 and ypN0) After Neoadjuvant Systemic Treatment for Omission of Breast and Axillary Surgery // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40. – P. 1903 – 1915.

63. *Kuerer H.M., Valero V., Smith B.D., Krishnamurthy S., Diego E.J., Johnson H.M., Lin H., Shen Y., Lucci A., Shaitelman S.F., Mitchell M.P., Boughey J.C., White R.L., Hunt K.K., Yang W.T., Rauch G.M.; Exceptional Responders Study Group.* Selective Elimination of Breast Surgery for Invasive Breast Cancer: A Nonrandomized Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2025. – Vol. 11. – P. 529–534.

64. *Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P., Alran S., de Lara C.T., Dupre P.F., Rouzier R., Faure C., Paillocher N., Chauvet M.P., Houvenaeghel G., Gutowski M., De Blay P., Verhaeghe J.L., Barranger E., Lefebvre C., Ngo C., Ferron G., Palpacuer C., Campion L.* Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study // Breast Cancer Res Treat. – 2019. – Vol. 173. – P. 343–352.

65. *Kahler-Ribeiro-Fontana S., Pagan E., Magnoni F., Vicini E., Morigi C., Corso G., Intra M., Canegallo F., Ratini S., Leonardi M.C., La Rocca E., Bagnardi V., Montagna E., Colleoni M., Viale G., Bottiglieri L., Grana C.M., Biasuz J.V., Veronesi P., Galimberti V.* Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up // Eur J Surg Oncol. – 2021. – Vol. 47. – P. 804–812.

66. *Martelli G., Barretta F., Miceli R., Folli S., Maugeri I., Listorti C., Scaperrotta G., Baili P., Pruneri G., Capri G., Ferraris C.* Sentinel Node Biopsy Alone or With Axillary Dissection in Breast Cancer Patients After Primary Chemotherapy: Long-Term Results of a Prospective Interventional Study // Ann Surg. – 2022. – Vol. 276. – P. 544–552.

67. *Wong S.M., Basik M., Florianova L., Margolese R., Dumitra S., Muanza T., Carbonneau A., Ferrario C., Boileau J.F.* Oncologic Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer // Ann Surg Oncol. – 2021. – Vol. 28. – P. 2621–2629.

68. *Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Kuerer H.M., Bowling M., Flippo-Morton T.S., Byrd D.R., Ollila D.W., Julian T.B., McLaughlin S.A., McCall L., Symmans W.F., Le-Petross H.T., Haffty B.G., Buchholz T.A., Nelson H., Hunt K.K.; Alliance for Clinical Trials in Oncology.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – P. 1455–1461.

69. *Schwentner L., Helms G., Nekljudova V., Ataseven B., Bauerfeind I., Ditsch N., Fehm T., Fleige B., Hauschild M., Heil J., Kümmel S., Lebeau A., Schmatloch S., Schrenk P., Staebler A., Loibl S., Untch M., Von Minckwitz G., Liedtke C., Kühn T.* Using ultrasound and palpation for predicting axillary lymph node status following neoadjuvant chemotherapy – Results from the multi-center SENTINA trial // Breast. – 2017. – Vol. 31. – P. 202–207.

70. *Boileau J.F., Poirier B., Basik M., Holloway C.M., Gaboury L., Sideris L., Meterissian S., Arnaout A., Brackstone M., McCready D.R., Karp S.E., Trop I., Lisbona A., Wright F.C., Younan R.J., Provencher L., Patocskai E., Omeroglu A., Robidoux A.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 258–264.

71. *Caudle A.S., Yang W.T., Krishnamurthy S., Mittendorf E.A., Black D.M., Gilcrease M.Z., Bedrosian I., Hobbs B.P., DeSnyder S.M., Hwang R.F., Adrada B.E., Shaitelman S.F., Chavez-MacGregor M., Smith B.D., Candelaria R.P., Babiera G.V., Dogan B.E., Santiago L., Hunt K.K., Kuerer H.M.* Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 1072–1078.

72. *Емельянов А., Криворотько П., Жильцова Е., Комяхов А., Бусько Е., Крживицкий П., Артемьева А., Черная А., Новиков С., Гиголаева Л., Табагуа Т., Николаев К., Песоцкий Р., Мортада В., Амиров Н., Чаннов В., Ерещенко С., Донских Р., Зернов К., Семиглазов В.* Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных раком молочной железы категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неоадъювантной терапии // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – С. 322–332.

73. *Piltin M.A., Hoskin T.L., Day C.N., Davis J. Jr, Boughey J.C.* Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer // Ann Surg Oncol. – 2020. – Vol. 27. – P. 2795–4801.

74. *Banys-Paluchowski M., Gasparri M.L., de Boniface J., Gentilini O., Stickeler E., Hartmann S., Thill M., Rubio I.T., Di Micco R., Bonci E.A., Niinikoski L., Kontos M., Karadeniz Cakmak G., Hauptmann M., Peintinger F., Pinto D., Matrai Z., Murawa D., Kadayaprath G., Dostalek L., Nina H., Krivorotko P., Classe J.M., Schlichting E., Appelgren M., Paluchowski P., Solbach C., Blohmer J.U., Kühn T., The Axsana Study Group.* Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 13. – P. 1565.

75. *Schlafstein A., Liu Y., Goyal S., Kahn S., Godette K., Lin J., Torres M.A., Royce T.J., Patel S.A.* Regional Nodal Irradiation for Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients With Pathologic Negative Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy // Clin Breast Cancer. – 2022. – Vol. 22. – P. 127–135.

76. *Barron A.U., Hoskin T.L., Day C.N., Hwang E.S., Kuerer H.M., Boughey J.C.* Association of Low Nodal Positivity Rate Among Patients With ERBB2-Positive or Triple-Negative Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy // JAMA Surg. – 2018. – Vol. 153. – P. 1120–1126.

References

1. *Zhang Y., Ji Y., Liu S., Li J., Wu J., Jin Q., Liu X., Duan H., Feng Z., Liu Y., Zhang Y., Lyu Z., Song F., Song F., Yang L., Liu H., Huang Y.* Global burden of female breast cancer: new estimates in 2022, temporal trend and future projections up to 2050 based on the latest release from GLOBOCAN. Journal of the National Cancer Center. 2025; 5(3): 287-296.
2. *Li Y., Zheng J., Deng Y., Deng X., Lou W., Wei B., Xiang D., Hu J., Zheng Y., Xu P., Yao J., Zhai Z., Zhou L., Yang S., Wu Y., Kang H., Dai Z.* Global Burden of Female Breast Cancer: Age-Period-Cohort Analysis of Incidence Trends From 1990 to 2019 and Forecasts for 2035. Front Oncol. 2022; 12: 1-13.
3. *Nath A., Taneja R., Thadi Y.S., Sarveswaran G., Mathur P.* A comparative study of incidence, mortality and disability adjusted life years (DALYs) for leading cancers in BRICS countries. Ecancermedicalscience. 2024; 18: 1-12.
4. *Özmen V.* Paradigm Shift From Halstedian Radical Mastectomy to Personalized Medicine. J Breast Health. 2017; 13(2): 50-53.
5. *Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., Bryant J., Fisher E.R., Wolmark N.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002; 347(8): 567-575.
6. *Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347(16): 1233-1241.
7. *Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M., Daidone M. G., Pilotti S., Gianni L., Valagussa P.* 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. BMJ. 2005; 330: 1-6.
8. *Fisher B., Brown A.M., Dimitrov N.V., Poisson R., Redmond C., Margolese R.G., Bowman D., Wolmark N., Wickerham D.L., Kardinal C.G.* Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol. 1990; 9: 1483-1496.
9. *Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B., Fehrenbacher L., Sedlacek S.M., Fisher B., Wickerham D.L., Yothers G., Soran A., Wolmark N.* Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol. 2005; 23(16): 3686-3696.
10. *Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D., Cirrincione C.T., Goldstein L.J., Martino S., Ingle J.N., Cooper M.R., Hayes D.F., Tkaczuk K.H., Fleming G., Holland J.F., Duggan D.B., Carpenter J.T., Frei E., Schilsky R.L., Wood W.C., Muss H.B., Norton L.* Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol. 2003; 21(6): 976-983.
11. *Sparano J.A., Wang M., Martino S., Jones V., Perez E.A., Saphner T., Wolff A.C., Sledge G.W., Wood W.C., Davidson N.E.* Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008; 358(16): 1663-1671.
12. *Gray R., Bradley R., Braybooke J., Liu Z., Peto R., Davies L.* Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet. 2019; 393: 1440-1452.
13. [*Semiglazov V.*F., *Topuzov E.E.* Neoadjuvant chemotherapy in complex breast cancer treatment. Vopr oncolog. 1992; 38(8): 936-942. (In Russ.)]
14. *Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B., Fisher E.R., Wickerham D.L., Wolmark N., DeCillis A., Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997; 15(7): 2483-2493.
15. *Wolmark N., Wang J., Mamounas E., Bryant J., Fisher B.* Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001; 30: 96-102.
16. *Asselain B., Barlow W., Bartlett J., Bergh J., Bergsten-Nordström E., Bliss J.* Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol. 2018; 19(1): 27-39.
17. *Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D.* Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406: 747-752.
18. *Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., Hastie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Thorsen T., Quist H., Matese J.C., Brown P.O., Botstein D., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98: 10869-10874.
19. *Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., Cameron D., Gianni L., Valagussa P., Swain S.M., Prowell T., Loibl S., Wickerham D.L., Bogaerts J., Baselga J., Perou C., Blumenthal G., Blohmer J., Mamounas E.P., Bergh J., Semiglazov V., Justice R., Eidtmann H., Paik S., Piccart M., Sridhara R., Fasching P.A., Slaets L., Tang S., Gerber B., Geyer C.E. Jr, Pazdur R., Ditsch N., Rastogi P., Eiermann W., von Minckwitz G.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384: 164-172.

20. *Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M., Singh B., Cirrincione C.T., Tolaney S.M., Kuzma C.S., Pluard T.J., Somlo G., Port E.R., Golshan M., Bellon J.R., Collyar D., Hahn O.M., Carey L.A., Hudis C.A., Winer E.P.* Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015; 33(1): 13-21.

21. *von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S., Salat C., Denkert C., Rezai M., Blohmer J.U., Jackisch C., Paepke S., Gerber B., Zahm D.M., Kümmel S., Eidtmann H., Klare P., Huober J., Costa S., Tesch H., Hanusch C., Hilfrich J., Khandan F., Fasching P.A., Sinn B.V., Engels K., Mehta K., Nekljudova V., Untch M.* Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(7): 747-756.

22. *Loibl S., Weber K.E., Timms K.M., Elkin E.P., Hahnen E., Fasching P.A., Lederer B., Denkert C., Schneeweiss A., Braun S., Salat C.T., Rezai M., Blohmer J.U., Zahm D.M., Jackisch C., Gerber B., Klare P., Kümmel S., Schem C., Paepke S., Schmutzler R., Rhiem K., Penn S., Reid J., Nekljudova V., Hartman A.R., von Minckwitz G., Untch M.* Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. Ann Oncol. 2018; 29(12): 2341-2347.

23. *Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M., Sikov W.M., Rugo H.S., McKee M.D., Huober J., Golshan M., von Minckwitz G., Maag D., Sullivan D., Wolmark N., McIntyre K., Ponce Lorenzo J.J., Metzger Filho O., Rastogi P., Symmans W.F., Liu X., Geyer C.E. Jr.* Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(4): 497-509.

24. *Geyer C.E., Sikov W.M., Huober J., Rugo H.S., Wolmark N., O'Shaughnessy J., Maag D., Untch M., Golshan M., Lorenzo J.P., Metzger O., Dunbar M., Symmans W.F., Rastogi P., Sohn J.H., Young R., Wright G.S., Harkness C., McIntyre K., Yardley D., Loibl S.* Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. Ann Oncol. 2022; 33: 384-394.

25. *Schmid P., Cortes J., Pusztai L., McArthur H., Kümmel S., Bergh J., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Foukakis T., Fasching P.A., Cardoso F., Untch M., Jia L., Karantza V., Zhao J., Aktan G., Dent R., O'Shaughnessy J., KEYNOTE-522 Investigators.* Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382: 810-821.

26. *Schmid P., Cortes J., Dent R., Pusztai L., McArthur H., Kümmel S., Bergh J., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Untch M., Fasching P.A., Cardoso F., Andersen J., Patt D., Danso M., Ferreira M., Mouret-Reynier M.A., Im S.A., Ahn J.H., Gion M., Baron-Hay S., Boileau J.F., Ding Y., Tryfonidis K., Aktan G., Karantza V., O'Shaughnessy J., KEYNOTE-522 Investigators.* Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 386: 556-567.

27. *Schmid P., Cortes J., Dent R., McArthur H., Pusztai L., Kümmel S., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Im S.A., Untch M., Fasching P.A., Mouret-Reynier M.A., Foukakis T., Ferreira M., Cardoso F., Zhou X., Karantza V., Tryfonidis K., Aktan G., O'Shaughnessy J.; KEYNOTE-522 Investigators.* Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024; 391: 1981-1991.

28. *Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H., Saji S., Jung K.H., Hegg R., Koehler A., Sohn J., Iwata H., Telli M.L., Ferrario C., Punie K., Penault-Llorca F., Patel S., Duc A.N., Liste-Hermoso M., Maiya V., Molinero L., Chui S.Y., Harbeck N.* Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2020; 396: 1090-1100.

29. *Barrios C., Harbeck N., Zhang H.A., Saji S., Jung K.H., Hegg R.* LBA1 Final analysis of the placebo-controlled randomised phase III IMpassion031 trial evaluating neoadjuvant atezolizumab (atezo) plus chemotherapy (CT) followed by open-label adjuvant atezo in patients (pts) with early-stage triple-negative breast cancer (eTNBC). ESMO Open. 2023; 8: 101571.

30. *Geyer C., Tang G., Nekljudova V., Rastogi P., Reinisch M., Acosta J.* Abstract GS3-05: NSABP B-59/GBG-96-GeparDouze: A randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy with atezolizumab or placebo followed by adjuvant atezolizumab or placebo in patients with Stage II and III triple-negative breast cancer. Clinical Cancer Research. 2025; 31: 1.

31. *Corti C., Koca B., Rahman T., Mittendorf E.A., Tolaney S.M.* Recent Advances in Immune Checkpoint Inhibitors for Triple-Negative Breast Cancer. Immunotargets Ther. 2025; 14: 339-357.

32. *Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Moliterni A., Vazquez F., Byakhov M.J., Lichinitser M., Climent M.A., Ciruelos E., Ojeda B., Mansutti M., Bozhok A., Magazzù D., Heinzmann D., Steinseifer J., Valagussa P., Baselga J.* 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; 6: 640-647.

33. *Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G., Szado T., Ratnayake J., Ross G., Valagussa P.* 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.

34. *Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Tausch C., Seo J.H., Tsai Y.F., Ratnayake J., McNally V., Ross G., Cortés J.* 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: 2278-2284.

35. *van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D., Mandjes I.A., Kemper I., Dezentjé V.O., Oving I.M., Honkoop A.H., Tick L.W., van de Wouw A.J., Mandigers C.M., van Warmerdam L.J., Wesseling J., Vrancken Peeters M.T., Linn S.C., Sonke G.S.; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG).* Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19: 1630-1640.

36. *van der Voort A., van Ramshorst M.S., van Werkhoven E.D., Mandjes I.A., Kemper I., Vulink A.J., Oving I.M., Honkoop A.H., Tick L.W., van de Wouw A.J., Mandigers C.M., van Warmerdam L.J., Wesseling J., Vrancken Peeters M.T., Linn S.C., Sonke G.S.* Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2021; 7: 978-984.

37. *Geyer C.E. Jr, Untch M., Huang C.S., Mano M.S., Mamounas E.P., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., D'Hondt V., Conlin A.K., Guarneri V., Wapnir I.L., Jackisch C., Arce-Salinas C., Fasching P.A., DiGiovanna M.P., Crown J.P., Wuelfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Bonnefoi H.R., Hennessy B.T., Stamatovic L., Castro-Salguero H., Brufsky A.M., Knott A., Siddiqui A., Lambertini C., Boulet T., Nyawira B., Restuccia E., Loibl S.; KATHERINE Study Group.* Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2025; 392: 249-257.

38. *Charles Geyer.* ESMO 2025. DESTINY-Breast05: T-DXd vs T-DM1 in HER2+ Early BC [oral presentation]. 2025.

39. *Harbeck N., Modi S., Pusztai L., Ohno S., Wu J., Kim S.B., Yoshida A., Fabi A., Cao X., Joseph R., Li R., Żurawski B., Escrivá-de-Romaní S., Meneguetti R., Supavavej A., Chen S.C., Liu Z., Kelly C., Curigliano G., Symmans W.F., Gufran M., Ke J., Konpa A., Herbolsheimer P., Boileau J.F.; DESTINY-Breast11 Trial Investigators.* Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial. Ann Oncol. 2025; S0923.

40. *Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., Smith B.L., Alexander B., Moy B., Isakoff S.J., Parmigiani G., Trippa L., Bardia A.* Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res. 2020; 26: 2838-2848.

41. *Ellis M.J., Babiera G., Unzeitig G.W., Marcom P.K., Guenther J.M., Deshryver F.K.* ACOSOG Z1031: A randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2010; 28: LBA513.

42. *Madigan L.I., Dinh P., Graham J.D.* Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines. Breast Cancer Res. 2020; 22: 1-13.

43. *Orlova R., Vakhitova A., Gluzman M., Topuzov E., Krivorotko P., Androsova A., Serikova E., Skvortsov V.* Results of the prospective randomized controlled trial VOG-01: Neoadjuvant endocrine therapy ribociclib + fulvestrant + GnRH-a versus chemotherapy 4 AC + 4 T for early HR+/HER2-negative breast cancer in premenopausal patients. Journal of Clinical Oncology. 2025; 43: 606.

44. *Cardoso F., O'Shaughnessy J., Liu Z., McArthur H., Schmid P., Cortes J., Harbeck N., Telli M.L., Cescon D.W., Fasching P.A., Shao Z., Loirat D., Park Y.H., Fernandez M.G., Rubovszky G., Spring L., Im S.A., Hui R., Takano T., André F., Yasojima H., Ding Y., Jia L., Karantza V., Tryfonidis K., Bardia A.* Pembrolizumab and chemotherapy in high-risk, early-stage, ER+/HER2- breast cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med. 2025; 31: 442-448.

45. *Fisher B., Bryant J., Wolmark N., Mamounas E., Brown A., Fisher E.R., Wickerham D.L., Begovic M., DeCillis A., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B. Jr, Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V., Bear H.D.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998; 16: 2672-2685.

46. *Boughey J.C., McCall L.M., Ballman K.V., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Flippo-Morton T., Hunt K.K.* Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. Ann Surg. 2014; 260: 608-614.

47. *Golshan M., Cirrincione C.T., Sikov W.M., Carey L.A., Berry D.A., Overmoyer B.* Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II–III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance). Breast Cancer Res Treat. 2016; 160: 297-304.

48. *Golshan M., Cirrincione C.T., Sikov W.M., Berry D.A., Jasinski S., Weisberg T.F., Somlo G., Hudis C., Winer E., Ollila D.W.; Alliance for Clinical Trials in Oncology.* Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance). Ann Surg. 2015; 262:434-439.

49. *Golshan M., Loibl S., Wong S.M., Houber J.B., O'Shaughnessy J., Rugo H.S., Wolmark N., McKee M.D., Maag D., Sullivan D.M., Metzger-Filho O., Von Minckwitz G., Geyer C.E. Jr, Sikov W.M., Untch M.* Breast Conservation After

Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2020; 155: e195410.

50. *Petruolo O., Sevilimedu V., Montagna G., Le T., Morrow M., Barrio A.V.* How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? Ann Surg Oncol. 2021; 28: 287-294.

51. *Mamtani A., Sevilimedu V., Le T., Morrow M., Barrio AV.* Is local recurrence higher among patients who downstage to breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? Cancer. 2022; 128: 471-478.

52. *Mukhtar R.A., Chau H., Woriax H., Piltin M., Ahrendt G., Tchou J., Yu H., Ding Q., Dugan C.L., Sheade J., Crown A., Carr M., Wong J., Son J., Yang R., Chan T., Terando A., Alvarado M., Ewing C., Tonneson J., Tamirisa N., Gould R., Singh P., Godellas C., Larson K., Chiba A., Rao R., Sauder C., Postlewait L., Lee MC., Symmans W.F., Esserman L.J., Boughey J.C.; ISPY-2 Locoregional Working Group.* Breast Conservation Surgery and Mastectomy Have Similar Locoregional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy: Results From 1462 Patients on the Prospective, Randomized I-SPY2 Trial. Ann Surg. 2023; 278: 320-327.

53. *Boughey J.C., Peintinger F., Meric-Bernstam F., Perry A.C., Hunt K.K., Babiera G.V., Singletary S.E., Bedrosian I., Lucci A., Buzdar A.U., Pusztai L., Kuerer H.M.* Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. Ann Surg. 2006; 244: 464-470.

54. *Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E., Harris J.R., Khan S.A., Horton J., Klimberg S., Chavez-MacGregor M., Freedman G., Houssami N., Johnson P.L., Morrow M.; Society of Surgical Oncology; American Society for Radiation Oncology.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014; 32: 1507-1515.

55. *Choi J., Laws A., Hu J., Barry W., Golshan M., King T.* Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. Ann Surg Oncol. 2018; 25: 3541-3547.

56. *Mrdutt M., Heerdt A., Sevilimedu V., Mamtani A., Barrio A., Morrow M.* Margin Width and Local Recurrence in Patients Undergoing Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2022; 29: 484-492.

57. *Heil J., Sinn P., Richter H., Pfob A., Schaefgen B., Hennigs A., Riedel F., Thomas B., Thill M., Hahn M., Blohmer J.U., Kuemmel S., Karsten M.M., Reinisch M., Hackmann J., Reimer T., Rauch G., Golatta M.* RESPONDER – diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer – a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. BMC Cancer. 2018; 18: 851.

58. *Kuerer H.M., Krishnamurthy S., Rauch G.M., Yang W.T., Smith B.D., Valero V.* Optimal Selection of Breast Cancer Patients for Elimination of Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy. Ann Surg. 2018; 268: e61-e62.

59. *van Loevezijn A.A., van der Noordaa M.E.M., van Werkhoven E.D., Loo C.E., Winter-Warnars G., Wiersma T., van de Vijver K., Groen E.J., Blanken-Peeters C., Zonneveld B., Sonke G.S., van Duijnhoven F.H., Vrancken Peeters M.* Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. Ann Surg Oncol. 2021; 28: 3243-3253.

60. *Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., Weber W.P., Poortmans P., Regan M.M., Senn H.J., Winer E.P., Gnant M.; Panelists of the St Gallen Consensus Conference.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol. 2021; 32: 1216-1235.

61. *Pfob A., Sidey-Gibbons C., Lee H.B., Tasoulis M.K., Koelbel V., Golatta M., Rauch G.M., Smith B.D., Valero V., Han W., MacNeill F., Weber W.P., Rauch G., Kuerer H.M., Heil J.* Identification of breast cancer patients with pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment by an intelligent vacuum-assisted biopsy. Eur J Cancer. 2021; 143: 134-146.

62. *Pfob A., Sidey-Gibbons C., Rauch G., Thomas B., Schaefgen B., Kuemmel S., Reimer T., Hahn M., Thill M., Blohmer J.U., Hackmann J., Malter W., Bekes I., Friedrichs K., Wojcinski S., Joos S., Paepke S., Degenhardt T., Rom J., Rody A., van Mackelenbergh M., Banys-Paluchowski M., Große R., Reinisch M., Karsten M., Golatta M., Heil J.* Intelligent Vacuum-Assisted Biopsy to Identify Breast Cancer Patients With Pathologic Complete Response (ypT0 and ypN0) After Neoadjuvant Systemic Treatment for Omission of Breast and Axillary Surgery. J Clin Oncol. 2022; 40: 1903-1915.

63. *Kuerer H.M., Valero V., Smith B.D., Krishnamurthy S., Diego E.J., Johnson H.M., Lin H., Shen Y., Lucci A., Shaitelman S.F., Mitchell M.P., Boughey J.C., White R.L., Hunt K.K., Yang W.T., Rauch G.M.; Exceptional Responders Study Group.* Selective Elimination of Breast Surgery for Invasive Breast Cancer: A Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2025; 11: 529-534.

64. *Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P., Alran S., de Lara C.T., Dupre P.F., Rouzier R., Faure C., Paillocher N., Chauvet M.P., Houvenaeghel G., Gutowski M., De Blay P., Verhaeghe J.L., Barranger E., Lefebvre C., Ngo C., Ferron G., Palpacuer C., Campion L.* Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat. 2019; 173: 343-352.

65. *Kahler-Ribeiro-Fontana S., Pagan E., Magnoni F., Vicini E., Morigi C., Corso G., Intra M., Canegallo F., Ratini S., Leonardi M.C., La Rocca E., Bagnardi V., Montagna E., Colleoni M., Viale G., Bottiglieri L., Grana C.M., Biasuz J.V., Veronesi P., Galimberti V.* Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. Eur J Surg Oncol. 2021; 47: 804-812.

66. *Martelli G., Barretta F., Miceli R., Folli S., Maugeri I., Listorti C., Scaperrotta G., Baili P., Pruneri G., Capri G., Ferraris C.* Sentinel Node Biopsy Alone or With Axillary Dissection in Breast Cancer Patients After Primary Chemotherapy: Long-Term Results of a Prospective Interventional Study. Ann Surg. 2022; 276: 544-552.

67. *Wong S.M., Basik M., Florianova L., Margolese R., Dumitra S., Muanza T., Carbonneau A., Ferrario C., Boileau J.F.* Oncologic Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2021; 28: 2621-2629.

68. *Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Kuerer H.M., Bowling M., Flippo-Morton T.S., Byrd D.R., Ollila D.W., Julian T.B., McLaughlin S.A., McCall L., Symmans W.F., Le-Petross H.T., Haffty B.G., Buchholz T.A., Nelson H., Hunt K.K.; Alliance for Clinical Trials in Oncology.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013; 310: 1455-1461.

69. *Schwentner L., Helms G., Nekljudova V., Ataseven B., Bauerfeind I., Ditsch N., Fehm T., Fleige B., Hauschild M., Heil J., Kümmel S., Lebeau A., Schmatloch S., Schrenk P., Staebler A., Loibl S., Untch M., Von Minckwitz G., Liedtke C., Kühn T.* Using ultrasound and palpation for predicting axillary lymph node status following neoadjuvant chemotherapy – Results from the multi-center SENTINA trial. Breast. 2017; 31: 202-207.

70. *Boileau J.F., Poirier B., Basik M., Holloway C.M., Gaboury L., Sideris L., Meterissian S., Arnaout A., Brackstone M., McCready D.R., Karp S.E., Trop I., Lisbona A., Wright F.C., Younan R.J., Provencher L., Patocskai E., Omeroglu A., Robidoux A.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol. 2015; 33: 258-264.

71. *Caudle A.S., Yang W.T., Krishnamurthy S., Mittendorf E.A., Black D.M., Gilcrease M.Z., Bedrosian I., Hobbs B.P., DeSnyder S.M., Hwang R.F., Adrada B.E., Shaitelman S.F., Chavez-MacGregor M., Smith B.D., Candelaria R.P., Babiera G.V., Dogan B.E., Santiago L., Hunt K.K., Kuerer H.M.* Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol. 2016; 34: 1072-1078.

72. *Emelianov A., Krivorotko P., Zhiltsova E., Komiakhov A., Busko E., Krzhivitskii P., Artemeva A., Chernaia A., Novikov S., Gigolaeva L., Tabagua T., Nikolaev K., Pesotskii R., Mortada V., Amirov N., Channov V., Ereshchenko S., Donskikh R., Zernov K., Semiglazov V.* Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0. Voprosy Onkologii. 2022; 68: 322-332.

73. *Piltin M.A., Hoskin T.L., Day C.N., Davis J. Jr, Boughey J.C.* Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2020; 27: 2795-4801.

74. *Banys-Paluchowski M., Gasparri M.L., de Boniface J., Gentilini O., Stickeler E., Hartmann S., Thill M., Rubio I.T., Di Micco R., Bonci E.A., Niinikoski L., Kontos M., Karadeniz Cakmak G., Hauptmann M., Peintinger F., Pinto D., Matrai Z., Murawa D., Kadayaprath G., Dostalek L., Nina H., Krivorotko P., Classe J.M., Schlichting E., Appelgren M., Paluchowski P., Solbach C., Blohmer J.U., Kühn T., The Axsana Study Group.* Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. Cancers (Basel). 2020; 13: 1565.

75. *Schlafstein A., Liu Y., Goyal S., Kahn S., Godette K., Lin J., Torres M.A., Royce T.J., Patel S.A.* Regional Nodal Irradiation for Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients With Pathologic Negative Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy. Clin Breast Cancer. 2022; 22: 127-135.

76. *Barron A.U., Hoskin T.L., Day C.N., Hwang E.S., Kuerer H.M., Boughey J.C.* Association of Low Nodal Positivity Rate Among Patients With ERBB2-Positive or Triple-Negative Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. JAMA Surg. 2018; 153: 1120-1126.

© Е.М. Бит-Сава и др., 2025
УДК 618.19-006.6:616-092
ББК 55.691.3-1
DOI: 10.31917/2604380

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Бит-Сава[1,2], А.М. Хабичева[1,2], А.О. Дамениа[1], М.А. Моногарова[1,2], М.Г. Курбанова[1], Ц.С. Джукаева[1], Б.Н. Исич[1], В.М. Моисеенко[1]

BIOLOGICAL RATIONALE FOR BREAST CANCER SURGERY

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии (Санкт-Петербург, Россия)

Е.М. Бит-Сава[1,2]
Доктор медицинских наук, заведующая онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.
SPIN-code: 5829-5573.

А.М. Хабичева[1,2]
Врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения (молочной железы) ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». Ассистент кафедры детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0001-6651-6024.
SPIN-code: 6006-5395.

А.О. Дамениа[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения (молочной железы)
ORCID: 0000-0001-9985-509X.
SPIN-code: 2564-6234.

М.А. Моногарова[1,2]
Врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». Ассистент кафедры детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0003-0324-6578.
SPIN-code: 1452-2907.

М.Г. Курбанова[1]
Врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения (молочной железы)
ORCID: 0000-0002-9859-6724.
SPIN-code: 9606-3630.

Ц.С. Джукаева[1]
Врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения (молочной железы)
ORCID: 0000-0003-4730-4100.
SPIN-code: 4597-5584.

Б.Н. Исич[1]
Врач-онколог амбулаторно-поликлинического отделения
ORCID: 0000-0002-4436-9905.
SPIN-code: 6789-6447.

В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0001-9431-5617
SPIN-code: 8184-2980

E.M. Bit-Sava[1,2]
Doctor of Medical Sciences, Head of the oncological surgical methods of treatment (breast) department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov», Professor of the department of oncology, pediatric oncology and radiation therapy of the Russian Federation Ministry of health.
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.
SPIN-code: 5829-5573.

A.M. Habicheva[1,2]
Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast) of the department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov. Assistant of the department of oncology, pediatric oncology and radiation therapy of the Russian Federation Ministry of health.
ORCID: 0000-0001-6651-6024.
SPIN-code: 6006-5395.

A.O. Damenia[1]
Candidate of Sciences, oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).
ORCID: 0000-0001-9985-509X.
SPIN-code: 2564-6234.
M.A. Monogarova[1,2]
Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast) of the department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
Assistant of the department of oncology, pediatric oncology and radiation therapy of the Russian Federation Ministry of health.
ORCID: 0000-0003-0324-6578.
SPIN-code: 1452-2907.
M.G. Kurbanova[1]
Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).
ORCID: 0000-0002-9859-6724.
SPIN-code: 9606-3630.
Ts.S. Dzbukaeva[1]
Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast).
ORCID: 0000-0003-4730-4100.
SPIN-code: 4597-5584.
B.N. Isich[1]
Oncologist of ambulatory care department.
ORCID: 0000-0002-4436-9905.
SPIN-code: 6789-6447.
V.M. Moiseenko[1]
Doctor of Medicine, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.
SPIN-code: 8184-2980.

История хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) является наглядной иллюстрацией прогресса медицинской науки, в которой эмпирические догмы уступили место данным доказательных исследований. Если в XX веке доминировала парадигма максимально радикального вмешательства, то сегодня стандартом стала концепция «меньше – лучше» при условии сохранения онкологической безопасности. Ключевыми вехами на этом пути стали: переход от радикальной мастэктомии к лампэктомии, от полной лимфодиссекции к биопсии сторожевого узла, а в последнее время – и к селективному отказу от хирургии подмышечной области. Изучение этой эволюции необходимо для понимания текущих тенденций и обоснованного прогнозирования будущих направлений в лечении РМЖ.
Ключевые слова: *рак молочной железы, онкохирургия, история.*

The history of surgical treatment for breast cancer serves as a compelling illustration of progress in medical science, where empirical dogmas have yielded to evidence-based research. While the 20th century was dominated by a paradigm of maximum radical intervention, the current standard has become the «less is more» concept, provided oncological safety is maintained. Key milestones on this path include the shift from radical mastectomy to lumpectomy, from complete lymph node dissection to sentinel lymph node biopsy, and more recently, to the selective omission of axillary surgery. Studying this evolution is crucial for understanding current trends and enabling informed forecasting of future directions in breast cancer management.
Key words: *breast cancer, oncological surgery, history.*

Страницы истории

Первые упоминания о хирургическом лечении рака молочной железы, который считался неизлечимым заболеванием, встречаются в древнейшем из медицинских трактатов мира – так называемом «папирусе Эдвина Смита», датируемом около 1600 г. до н.э. В этом документе описывались случаи удаления опухоли с помощью прижигания раскаленным металлическим инструментом. Гиппократ (V в. до н.э.) был против операций, утверждая, что они сокращают жизнь, в то время как без операции пациенты живут дольше.

Уже Гален (ок. 129 – ок. 216) считал РМЖ системным заболеванием, предполагая «гуморальную теорию» его патогенеза [1]. Представляя опухоли молочной железы в виде сгустков черной желчи, он был убежден, что именно ежемесячный менструальный цикл женщин позволяет освободиться от избытка черной желчи. Так объясняли увеличение частоты встречаемости РМЖ в постменопаузе. При этом Гален был последователем хирургического подхода в лечении РМЖ, призывая «иссекать патологическую опухоль в области, где она граничит со здоровыми тканями, используя метод «отжигания» молочной железы раскаленным инструментом [2]. Тем не менее Гален отмечал неблагоприятный исход заболевания вне зависимости от предпринятых попыток его лечения. На протяжении долгого времени использовались такие варварские способы удаления молочной железы, как метод эшаротомии – прижигание опухоли до отделения от грудной стенки, который с помощью раскаленной кочерги применял греческий врач Леонидас (I в. н.э).

В эпоху средних веков и Ренессанса был уже внедрен метод острого отсечения молочной железы ножом с остановкой кровотечения путем тугого бинтования. Большинство пациенток ввиду отсутствия анестезии и антисептики после подобных операций умирали от инфекций. Так, французский врач Александр Монро (1773–1859) сообщил, что из 60 прооперированных им больных раком молочной железы



Рис. 1. *Вотивная табличка доньи Жозефы Перес Мальдонадо. 1777 г. Музей Дэвиса при Уэлсли-колледже*

только 4 пациентки живы через 2 года без рецидива заболевания [3].

Документально зафиксировано, что 25 апреля 1777 года мексиканская аристократка донья Жозефа Перес Мальдонадо перенесла операцию по удалению молочной железы без антибиотиков и анестезии, скончавшись через 5 месяцев после вмешательства. Ее трагическая история стала известна, потому что Ж. Перес Мальдонадо поручила художнику запечатлеть процесс ее мастэктомии с высокой степенью детализации в картине маслом (рис. 1).

В середине XVIII в. французский хирург А.Ф. Ле Дран (H.F. Le Dran; 1685–1770) выступил с опровержением гуморальной теории Галена [4]. В 1757 г. он предположил, что РМЖ – локальная опухоль, которая распространяется посредством лимфатических сосудов. Но идея о необходимости удаления лимфатических узлов не была принята его современниками.

Практически одновременно английский хирург Дж. Хантер (J. Hunter; 1728–1793) указывал на то, что РМЖ – результат сгущения лимфы, что перекликалось с теорией черной желчи Галена [5]. Автор теории и его ученики тоже были сторонниками удаления увеличенных лимфатических узлов у пациенток с первичным РМЖ [2] (рис. 2).



Рис. 2. *Джон Хантер (1728–1792)*

Основоположники современного хирургического лечения рака молочной железы

В отличие от Галена, немецкий патологоанатом Рудольф Людвиг Карл Вирхов (Rudolf Ludwig Karl Virchow; 1821–1902) рассматривал рак молочной железы как локальное, а не системное заболевание. Основываясь на тщательном анализе аутопсийного материала, он установил, что РМЖ берет начало из эпителиальных клеток с последующим распространением по лимфатическим сосудам и фасциальным пространствам. Выводы Вирхова, касающиеся патогенеза опухоли, заложили научную базу для развития хирургических методов лечения данного заболевания в конце XIX – начале XX вв. [2] (рис. 3).

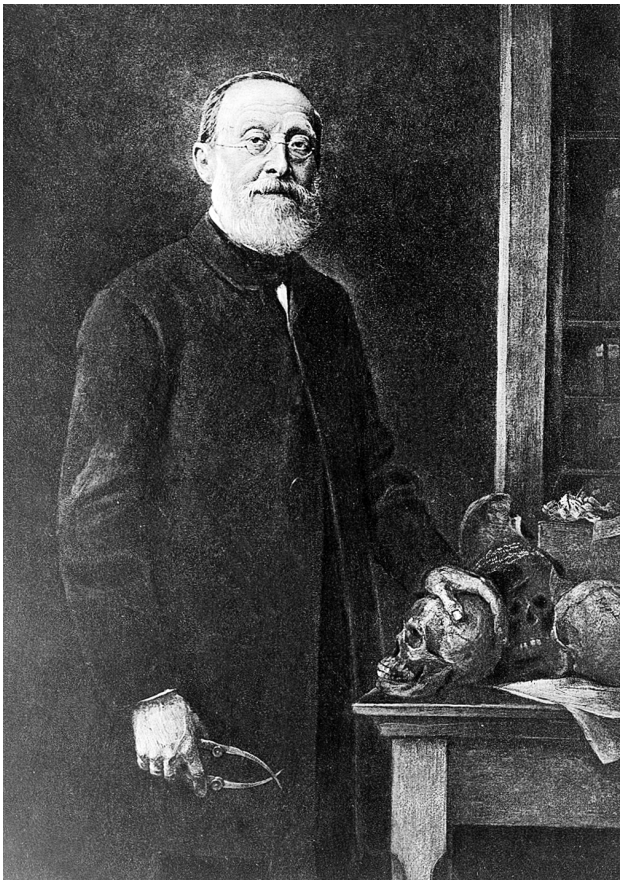


Рис. 3. *Рудольф Людвиг Карл Вирхов (1821–1902)*

Американский хирург Уильям Стюарт Холстед (William Stewart Halsted, 1852–1922), стажировавшийся в Европе и контактировавший с последователями Р. Вирхова, испытал значительное влияние его клеточной теории. Если Вирхов считается архитектором клеточной парадигмы в понимании рака молочной железы, то Холстеду принадлежит роль инженера, воплотившего эти идеи в реальной практике [2]. Возглавив хирургическое отделение в госпитале Джона Хопкинса, Холстед совместно с Вилли Майером представил в 1894 г. успешные результаты нового хирургического подхода к лечению РМЖ. Суть предложенной методики заключалась в беспрецедентном радикализме как способе реализации разработанной им механистической «центробежной теории», согласно которой рак молочной железы распространяется поэтапно, а роль «сторожевых бастионов» на пути его распространения играют лимфатические коллекторы. Процедура, определенная Холстедом как «радикальная мастэктомия» (рис. 4), подразумевала полную резекцию молочной железы с кожным покровом (что требовало последующего использования кожного трансплантанта), удаление большой и малой грудных мышц, а также полную подмышечную лимфодиссекцию [6]. Впоследствии для повышения радикальности в объем операции было включено удаление широчайшей, зубчатой и круглой мышц.

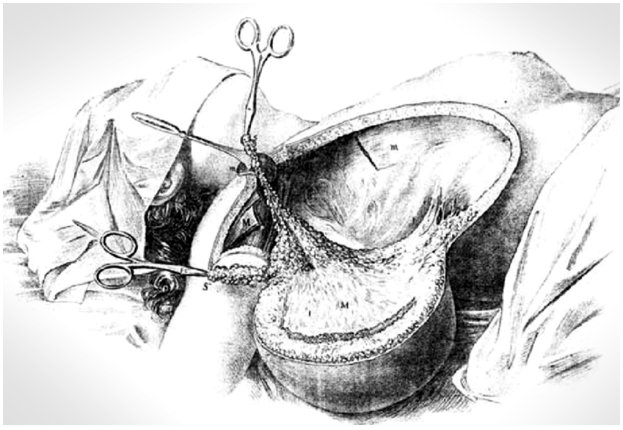


Рис. 4. *Оригинальный рисунок радикальной мастэктомии, представленный Уильямом С. Холстедом в 1894 г. (с разрешения журнала «Annals of Surgery»)*

Столь обширное вмешательство основывалось на убежденности Холстеда в необходимости опережения болезни: чем больше объем удаляемых тканей, тем выше шанс предотвратить метастазирование. Резекция грудных мышц была направлена не только на устранение потенциального прорастания, но и на удаление транспекторальных лимфатических путей. Несмотря на онкологическую целесообразность, операция приводила к тяжелым последствиям: интраоперационной инфекции, хроническому болевому синдрому, выраженному лимфостазу верхней конечности и стойкой деформации грудной клетки. Вопрос о качестве жизни пациентов тогда не поднимался, поскольку главной целью было достижение излечения. Однако даже несмотря на такую инвалидизацию, показатели смертности от РМЖ оставались высокими.

В конце XIX в. концепция Вирхова – Холстеда и вытекающая из нее практика радикальной мастэктомии получили широкое признание среди хирургов Европы и США. Успех методики в достижении местного контроля над опухолью предопределил ее доминирование. Как в 1894 г. отметил знаменитый хирург У.У. Кин (W.W. Keen; 1837–?), это ознаменовало переход от галеновского «системного» взгляда на болезнь

к «локальной» парадигме Вирхова – Холстеда. В своем выступлении перед Кливлендским медицинским обществом он заявил, что спор о конституциональной природе рака молочной железы, делавший бессмысленным любое оперативное лечение, окончательно завершен, и признание локального характера заболевания дает новую надежду пациентам.

Таким образом, длительное время в онкологии доминировало представление, что метастазирование детерминировано исключительно анатомическими путями – по ходу лимфатических или кровеносных сосудов. Считалось, что опухолевый процесс развивается последовательно: первоначально происходит поражение регионарных лимфоузлов, и лишь затем злокачественные клетки получают возможность гематогенной диссеминации.

Апогеем «центробежной» теории в хирургической онкологии явилась разработка в 1950-х гг. сверхрадикальной операции – подмышечно-грудинной мастэктомии, получившей наименование «Урбан – Холдин». Авторский коллектив, состоявший из американского хирурга Джерома Урбана (J. Urban; 1914–1991) и советских врачей Семена Абрамовича Холдина (1896–1975) и Леонида Юльевича Дымарского (1924–1984), предложил выполнять резекцию интрамаммарных лимфоузлов единым блоком с удалением части грудины и фрагментов II–IV ребер. Несмотря на серьезное патогенетическое обоснование, последующие рандомизированные исследования продемонстрировали, что столь обширное вмешательство не приводит к достоверному улучшению выживаемости, к тому же сопряжено с высокой частотой осложнений и, как следствие, не оправдывает своего применения [7].

Начало деэскалации хирургии рака молочной железы

Значительный вклад в развитие хирургии молочной железы внесли английские хирурги Д.Г. Пейти (D.H. Patey; 1899–1977) и У.Г. Дайсон (W.H. Dyson), предложившие в 1948 г. усовершенствованный вариант радикальной мастэктомии. В отличие от классической методики Холстеда, в их модификации сохранялась большая грудная мышца. Объем операции включал удаление малой грудной мышцы и трех уровней подмышечной клетчатки с лимфоузлами. Анализ отдаленных результатов модифицированной мастэктомии показал выживаемость, сопоставимую с традиционным методом, при одновременном достижении лучших функциональных и косметических показателей, а также при снижении частоты осложнений на оперированной конечности [8].

Следующей вехой в развитии органосохраняющих подходов стала операция, разработанная в 1965 г. Джоном Л. Мадденом (J.L Madden). Она предусматривала удаление молочной железы и лимфоузлов I–II уровней единым блоком без резекции грудных мышц с сохранением большей площади кожных лоскутов без необходимости дальнейшей пересадки кожи. Фактически данная методика стала прототипом современной радикальной мастэктомии с сохранением мускулатуры. Начиная с 1990-х гг. этот модифицированный вариант является «золотым стандартом» хирургического лечения РМЖ независимо от стадии заболевания [9].

Эволюция хирургического лечения рака молочной железы представляет собой масштабную трансформацию парадигмы. На смену доминировавшей в начале XX в. концепции спасения жизни хотя бы и ценой глубокой инвалидизации пришла современная стратегия, в центре которой находятся органосохраняющие подходы, улучшение качества жизни и достижение приемлемого косметического результата. Данная динамика наглядно иллюстрирует, как прогресс в фундаментальных науках, внедрение инновационных технологий и пересмотр философских основ онкологии кардинально изменили стандарты оказания помощи пациентам.

Биологическое обоснование эволюции хирургии

Представления об этапности, очередности метастатического поражения РМЖ были развенчаны выдающимся американским ученым Бернардом Фишером (Bernard Fisher; 1918–2019) (рис. 5), который сумел объяснить, почему преимущества в выживаемости не



Рис. 5. *Бернард Фишер (1918–2019)*

зависят от эскалации объема хирургического вмешательства [10]. Его исследования считаются началом современной эры в лечении рака молочной железы. Фишер подвергался постоянным нападкам со стороны коллег-традиционалистов, и приобрел репутацию «иконоборца», но именно за свою борьбу ученый в конечном итоге был удостоен престижной награды Giants of Cancer Care. Работы Фишера положили конец стандартной практике проведения радикальной мастэктомии по Холстеду – методу лечения, который применялся более 75 лет. Поначалу ученый не хотел отказываться от своей излюбленной тематики (регенерации и трансплантации печени), и заниматься изучением рака молочной железы и других злокачественных заболеваний, но его заинтриговала тема метастазирования опухолей. Отказавшись от всех своих прежних исследований, он вместе со своим братом Эдвином, сотрудником кафедры патологии Питтсбургского университета, в середине 1950-х гг. начал изучать биологию опухолевого метастазирования. Следующие четыре десятилетия он посвятил изучению рака молочной железы.

Основы гипотезы Б. Фишера были сформированы еще в самом начале его научной карьеры но главные ее положения ученый сформулировал в конце 1960-х – начале 1970-х гг. Они заключались в том, что «рак молочной железы является системным заболеванием, при котором опухолевые клетки к моменту постановки диагноза, скорее всего, распространяются по всему организму» [11]. Провозглашение данного постулата кардинальным образом изменило подход к лечению РМЖ, так как присутствие отдаленных метастазов еще до клинического обнаружения опухоли в большинстве случаев делало бессмысленным увеличение объема хирургического вмешательства. Это означало, что лучший способ борьбы с РМЖ – не производить обширное иссечение местных тканей. Вместо этого можно провести лампэктомию, при которой удаляется только сама опухоль и небольшое количество окружающих ее тканей. Позже это положение было убедительно подтверждено крупными рандомизированными исследованиями [10]. А сам Фишер описывал сопротивление его подходу со стороны медицинского сообщества как «масштабное и часто неприятное», поскольку «в течение 50 лет, – вспоминал ученый, – хирургов обучали проводить радикальные операции. Они считали, что проведение лампэктомии было совершенно неуместным. Таким образом, мои коллеги были и моими оппонентами […] Было сложно убедить врачей принять участие в испытаниях, и, как и следовало ожидать, еще сложнее было убедить женщин принять участие в исследовании, в котором одним из них предстояло сделать мастэктомию, а другим – сохранить грудь» [12].

Согласно концепции Б. Фишера, инвазия опухолевых клеток через базальную мембрану представляет собой ключевой механизм системной диссеминации, объясняющий раннее распространение опухолевых клеток даже на начальных стадиях заболевания [13]. Этим объясняется важность феномена минимальной остаточной болезни – наличия опухолевых клеток в организме, не обнаруживаемых стандартными диагностическими методами [14]. Фишер также систематизировал патогенез злокачественных новообразований в виде ряда закономерностей, включающих:

1. Наличие латентного периода между воздействием канцерогенного фактора и клинической манифестацией опухоли;

2. Первичное тканевое повреждение с последующей пролонгированной регенерацией;

3. Формирование опухолевого зачатка с последующей малигнизацией [15].

Комплексный подход к лечению рака молочной железы, предложенный Б. Фишером, позднее получил всеобщее признание и стал новым стандартом клинической практики [11]. Рандомизированные исследования, проведенные под его руководством, доказали эффективность адъювантной системной химиотерапии и гормональной терапии в улучшении показателей безрецидивной и общей выживаемости [16]. Кроме того, работы Фишера заложили основы химиопрофилактики РМЖ у пациенток групп высокого риска [17]. Бернард Фишер был одним из первых исследователей, кто оспорил теорию автономного роста опухоли, предложив вместо нее концепцию системного характера заболевания. Согласно его формулировке, «солидные опухоли, такие как рак молочной железы, с высокой вероятностью являются системными на момент диагностики и представляют собой потенциальные метастазы в течение жизни пациента» [11].

В 1970–1980-х гг. масштабные клинические исследования, инициатором которых был Б. Фишер, кардинально изменили хирургический подход к ранним стадиям РМЖ. Так, в рамках рандомизированного контролируемого исследования NSABP Protocol B-04, организованного в соответствии с принципами, и сегодня сохраняющими свою актуальность, была поставлена задача сравнить выживаемость пациенток после радикальной мастэктомии по Холстеду и менее инвазивной тотальной мастэктомии [11]. Результаты продемонстрировали, что снижение объема оперативного вмешательства не оказывает негативного влияния на общую выживаемость, одновременно способствуя снижению частоты послеоперационных осложнений и улучшению косметических результатов, что напрямую повышало качество жизни пациенток [18].

Ключевым выводом работ Фишера стало утверждение, что прогноз заболевания в большей степени определяется наличием или отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах, нежели радикальностью выполненной операции [19]. Отдаленные

рецидивы, наблюдаемые даже после агрессивного лечения, исследователи объяснили наличием доклинически диссеминированных опухолевых клеток. Согласно этой концепции, метастазирование происходит на ранних стадиях болезни; при этом опухолевые клетки способны длительно персистировать в «спящем» состоянии в отдаленных органах, активируясь лишь при формировании благоприятного микроокружения [20]. Таким образом, у значительной части пациенток микрометастазы формируются еще до установления диагноза и проведения хирургического лечения, что подтверждает системный характер заболевания с самого начала [11].

Прогресс в методах исследования позволил раскрыть фундаментальную связь между биологической природой рака и его клиническими проявлениями. Было установлено, что молекулярно-генетический профиль опухоли нередко служит более точным прогностическим фактором, чем классические морфологические характеристики. Ключевым событием канцерогенеза является патогенная мутация, обеспечивающая клетке способность избегать сигналов остановки деления и бесконтрольно пролиферировать. На этом фундаменте вследствие нестабильности генома, повреждения генов-онкосупрессоров и активации онкогенов с каждым клеточным делением накапливаются дополнительные мутации [21–24]. В результате происходит клональная эволюция, в ходе которой опухолевые клетки приобретают целый спектр аномальных функций, начиная с избегания иммунного контроля и стимуляции васкуляризации и заканчивая метаболической адаптацией к гипоксии и активным формированием собственной ниши. Процесс канцерогенеза можно представить следующим образом. Клетка, получив патогенную мутацию, меняет свои способности. Первоначальная мутация отменяет ответ на сигналы остановки клеточного цикла и запускает неконтролируемое деление. В дальнейшем нарушения в системах репарации ДНК, инактивация генов-супрессоров опухолей и активация онкогенов, накапливаясь с каждым клеточным делением, приводят к генетической нестабильности и клональной эволюции [25, 26]. В результате последовательных мутаций дочерние клетки приобретают дополнительные функциональные свойства, характерные для злокачественного фенотипа [27]. Эти свойства формируют ряд ключевых признаков рака, нетипичных для нормальных клеток, в том числе уклонение от иммунного надзора, индукцию ангиогенеза, репрограммирование энергетического метаболизма и формирование поддерживающего опухоль микроокружения [28]. Независимо от исследований Фишера, значительный вклад в понимание природы метастазирования внес выдающийся онколог современности Исайя Джошуа Фидлер (Isaiah J. Fidler; 1936–2000). В ходе экспериментов на мышах, обладающих генетической предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, ему удалось экспериментально подтвердить, что способность к формированию отдаленных очагов является не случайным явлением, а закономерным следствием фундаментальных изменений в биологии самой опухолевой клетки [29].

В современной онкологии утвердилась концепция, согласно которой процесс метастазирования обусловлен приобретением опухолевыми клетками специфического биологического потенциала. Основными этапами здесь становятся:

- экспрессия протеаз для деградации внеклеточного матрикса,
- потеря молекул адгезии,
- эпителиально-мезенхимальный переход, обеспечивающий отделение от первичного узла,
- ремоделирование цитоскелета для инвазии и интравазации [30].

Хотя размер опухоли и коррелирует с риском метастазирования, это связано с вероятностными законами: бóльшая популяция клеток увеличивает шанс появления в ней высокоагрессивного субклона, обладающего всем спектром свойств, необходимых для успешного диссеминирования [31]. Косвенным подтверждением этой гипотезы служат клинические наблюдения за случаями рака неизвестного первичного очага (CUP-синдром), которые стали активно описываться с 1960-х гг. [32]. Данный феномен характеризуется наличием метастазов при отсутствии визуализации первичной опухоли, детектируемой современными методами. Наиболее убедительное объяснение подобного парадокса заключается в том, что первичный узел может обладать чрезвычайно малыми размерами, но при этом – непропорционально высокой метастатической активностью. Это согласуется с экспериментальными данными, полученными Фидлером и его коллегами на модельных системах [33]. Окончательное подтверждение биологической природы CUP-синдрома было получено с внедрением методов высокопроизводительного секвенирования и транскриптомного анализа. Эти технологии позволили не только охарактеризовать мутационный ландшафт таких метастазов, но и с высокой точностью идентифицировать их происхождение по молекулярному профилю, подтвердив их клональное родство с клинически оккультной первичной опухолью [34]. Значительный вклад в расшифровку ключевых молекулярных механизмов метастазирования внесло исследование 2022 г., выполненное учеными из Онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга в Нью-Йорке (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA). В работе была установлена взаимосвязь между объемом метастатического поражения и определенными геномными характеристиками опухоли. К ним относятся:

- хромосомная нестабильность (в особенности анеуплоидия),

• показатель мутационной нагрузки опухоли (tumor mutational burden, TMB),

• наличие соматических мутаций в конкретных генах [35].

Более того, были выявлены ассоциации между специфическими молекулярными повреждениями и характерными паттернами диссеминации и прогрессии заболевания. В частности, хромосомная нестабильность, проявляющаяся в изменениях структуры и числа хромосом, рассматривается как критический фактор, способствующий селекции и выживанию биологически агрессивных клонов. Данный механизм является одним из наиболее значимых драйверов внутриопухолевой гетерогенности, метастатического потенциала и общего прогрессирования опухоли [36]. Так, отдельные закономерности наблюдаются в рамках конкретных молекулярных подтипов. Например, у пациенток с HR+/HER2-негативным протоковым раком молочной железы метастатические очаги демонстрируют статистически значимо более высокую частоту мутаций в гене *TP53* и амплификаций гена *C-MYC* по сравнению с первичными опухолями [37].

Значительным прорывом в хирургической онкологии стала разработка и последующая стандартизация методики биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ). Зарождение этой концепции относится к началу 1990-х гг., когда были опубликованы основополагающие работы сразу двух независимых исследовательских групп.

В 1992 году Дональд Мортон (Donald L. Morton; 1934–2014) и его коллеги по Калифорнийскому университету впервые продемонстрировали клиническую применимость метода визуальной идентификации сторожевого узла с помощью витального красителя у пациентов с меланомой [38]. Практически одновременно – в 1993 году, – Дэвид Крэг (David N. Krag), исследователь из вермонтского Университета, представил альтернативную радиоизотопную технику для локализации и удаления сторожевого лимфоузла, заложив тем самым основу для дальнейшего совершенствования методики [39]. Эти исследования создали фундамент для широкого внедрения БСЛУ в клиническую практику, что позволило кардинально снизить частоту осложнений, связанных с полной лимфодиссекцией, при сохранении точности стадирования.

Методика БСЛУ заключается в интра- и перитуморальном введении радиоизотопа (коллоид на основе Tc99 – наноцис) в комбинации с красителем (изосульфан или метиленовый синий) [40]. Существуют различные варианты БСЛУ (иммунофлюоресцентный, магнитный, радиоизотопный и пр.) В основе иммунофлюоресцентного БСЛУ метода лежит визуализация лимфатических узлов с помощью флуоресцентных свойств индоцианина зеленого (ICG) при освещении ближним инфракрасным светом (NIRF-визуализация). Индоцианин зеленый представляет собой флуоресцентный краситель, который при внутритканевом введении связывается с альбуминами плазмы крови, формируя флуоресцентные комплексы, которые мигрируют по лимфатическим сосудам и накапливаются в сторожевых лимфоузлах [41]. При использования магнитного варианта в ткань вокруг опухоли инъецируются магнитные наночастицы на основе оксида железа, которые поглощаются лимфатическими сосудами и с током лимфы транспортируются в первый на своем пути (он же «сторожевой») лимфоузел. Данная методика не требует использования радиоактивных материалов, что устраняет лучевую нагрузку на пациентов и медицинский персонал. По данным исследований, частота обнаружения и точность описанной методики сопоставимы со «золотым стандартом» – радиоизотопным методом [42]. Этот последний включает интра- или перитуморальное введение радиоколлоида на основе технеция-99m (99^{m}Tc) за 2–18 часов до операции. Наиболее часто используются коллоиды – сульфид коллоида технеция или наноцис, – которые обеспечивают оптимальный баланс между скоростью лимфотранспорта и эффективным захватом в сторожевых лимфоузлах [43]. Предоперационная лимфосцинтиграфия позволяет визуализировать дренирующие лимфатические пути и локализовать сторожевые узлы. Интраоперационная идентификация осуществляется с помощью ручного гамма-детектора. Затем проводится разметка лимфатических узлов и удаление 1-3 сигнальных лимфатических узлов с последующим гистологическим исследованием. Ранее операция по поводу РМЖ нередко сопровождалась лимфедемой, поскольку предполагала проведение аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) с удалением лимфатических узлов всех уровней. В настоящее же время БСЛУ – рутинная процедура, позволяющая оценить статус сигнальных лимфатических узлов и избежать полной АЛД. Этот метод позволил избежать ненужной лимфодиссекции у 60–70% пациенток с ранними стадиями рака, резко снизив частоту лимфостаза и парастезий функциональных нарушений руки.

Современная хирургическая парадигма также направлена на расширение деэскалации объема резекции в аксиллярной области. Так, исследование ACOSOG Z0011 продемонстрировало, что у определенной группы пациенток (у которых имеются опухоли T1-T2 и 1-2 позитивных сигнальных лимфатических узла, и которые получают адъювантную системную терапию и лучевую терапию) выполнение полной АЛД не улучшает общую выживаемость по сравнению с ее отсутствием [44]. Дальнейшее движение в этом направлении подтверждают результаты клинических исследований SOUND, а также INSEMA (представленные на Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио в 2024 г.): у пациенток с инвазивным люминальным HER2-негативным РМЖ стадий T1-T2 и не имеющих клинических признаков

поражения лимфоузлов можно полностью исключить любое вмешательство на подмышечной области, включая и БСЛУ, без ущерба для онкологических исходов [45, 46]. Этот вывод знаменует переход к эре «бесшовной» хирургии аксиллярной области, когда решение основывается не на интраоперационных находках, а на комплексной предоперационной оценке биологического риска.

Онкопластическая и реконструктивно-пластическая хирургия

Сегодня хирургия РМЖ достигла нового уровня, объединив онкологические принципы с пластической хирургией. Одним из важнейших этапов, предвосхитивших дальнейшее развитие этого направления, стала работа R.K. Snyderman и R.H. Guthrie, которые в 1971 г. описали методику одномоментной реконструкции с использованием силиконового имплантата, размещаемого под кожным лоскутом, сохраненным при мастэктомии по методу J. Madden [47]. Тем не менее данный подход, несмотря на широкую популярность в хирургической практике того времени, не всегда приводил к удовлетворительным эстетическим результатам. Основной причиной неудач являлось обширное иссечение кожи в ходе мастэктомии, что неизбежно вело к уменьшению объема реконструированной молочной железы и нарушению ее естественной проекции на грудной стенке. Недостатки, свойственные методике первопроходцев, стимулировали поиск новых хирургических решений и ознаменовали переход к следующему этапу – разработке техник подкожной мастэктомии (ПКМ) с сохранением кожного чехла, что впоследствии заложило фундамент для современных стандартов первичной реконструкции молочной железы.

Становлению реконструктивно-пластических операций как самостоятельного направления способствовала интеграция пластических методик в онкологическую паратику, направленная на улучшение эстетических результатов с соблюдением радикальности. Данный подход связан с именем немецкого хирурга Вернера Одретча (Werner Audretsch), который в 1990-х гг. ввел в профессиональный лексикон термин «онкопластическая хирургия» [48]. Однако практическое применение пластических техник при лечении рака молочной железы имело намного более раннюю историю – пионерами в этой области выступили французские хирурги, прежде всего Жан-Ив Пети (Jean-Yves Petit) и его коллеги, разработавшие в 1980-х гг. оригинальные методики органосохраняющих вмешательств с элементами пластики [49]. Параллельно развитие реконструктивно-пластического направления происходило и в СССР, где основоположником данного подхода стал академик Николай Николаевич Блохин (1912–1993). Он сумел не только внести значительный вклад в разработку первых реконструктивных операций, но и способствовал их внедрению в отечественную онкологическую практику.

Формирование современных принципов редукционной маммопластики началось с экспериментальной операции, выполненной французским хирургом М. Пуссеном (M. Poussin) в 1897 г. Несмотря на успешное уменьшение объема железы через разрез над ареолой, достигнутый эстетический результат был признан неудовлетворительным. В начале XX в. важным этапом развития маммопластики стало предложение профессора И. Мористена (H. Morestin; 1869–1919) о перемещении сосково-ареолярного комплекса (САК) на сосудистой ножке. Дальнейшее развитие методики связано с работой Макса Торека (Max Thorek; 1880–1960), который в 1921 г. впервые применил технику свободной пересадки САК после редукции ткани железы [50]. Несмотря на постоянное совершенствование хирургических методик в 1930-х гг., в это время сохранялся ряд серьезных проблем, в т.ч. формирование выраженных рубцовых деформаций, нарушение иннервации и утрату лактационной функции. Существенным достижением стала работа Э. Шварцмана (E. Schwarzmznn), в которой была представлена техника деэпидермизации, позволившая сохранить иннервацию САК [51]. Дальнейшему развитию методики способствовала разработка унифицированной системы предоперационной разметки, которую осуществил Р.Дж. Вайз (R.J. Wise), создав тем самым стандартизированный подход, который продолжает использоваться в современной хирургической практике [52].

Термин OPS-BCS (онкопластическая резекция, breast conserving surgery) подразумевает резекцию молочной железы по поводу рака с использованием методов пластической хирургии для восстановления формы молочной железы. Онкопластические операции направлены на улучшение эстетических результатов с соблюдением радикальности лечения за счет применения различных методик и подразделяются на 2 основных типа: объем-смещающие техники (volume displacement) – восстановление после резекции с помощью перемещения тканей и объем-замещающие техники (volume replacement), при которых восполнение дефекта происходит за счет внесения на место дефекта аутологичного лоскута (дермо-гландулярного, гландулярного, мышечного) [53–55].

Использование методики лечебной редукционной маммопластики оправдано после онкопластической резекции уровня II (дефект более 20%). Такой дефект не может быть устранен с помощью volume displacement/replecement – необходима редукция и мастопексия. А термин «эстетическая редукционная маммопластика» используется после онкопластической резекции уровня I (дефект менее 20%) и успешно устраняется с помощью volume displacement/replecement. Методы объемного перемещения и замещения зависят от локализации дефекта. При

центральной локализации используются техники «round block», операция по Бетвингу; при удалении САК и редукции – методика Гризотти и т.д. Использование специально подобранных железистых или дермогландулярных лоскутов и ножек САК (например, круглые блоки, омега, вертикальные, радиальные, V-, J- и L-образные разрезы) целесообразно в зависимости от размера, локализации опухоли и антропометрических данных (птоз, размер, форма молочной железы и пр.) [54].

В ряде случаев (распространенный DCIS, множественные опухолевые узлы и/или микрокальцинаты, высокопентрантные мутации генов репарации ДНК) сохранение молочной железы невозможно, и требуется одномоментная или отсроченная реконструкция. Процедура удаления молочной железы с сохранением кожного конверта, которую в 1950–1960-х гг. пропагандировал ее автор, Дж.П. Фогель (J.P. Vogel), первоначально применялась при доброкачественных заболеваниях и профилактических операциях у пациенток высокого риска. Затем благодаря разработкам Б.А. Тота (B.A. Toth) и П. Лапперта (P. Lappert) в 1991 г. была открыта техника кожесберегающей мастэктомии (skin-sparing mastectomy), позволившей сохранять кожный покров для последующей реконструкции при обязательном удалении САК [56–58]. Результаты многочисленных исследований доказали безопасность и этой методики, и ПКМ. В настоящее время наиболее широко используется ПКМ, позволяющая сохранить САК с последующей субпекторальной и препекторальной реконструктивно-пластической операцией с установкой имплантатов. Помимо установки эдопротезов для реконструкции молочной железы после мастэктомии, также используются и аутологичные ткани, что является «золотым стандартом» в реконструктивной пластике РМЖ. В этом случае наиболее распространены: лоскут широчайшей мышцы спины (Latissimus Dorsi), лоскуты на основе нижней эпигастральной артерии (DIEP, TRAM), ягодичные лоскуты (SGAP, IGAP).

Широкое применение находит гибридный подход, сочетающий установку имплантата с аутологичным лоскутом, а также липофиллинг, что позволяет оптимизировать объем и форму реконструированной железы.

Биологическое обоснование риск-редуцирующей мастэктомии

У носителей герминальных мутаций наследственного РМЖ риск развития рака, заболеваемость и смертность могут быть снижены с помощью различных превентивных мер: соблюдения здорового образа жизни, динамического визуализационного и инструментального скрининга для ранней диагностики опухоли, а также профилактической мастэктомии, сальпингоофорэктомии и химиопрофилактики. Риск-редуцирующая мастэктомия обеспечивает высокую степень защиты от рака молочной железы у женщин с мутациями *BRCA 1* и *BRCA 2*. Рекомендовано проведение профилактической мастэктомии, основанной на степени пенетрантности гена и возрасте женщины с наличием герминальных мутаций.

В частности, для женщин с генами высокой пенетрантности (например, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* и *PALB2*) рекомендовано проведение риск-редуцирующей мастэктомии. Среди рекомендаций для женщин с генами умеренной пенетрантности (например, *BARD1*, *CHEK2*, *CDH1*, *STK11*) – наблюдения с помощью маммографии и магнитно-резонансной томографии. А для женщин с мутациями генов низкой пенетрантности (такими как *ATM*, *BRIP1*, *NF1*, *RAD51C*, *RAD51D*) рекомендовано наблюдение без профилактической мастэктомии [60].

В настоящее время риск-редуцирующая мастэктомия становится все более популярной. Простая мастэктомия эволюционировала сначала в КСМ, а затем в ПКМ. В связи с этим научные исследования так называемой «консервативной мастэктомии» направлены на подтверждение онкологической безопасности в показателях выживаемости и риска развития местного рецидива [57]. В настоящее время при мутациях в генах *CDH1*, а также *PALB2* и у носителей мутации *TP53* рекомендации по снижению риска предполагают рассмотрение профилактических мастэктомий [59]. Недавние исследования сообщили о связи между мутациями зародышевой линии *CDH1* и дольковым раком молочной железы. В контексте так называемого наследственного долькового РМЖ управление риском развития рака требует профилактической мастэктомии при наличии нескольких случаев рака молочной железы у кровных родственников [60]. Хирургическое снижение риска у пациентов с генами умеренной пенетрантности, как правило, не рекомендуется, учитывая низкий риск, связанный с этими мутациями, и ограниченный объем доступных данных об исходах.

Выводы

Рак молочной железы фактически является «пионером» в области деэскалации локального лечения. Здесь был продемонстрирован последовательный отход от агрессивных калечащих операций к менее инвазивным и органосохраняющим методам лечения. Исторически этот процесс был инициирован революционными исследованиями Бернарда Фишера, которые оспорили господствовавшую парадигму Холстеда о механическом распространении опухоли. На сегодняшний день при отсутствии преимуществ в отдаленных результатах лечения широкая интеграция методик онкопластической хирургии позволяет улучшить эстетические результаты хирургического лечения больных РМЖ, а также использовать риск-редуцирующие операции в превентивных целях. Эволюция в хирургии продолжилась масштабным переходом от полной диссекции подмышечных

лимфоузлов к БСЛУ у пациенток с ранними стадиями заболевания, что стало новым стандартом лечения во всем мире. Биологическая концепция деэскалации хирургии нашла продолжение в исследованиях, посвященных отказу от операции при полном патоморфологическом регрессе после проведенной неоадъювантной химиотерапии и селективной аксиллярной лимфодиссекции.

Список литературы

1. *Ariel I.M., Cleary J.B.* Breast cancer, a historical review: is the past prologue? // Ariel I.M., Cleary J.B. (eds). Breast cancer diagnosis and treatment. – New York: McGraw-Hill. – 1987. – P. 3–26.
2. История хирургии молочной железы: [Электронный ресурс]. – URL: https://meduniver.com/Medical/Xirurgia/istoria_xirurgii_molochnoi_gelezi.html. Дата последнего обращения: 29.11.2025.
3. *Семиглазов В.Ф.* Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1(09). – С. 21–28.
4. *LeDran H.F.* Memoires avec un precis de plusieurs observations sur le cancer // Mem. Acad. R. Chir. – 1757. – Vol. 3. – P. 1–54.
5. *Martensen R.L.* Cancer: medical history and the framing of a disease // J. Am. Med. Assoc. – 1994. – Vol. 271, № 24 – P. 1901.
6. *Halsted W.S.* The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 // Ann. Surg. – 1894. – Vol. 20, № 6.– P. 497–555.
7. *Каширина Е.П., Комаров Р.Н., Вычужанин Д.В.* Хирургическое лечение рака молочной железы. Историческое развитие и современная картина (обзор литературы) // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 220–227.
8. *Patey D.H., Dyson W.H.* The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed // Br. J. Cancer. – 1948. – Vol. 2, № 1. – P.7.
9. *Madden J.L., Kandalaft S., Bourque R.A.* Modified radical mastectomy // Ann. Surg. – 1972. – Vol. 175, № 5. – P. 624–634.
10. *Fisher B., Redmond C., Fisher E.R. et al.* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation // N. Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312, №11 – P. 674–681.
11. *Fisher B.* Laboratory and clinical research in breast cancer–a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture // Cancer Res. – 1980. – Vol. 40, № 11. – P. 3863–3874.
12. *Mukherjee S.* The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer. – New York: Scribner. – 2010. – P. 592.
13. *Fisher E.R., Fisher B.* Role of basement membrane in breast cancer invasion and metastasis // Exp. Mol. Pathol. – 1985. – Vol. 42, № 3. – P. 374–385.
14. *Fisher B. et al.* Tumor dissemination and minimal residual disease in breast cancer pathogenesis // Cancer Res. – 1989. – Vol. 49, № 13. – P. 3553–3558.
15. *Fisher B.* The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52, № 9. – P. 2371–2383.
16. *Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., Bryant J., Fisher E.R., Wolmark N.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, № 8. – P. 567–575.
17. *Fisher B. et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90, № 18. – P. 1371–1388.
18. *Fisher B., Bauer M., Margolese R., Poisson R., Pilch Y., Redmond C. et al.* Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer // N. Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312, № 11. – P. 665–673.
19. *Fisher B., Redmond C., Fisher E.R., Bauer M.* The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology–an overview of findings // Cancer. – 1985. – Vol. 55, № 6. – P. 1309–1317.
20. *Fisher B., Fisher E.R.* The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination // Surg. Gynecol. Obstet. – 1966. – Vol. 122, № 4. – P. 791–798.
21. *Tomlinson I.P., Novelli M.R., Bodmer W.F.* The mutation rate and cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1996. – Vol. 93, № 25. – P. 14800–14803.
22. Bozic I., Antal T., Ohtsuki H., Carter H., Kim D. et. al. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2010. – Vol. 107, № 43. – P. 18545–18550.
23. Yates L.C., Campbell P.J.Evolution of the cancer genome // Nat. Rev. Genet. – 2012. – Vol. 13. – P. 795–806.
24. Tomasetti C., Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions // Science. – 2015. – Vol. 347, № 6217 – P. 78–81.
25. *Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A.* The cancer genome // Nature. – 2009. – Vol. 458, № 7239. – P. 719–724.
26. *Greaves M., Maley C.C.* Clonal evolution in cancer // Nature. – 2012. – Vol. 481, № 7381. – P. 306–313.
27. *Vogelstein B. et al.* Cancer genome landscapes // Science. – 2013. – Vol. 339, № 6127. – P. 1546–1558.
28. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.

29. *Fidler I.J.* The relationship of embolic homogeneity, number, size and viability to the incidence of experimental metastasis // Cancer Res. – 1973. – Vol. 33, № 6. – P. 1471-1476.
30. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.
31. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations // Science. – 1976. – Vol. 194, № 4260. – P. 23–28.
32. *Fidler I.J., Kripke M.L.* Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor // Science. – 1977. – Vol. 197, № 4306. – P. 893–895.
33. *Greco F.A., Pavlidis N.* Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors // Semin. Oncol. – 2009. – Vol. 36, № 1. – P. 65–74.
34. *Varadhachary G.R., Raber M.N.* Cancer of unknown primary site // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 757–765.
35. *Ng C.K.Y. et al.* Genetic determinants of metastatic potential and patterns of spread in solid tumors // Cancer Cell. – 2022. – Vol. 40, № 10. – P. 1145–1162.e7.
36. *Bakhoum S.F., Cantley L.C.* The Multifaceted Role of Chromosomal Instability in Cancer and Its Microenvironment // Cell. – 2018. – Vol. 174, № 6. – P. 1347–1360.
37. *Bertucci F. et al.* Genomic characterization of metastatic breast cancers // Nature. – 2019. – Vol. 569, № 7757. – P. 560–564.
38. *Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch. Surg. – 1992. – Vol. 127, № 4. – P. 392–399.
39. *Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T.* Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe // Surg. Oncol. – 1993. – Vol. 2, № 6. – P. 335–340.
40. *Lyman G.H., Temin S., Edge S.B., Newman L.A., Turner R.R., Weaver D.L., Benson A.B. 3rd, Bosserman L.D., Burstein H.J., Cody H. 3rd, Hayman J., Perkins C.L., Podoloff D.A., Giuliano A.E.; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice* et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 13. – P. 1365–1383.
41. *Kitai T., Inomoto T., Miwa M., Shikayama T.* Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer // Breast Cancer. – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 211–215.
42. *Douek M., Klaase J., Monypenny I.* et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial // Ann. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 1237–1245.
43. *Mar M.V., Miller S.A., Kim E.E., Macapinlac H.A.* Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging // J. Nucl. Med. Technol. – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 88–92.
44. *Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., Beitsch P.D., Brennan M. et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial // JAMA. – 2017. – Vol. 318, № 10. – P. 918–926.
45. *Gentilini O., Botteri E., Sangalli C., Galimberti V., Porpiglia M., et al.* Sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy: 5-year results of the SOUND trial // Сан-Антонио симпозиум по раку молочной железы (SABCS), 2022.
46. *Kühn T., Bauerfeind I., Fehm T., Fleige B., et al.* Primary results from the INSEMA trial: Omission of sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer // Сборник тезисов Сан-Антонио симпозиум по раку молочной железы (SABCS), 2024.
47. *Snyderman R.K., Guthrie R.H.* Reconstruction of the female breast following radical mastectomy // Plast. Reconstr. Surg. – 1971. – Vol. 47, № 6. – P. 565–567.
48. *Audretsch W.P.* Reconstruction of the partial mastectomy defect: classification and method // Surgery of the Breast: Principles and Art. – Lippincott-Raven, 1998. – P. 155–165.
49. *Petit J.Y., Lohsiriwat V., Clough K.B., Sarfati I., et al.* The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study–Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures // Plast. Reconstr. Surg. – 2009. – Vol. 124, № 2. – P. 341–346.
50. *Maxwell G.P., Gabriel A.* The Evolution of Breast Reconstruction: A Historical Perspective // Plastic Surgery: Volume 5: Breast. – Elsevier, 2018. – P. 3–15.
51. *Schwarzmann E.* Die Technik der Mammoplastik // Chirurg. – 1930. – Vol. 2, №12 – P. 932–943.
52. *Wise R.J.* A preliminary report on a method of planning the mammoplasty // Plast. Reconstr. Surg. – 1956. – Vol. 17, № 5. – P. 367–375.
53. *Benelli L.* A new periareolar mammaplasty: the “round block” technique // Aesthetic Plast. Surg. – 1990. – Vol. 14, №2. – P. 93–100.
54. *Grisotti A.* Immediate reconstruction after partial mastectomy // Plast. Reconstr. Surg. – 1994. – Vol. 93, № 5. – P. 1088-1089.
55. *Lejour M.* Vertical mammoplasty and liposuction of the breast // Plast. Reconstr. Surg. – 1994. – Vol. 94, № 1. – P. 100–114.
56. *Toth B.A., Lappert P.* Skin-sparing mastectomy // Plast. Reconstr. Surg. – 1991. – Vol. 88, № 6. – P. 1036–1044.
57. *Моногарова М.А., Бит-Сава Е.М., Курбанова М.Г., Дамениа А.О., Моисеенко В.М.* Оценка качества жизни больных раком молочной железы после различных видов хирургических вмешательств // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. – Т. 85, № 4. – С. 35–44.

58. *Моногарова М.А., Бит-Сава Е.М., Истранов А.Л.* Влияние вида эндопротеза при аллопластической реконструкции у больных раком молочной железы на частоту послеоперационных осложнений и качество жизни // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. – Т. 85, № 4. – С. 35–44.

59. *Corso G., Montagna G., Figueiredo J., La Vecchia C., Fumagalli Romario U., Fernandes M.S. et al.* Hereditary Gastric and Breast Cancer Syndromes Related to CDH1 Germline Mutation: A Multidisciplinary Clinical Review // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1598.

60. *Sokolova A., Johnstone K.J., McCart Reed A.E., Simpson P.T, Lakhani S.R.* Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing // Histopathology. – 2022. – Vol. 82, № 1. – P. 70–82.

References

1. *Ariel I.M., Cleary J.B.* Breast cancer, a historical review: is the past prologue? In: Ariel IM, Cleary JB, eds. Breast Cancer Diagnosis and Treatment. McGraw-Hill; 1987: 3-26.

2. MedUniver. History of breast surgery. Available at: https://meduniver.com/Medical/Xirurgia/istoria_xirurgii_molochnoi_gelezi.html. Accessed [25.10/2025].

3.[*Semiglazov V.F.* Surgical treatment of breast cancer (history and modernity)]. Prakt Onkol. 2002; 3(1): 21-28. (In Russ)]

4. *LeDran H.F.* Memoires avec un precis de plusieurs observations sur le cancer. Mem Acad R Chir. 1757; 3:1-54.

5. *Martensen RL.* Cancer: medical history and the framing of a disease. JAMA. 1994 Jun 22-29; 271(24): 1901. PMID: 8201723.

6. *Halsted WS.I.* The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January, 1894. Ann Surg. 1894 Nov; 20(5): 497-555. Doi: 10.1097/00000658-189407000-00075. PMID: 17860107; PMCID: PMC1493925.

7. [*Kashirina E.P., Komarov R.N., Vychuzhanin D.V.* Khirurgicheskoe lechenie raka molochnoi zhelezy. Istoricheskoe razvitie i sovremennaia kartina (obzor literatury). Kreativ Khir Onkol. 2021; 11(3): 220-227. (In Russ)] Doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-3-220-227.

8. *Patey D.H., Dyson W.H.* The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer. 1948 Mar; 2(1): 7-13. Doi: 10.1038/bjc.1948.2. PMID: 18863724; PMCID: PMC2007539.

9. Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. Ann Surg. 1972;175(5):624-634. Doi: 10.1097/00000658-197205000-00002.

10. *Fisher B., Redmond C., Fisher E.R., et al.* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med. 1985; 312(11): 674-681. Doi: 10.1056/NEJM198503143121102. PMID: 3883168.

11. *Fisher B.* Laboratory and clinical research in breast cancer--a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. Cancer Res. 1980; 40(11): 3863-3874. PMID: 7008932.

12. *Mukherjee S.* Cancer, our genes and the anxiety of risk-based medicine. Health aff (Millwood). 2018 May; 37(5): 817-820. Doi: 10.1377/hlthaff.2018.0344. PMID: 29733715.

13. *Fisher E.R., Fisher B.* Role of basement membrane in breast cancer invasion and metastasis. Exp Mol Pathol. 1985; 42(3): 374-385.

14. *Fisher B., Gebhardt M.C., Saffer E.A., Fisher E.R.* Tumor dissemination and minimal residual disease in breast cancer pathogenesis. Cancer Res. 1989; 49(13): 3553-3558.

15. *Fisher B.* The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. Cancer Res. 1992 May 1; 52(9): 2371-83. Erratum in: Cancer Res 1992 Jun 15; 52(12): 3512. PMID: 1568206.

16. *Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., Bryant J., Fisher E.R., Wolmark N.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002; 347(8): 567-575.

17. *Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998; 90(18): 1371-1388.

18. *Fisher B., Bauer M., Margolese R., et al.* Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 1985; 312(11): 665-673.

19. *Fisher B., Redmond C., Fisher E.R., Bauer M.* The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology: an overview of findings. Cancer. 1985; 55(6): 1309-1317. Doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1309::aid-cncr2820550627>3.0.co;2-1.

20. *Fisher B., Fisher E.R.* The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. Surg Gynecol Obstet. 1966; 122(4): 791-798. PMID: 5934190.

21. *Tomlinson I.P., Novelli M.R., Bodmer W.F.* The mutation rate and cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Dec 10; 93(25): 14800-3. Doi: 10.1073/pnas.93.25.14800. PMID: 8962135; PMCID: PMC26216.

22. *Bozic I., Antal T., Ohtsuki H., Carter H., Kim D., Chen S., Karchin R., Kinzler K.W., Vogelstein B., Nowak M.A.* Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Oct 26; 107(43): 18545-50. Doi: 10.1073/pnas.1010978107. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20876136; PMCID: PMC2972991.

23. *Yates LR, Campbell PJ.* Evolution of the cancer genome. Nat Rev Genet. 2012 Nov; 13(11): 795-806. Doi: 10.1038/nrg3317. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23044827; PMCID: PMC3666082.

24. *Tomasetti C., Vogelstein B.* On the slope of the regression between stem cell divisions and cancer risk, and the lack of correlation between stem cell divisions and environmental factors-associated cancer risk. PLoS One. 2017 May 16; 12(5): e0175535. Doi: 10.1371/journal.pone.0175535. PMID: 28520721; PMCID: PMC5433839.

25. *Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A.* The cancer genome. Nature. 2009 Apr 9; 458(7239): 719-24. Doi: 10.1038/nature07943. PMID: 19360079; PMCID: PMC2821689.

26. *Greaves M., Maley C.C.* Clonal evolution in cancer. Nature. 2012 Jan 18; 481(7381): 306-13. Doi: 10.1038/nature10762. PMID: 22258609; PMCID: PMC3367003.

27. *Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A. Jr., Kinzler K.W.* Cancer genome landscapes. Science. 2013 Mar 29; 339(6127): 1546-58. Doi: 10.1126/science.1235122. PMID: 23539594; PMCID: PMC3749880.

28. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4; 144(5): 646-74. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.

29. *Fidler I.J.* The relationship of embolic homogeneity, number, size and viability to the incidence of experimental metastasis. Eur J Cancer (1965). 1973 Mar; 9(3): 223-7. Doi: 10.1016/s0014-2964(73)80022-2. PMID: 4787857.

30. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4; 144(5): 646-74. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.

31. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976 Oct 1; 194(4260): 23-8. Doi: 10.1126/science.959840. PMID: 959840.

32. *Fidler I.J., Kripke M.L.* Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. Science. 1977 Aug 26; 197(4306): 893-5. Doi: 10.1126/science.887927. PMID: 887927.

33. *Greco F.A., Pavlidis N.* Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. Semin Oncol. 2009 Feb; 36(1): 65-74. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.10.005. PMID: 19179190.

34. *Varadhachary G.R., Raber M.N.* Cancer of unknown primary site. N Engl J Med. 2014 Aug 21; 371(8): 757-65. Doi: 10.1056/NEJMra1303917. PMID: 25140961.

35. *Ng C.K.Y., Schultheis A.M., Berman S.H., et al.* Genetic determinants of metastatic potential and patterns of spread in solid tumors. Cancer Cell. 2022; 40(10): 1145-1162.e7. Doi: 10.1016/j.ccell.2022.08.017.

36. *Bakhoum S.F., Cantley L.C.* The Multifaceted Role of Chromosomal Instability in Cancer and Its Microenvironment. Cell. 2018 Sep 6; 174(6): 1347-1360. Doi: 10.1016/j.cell.2018.08.027. PMID: 30193109; PMCID: PMC6136429.

37. *Bertucci F., Ng C.K.Y., Patsouris A., et al.* Genomic characterization of metastatic breast cancers. Nature. 2019 May; 569(7757): 560-564. Doi: 10.1038/s41586-019-1056-z. Epub 2019 May 22. Erratum in: Nature. 2019 Aug; 572(7767): E7. Doi: 10.1038/s41586-019-1380-3. PMID: 31118521.

38. *Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992 Apr; 127(4): 392-9. Doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005. PMID: 1558490.

39. *Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T.* Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993 Dec; 2(6): 335-9; discussion 340. Doi: 10.1016/0960-7404(93)90064-6. PMID: 8130940.

40. *Lyman G.H., Temin S., Edge S.B., Newman L.A., Turner R.R., Weaver D.L., Benson A.B. 3rd, Bosserman L.D., Burstein H.J., Cody H. 3rd, Hayman J., Perkins C.L., Podoloff D.A., Giuliano A.E.;* American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014 May 1; 32(13): 1365-83. Doi: 10.1200/JCO.2013.54.1177. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24663048.

41. *Kitai T., Inomoto T., Miwa M., Shikayama T.* Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. Breast Cancer. 2005; 12(3): 211-5. Doi: 10.2325/jbcs.12.211. PMID: 16110291.

42. *Douek M., Klaase J., Monypenny I., et al.;* SentiMAG Trialists Group. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. Ann Surg Oncol. 2014 Apr; 21(4): 1237-45. Doi: 10.1245/s10434-013-3379-6. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24322530.

43. *Mar M.V., Miller S.A., Kim E.E., Macapinlac H.A.* Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging. J Nucl Med Technol. 2007 Mar; 35(1): 10-6; quiz 17-20. PMID: 17337652.

44. *Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Sep 12; 318(10): 918-926. Doi: 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.

45. *Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., et al.* SOUND Trial Group. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023 Nov 1; 9(11): 1557-1564. Doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3759. PMID: 37733364; PMCID: PMC10514873.

46. *Kühn T., Bauerfeind I., Fehm T., Fleige B., et al.* Primary results from the INSEMA trial: Omission of sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 10-14, 2024; San Antonio, TX.

47. *Snyderman R.K., Guthrie R.H.* Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. Plast Reconstr Surg. 1971 Jun; 47(6): 565-7. Doi: 10.1097/00006534-197106000-00008. PMID: 5088650.

48. *Audretsch W.P.* Reconstruction of the partial mastectomy defect: classification and method. In: Spear SL, Page EH, Audretsch WP, eds. Surgery of the Breast: Principles and Art. 2nd ed. Lippincott-Raven; 1998: 155-165.

49. *Petit J.Y., Lohsiriwat V., Clough K.B., Sarfati I., Ibrai T., Rietjens M., Veronesi P., Rossetto F., Scevola A., Delay E.* The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study--Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. Plast Reconstr Surg. 2011 Aug; 128(2): 341-346. Doi: 10.1097/PRS.0b013e31821e713c. Erratum in: Plast Reconstr Surg. 2011 Dec; 128(6): 1317. PMID: 21502905.

50. *Maxwell G.P., Gabriel A.* The Evolution of Breast Reconstruction: A Historical Perspective. In: Neligan PC, ed. Plastic Surgery: Volume 5: Breast. 4th ed. Elsevier; 2018: 3-15.

51. *Schwarzmann E.* Die Technik der Mammoplastik [The technique of mammoplasty]. Chirurg. 1930; 2(12): 932-943.

52. *Wise RJ.* A preliminary report on a method of planning the mammaplasty. Plast Reconstr Surg (1946). 1956 May; 17(5): 367-75. Doi: 10.1097/00006534-195605000-00004. PMID: 13335513.

53. *Benelli L.* A new periareolar mammaplasty: the "round block" technique. Aesthetic Plast Surg. 1990 Spring; 14(2): 93-100. Doi: 10.1007/BF01578332. PMID: 2185619.

54. *Grisotti A.* Immediate reconstruction after partial mastectomy. Plast Reconstr Surg. 1994; 93(5): 1088-1089. Doi: 10.1097/00006534-199404001-00016.

55. *Lejour M.* Vertical mammaplasty and liposuction of the breast. Plast Reconstr Surg. 1994 Jul; 94(1): 100-14. Doi: 10.1097/00006534-199407000-00010. PMID: 8016222.

56. *Toth B.A., Lappert P.* Skin-sparing mastectomy. Plast Reconstr Surg. 1991; 88(6): 1036-1044.

57. *Monogarova M.A., Bit-Sava E.M., Kurbanova M.G., Damenia A.O., Moiseenko V.M.* [Quality of life assessment in breast cancer patients after various types of surgical interventions]. Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina. 2022; 85(4): 35-44. Doi: 10.47843/2074-9120_2022_4_35

58. [*Monogarova M.A., Bit-Sava E.M., Istranov A.I.* Influence of type of endoprosthesis during alloplastic reconstruction in breast cancer patients on the frequency of postoperative complication sand quality of life. Preventive and clinical medicine. 2022; 85(4): 35-44. (In Russ)] Doi:10.47843/2074-9120_2022_4_35.

59. *Corso G., Montagna G., Figueiredo J., et al.* Hereditary Gastric and Breast Cancer Syndromes Related to CDH1 Germline Mutation: A Multidisciplinary Clinical Review. Cancers (Basel). 2020 Jun 17; 12(6): 1598. Doi: 10.3390/cancers12061598. PMID: 32560361; PMCID: PMC7352390.

60. *Sokolova A., Johnstone K.J., McCart Reed A.E., Simpson P.T., Lakhani S.R.* Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. Histopathology. 2023 Jan; 82(1): 70-82. Doi: 10.1111/his.14808. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36468211; PMCID: PMC10953374.

© А.А. Пароконная, 2025
УДК 618.19-006.6:618.2
ББК 55.691.3+57.162.16
DOI: 10.31917/2604395

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

А.А. Пароконная

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

PREGNANCY-ASSOCIATED BREAST CANCER: RELEVANCE, DIAGNOSIS AND TREATMENT

А.А. Пароконная
Доктор медицинских наук,
отделение опухолей молочной железы отдела онкомаммологии.
115478, Москва, Каширское ш., 24.

A.A. Parokonnaya
MD, Ph.D, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).
115478, Moscow, Kashirskoe sh., 24.

Статья посвящена комплексному анализу проблемы рака молочной железы, диагностированному на фоне беременности. Рассматриваются эпидемиология, современные подходы к диагностике и лечению, подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода. Опровергается устоявшееся мнение о неблагоприятном прогнозе заболевания у беременных: доказано, что при адекватном и своевременном лечении показатели выживаемости сопоставимы с таковыми у небеременных пациенток; основной проблемой остается поздняя диагностика. Подробно разбираются безопасность и эффективность различных методов лечения (хирургия, химиотерапия во II-III триместрах), а также противопоказания к эндокринной, таргетной и лучевой терапии во время беременности. Особое внимание уделяется отдаленным последствиям для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию химиотерапии. Обосновывается вывод: такие дети не отличаются от общей популяции при соблюдении протоколов лечения.

Ключевые слова: *рак молочной железы, беременность, диагностика, химиотерапия, плод.*

The article provides a comprehensive analysis of breast cancer during pregnancy, covering epidemiology, modern diagnostic approaches, and treatment strategies, while emphasizing the importance of a multidisciplinary team. It refutes the traditional dogma about the poor disease prognosis, proving that with adequate and timely treatment, survival rates are comparable to those of non-pregnant patients. The main challenge remains late diagnosis. The safety and efficacy of various treatment modalities (surgery, chemotherapy in the second and third trimesters) are discussed in detail, as well as absolute contraindications for endocrine therapy, targeted therapy, and radiotherapy during pregnancy. Special attention is paid to the long-term outcomes for children exposed to chemotherapy in utero, which are generally comparable to the general population when treatment protocols are followed.

Key words: *Breast Cancer, Pregnancy, Diagnosis, Chemotherapy, Fetus.*

Введение: актуальность проблемы

Совпадение злокачественного новообразования и беременности представляет собой одну из наиболее сложных и драматичных проблем в современной клинической практике, находящуюся на стыке онко-

логии, акушерства и неонатологии. Несмотря на относительную редкость – с частотой приблизительно 1 случай на 1000–1500 беременностей, – данная клиническая ситуация характеризуется исключительной актуальностью, обусловленной медико-социальными, этическими и организационными вопросами [1, 2]. Актуальность проблемы определяется несколькими ключевыми факторами. В последние десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к увеличению среднего возраста первородящих женщин в развитых странах. Поскольку риск развития многих онкологических заболеваний напрямую коррелирует с возрастом, это закономерно приводит к росту вероятности совпадения беременности и рака. Как отмечают исследователи, «возраст матери при рождении первого ребенка продолжает увеличиваться, что, вероятно, приведет к увеличению числа случаев рака, диагностируемого во время беременности» [3, 4].

Актуальность также связана с диагностическими трудностями при подозрении на рак у беременной женщины. Физиологические изменения, сопутствующие беременности (нагрубание молочных желез, тошнота, усталость, увеличение объема живота), могут маскировать симптомы злокачественного роста, приводя к запоздалой диагностике. Это создает «диагностическую дилемму», когда подозрительные симптомы часто ошибочно интерпретируются как нормальные проявления гестационного процесса. В то же время ранее существовавшие доброкачественные образования также могут увеличиваться во время беременности из-за гормонального воздействия. Примечательно, что более 80% пальпируемых образований у беременных и кормящих пациенток по результатам биопсии оказываются доброкачественными [5]. Третьей составляющей проблемы является необходимость мультидисциплинарного подхода – включения в процесс диагностики и лечения акушера-гинеколога, а нередко еще и психолога. С клинической точки зрения, ведение такой пациентки требует тщательного баланса между эффективным лечением матери и минимизацией рисков для плода. Как подчеркивается в международных консенсусных рекомендациях, решение о тактике лечения должно приниматься мультидисциплинарной командой, включающей онколога, акушера-гинеколога, хирурга, радиолога и психолога, и быть строго индивидуализированным [6].

Наиболее часто во время беременности диагностируются рак молочной железы, рак шейки матки, меланома, лимфомы и рак яичников [1].

Эпидемиология рака молочной железы на фоне беременности

По данным крупных популяционных исследований и регистров, частота встречаемости РМЖ во время беременности (Pregnancy-Associated Breast Cancer, PABC) составляет около 1:3,000 – 1:10,000 всех беременностей [1, 6]. Эпидемиологические данные демонстрируют значительную разницу в уровне заболеваемости в зависимости от периода: частота выявления в течение беременности составляет 3,0–7,7 на 100 000 родов, тогда как в послеродовом периоде этот показатель возрастает до 13,8–32,2 на 100 000. Совокупный уровень заболеваемости РМЖ в популяционных исследованиях находится в диапазоне от 17,5 до 39,9 на 100 000 родов. Отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости РМЖ на фоне беременности в различных популяциях, что, по всей видимости, связано с увеличением среднего возраста материнства. В абсолютных цифрах это означает, что на долю заболевания приходится до 10–20% всех злокачественных новообразований, диагностируемых в гестационный период, и около 3% всех случаев РМЖ у женщин в возрасте до 45 лет [7]. Средний возраст пациенток составляет 32–38 лет, что существенно ниже среднего возраста диагностики РМЖ в общей популяции [8]. Средний возраст пациенток, наблюдаемых в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, составляет в среднем 35,2 года. Пожалуй, основным фактором риска является «пожилой возраст» первородящей. Однако следует отметить, что РМЖ может быть диагностирован и при наступлении очередной (подчеркнем: не первой! беременности). Мы наблюдали развитие РМЖ на фоне 16-ой беременности, после 11 родов (рис.1).



Рис. 1. *Пациентка Г. 41 года. Рак на фоне 16-й беременности после 11 родов (наблюдение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).*

Что касается влияния других установленных факторов риска РМЖ, таких как отягощенный семейный анамнез и мутации в генах *BRCA1/2*, то данные остаются противоречивыми. Некоторые исследования указывают на более высокую частоту мутаций *BRCA1* среди женщин с РМЖ на фоне беременности, особенно в случае тройного негативного фенотипа. В 2021 г. в проспективном когортном исследовании C. Jobson et al. пришли к выводу, что «носительство мутации *BRCA1* может ассоциироваться с повышенным риском развития рака молочной железы в период беременности и лактации, однако для окончательных выводов требуются дальнейшие исследования» [9]. Ключевой эпидемиологической характеристикой рака на фоне беременности является более высокая частота диагностирования на поздних стадиях по сравнению с РМЖ у небеременных женщин сопоставимого возраста. Это связано с физиологическими изменениями молочных желез, затрудняющими пальпацию и маммографию, а также с ошибочной интерпретацией симптомов как доброкачественных гестационных изменений. По различным оценкам, до 60–80% случаев рака молочной железы в этой группе пациенток диагностируются уже с пораженными аксиллярными лимфатическими узлами, в то время как у небеременных пациенток этот показатель составляет около 30–40% [10] (рис. 2).

К моменту постановки диагноза клиническая картина часто характеризуется запущенными формами заболевания: средние размеры опухоли колеблются от 5–6 до 15 см, распространенные формы составляют



Рис. 2. *Беременная пациентка М. Рак правой молочной железы с поражением аксиллярных лимфатических узлов (наблюдение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).*



Рис. 3. *Пациентка П. Беременность 24 недели. Нет поражения аксиллярных лимфатических узлов при исходно большом размере опухоли (наблюдение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).*

72–85%, нередко встречается мультицентричное поражение органа (рис. 3).

Диагностика РМЖ на фоне беременности

Диагностика рака молочной железы у беременных пациенток представляет собой комплексный процесс, требующий модификации стандартных алгоритмов для обеспечения максимальной безопасности плода без ущерба для диагностической точности. Основополагающим принципом является то, что подозрение на злокачественную опухоль ни при каких обстоятельствах не должно служить поводом для прерывания беременности, а сама диагностика не должна необоснованно откладываться. Физиологические изменения беременности (нагрубание, увеличение объема и плотности груди) создают значительные трудности для пальпации. Пальпаторное исследование становится малоэффективным, особенно в третьем триместре, и не позволяет надежно дифференцировать опухолевые образования. Любое пальпируемое уплотнение, сохраняющееся в течение 2–4 недель, требует дальнейшего инструментального исследования, а не наблюдения. Как отмечают N.A. Pavlidis et al., «симптомы рака часто ошибочно приписываются доброкачественным изменениям, связанным с беременностью, что приводит

к опасной задержке диагностики» [5]. Период от появления первых симптомов до верификации диагноза составляет в среднем 8,0–8,6 месяцев и может достигать 13 месяцев, что значительно превышает аналогичные сроки у небеременных пациенток [11]. Таким образом, ключевая роль в инициации диагностического поиска ложится на акушера-гинеколога, наблюдающего беременную женщину.

Трепан-биопсия (core biopsy) под ультразвуковым наведением является «золотым стандартом» верификации диагноза РМЖ при беременности. Эта процедура безопасна и обладает высокой диагностической точностью, позволяя установить не только диагноз рака, но и определить его иммуногистохимический тип, что критически важно для планирования лечения. Риск таких осложнений, как лактореа или образование молочной фистулы, минимален. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) менее предпочтительна, так как она не предоставляет информации о инвазивном характере опухоли и часто не позволяет получить достаточное количество материала для определения рецепторного статуса. Важно отметить, что более 80% пальпируемых образований, подвергнутых биопсии у беременных и лактирующих пациенток, оказываются доброкачественными [12]. При выполнении трепан-биопсии у беременных необходимо информировать патолога о гестационном статусе пациентки. До 83% случаев у беременных пациенток отмечаются отрицательные опухоли по рецепторам эстрогенов и прогестерона. Частота гиперэкспрессии гена *HER-2/neu* весьма вариабельна и наблюдается в 18–58% случаев РМЖ, что не отличается от частоты в группе небеременных молодых больных. Уровень индекса пролиферативной активности *Ki 67* повышен у 60% пациенток.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом выбора первой линии при обследовании беременной женщины с подозрением на РМЖ. Это безопасный, высокоинформативный метод, не несущий риска ионизирующего излучения. УЗИ позволяет не только охарактеризовать саму опухоль, но и оценить состояние подмышечных лимфатических узлов. Чувствительность УЗИ в выявлении опухоли приближается к 100% [13]. Исследование позволяет дифференцировать солидные и кистозные образования, выявляя подозрительные образования, требующие дальнейшего изучения. Несмотря на повышенную плотность фиброгландулярной ткани, ультразвуковые критерии злокачественности у беременных остаются аналогичными таковым у небеременных пациенток. УЗИ органов брюшной полости является безопасным и высокоинформативным методом для выявления метастазов в печень.

Рентгенологическое исследование и КТ. В последние годы отношение к безопасности проведения рентгеновских методов диагностики у беременных изменилось. Ключевым ятрогенным риском при проведении диагностических исследований у беременных онкологических пациентки остается потенциальное воздействие ионизирующего излучения на плод. Основным общим принципом при использовании инструментальных методов диагностики у беременных является соблюдение кумулятивной дозы облучения плода, не превышающей 100 мГр. Однако принципиально важным является тот факт, что современные протоколы диагностической визуализации с использованием ионизирующего излучения (рентгенография, КТ) обеспечивают дозовую нагрузку на плод, не превышающую 50 мГр [14]. Многочисленные исследования и метаанализы подтверждают отсутствие статистически значимого увеличения частоты врожденных аномалий, нарушений развития или потерь беременности при соблюдении данного дозового диапазона [15, 16]. Современные цифровые маммографы позволяют минимизировать дозу облучения (рис. 4).

Однако чувствительность маммографии у беременных снижена из-за повышенной плотности паренхимы, поэтому ее роль часто является вспомогательной для оценки противоположной молочной железы и выявления микрокальцинатов. Рентгенография легких при необходимости тоже может выполняться – доза облучения плода не превышает 0,0001 Гр.



Рис. 4. *Проведение маммографии у беременной пациентки (наблюдение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).*

Расчетные дозы облучения плода при большинстве КТ-исследований, особенно вне области таза, значительно ниже порога в 0,1 Гр (100 мГр), при котором существенно возрастает риск тератогенеза. Важно понимать, что однократное КТ-исследование не является показанием для прерывания беременности. Однако принцип ALARA (As Low As Reasonably Achievable – настолько низко, насколько разумно достижимо) является здесь главным руководством к действию. По мнению Американской академии педиатрии, рекомендуется отказаться от использования защитных экранов для гонад и плода во время рентгенодиагностики. Использование защитных экранов может свести на нет пользу от проведения рентгенологических исследований, исказить анатомическую информацию или помешать автоматическому контролю экспозиции в системе визуализации. Согласно последним данным, опубликованным в 2025 г. в журнале «The Lancet Oncology», рутинное использование абдоминального экранирования плода при исследованиях с ионизирующим излучением не только неэффективно, но и потенциально вредно [17].

Решение о проведении КТ должно приниматься консилиумом (онколог, акушер-гинеколог, радиолог) после тщательного анализа соотношения риск/польза. КТ может быть рассмотрена в следующих клинических сценариях: подозрение на отдаленные метастазы, когда результаты безопасных методов (УЗИ, МРТ) неубедительны или отрицательны, но клиническая картина соответствует диссеминированному процессу; при планировании лучевой терапии на грудную стенку или область молочной железы после органосохраняющей операции. В этом случае КТ является необходимой для точного расчета доз и полей облучения. Однако важно подчеркнуть, что сама лучевая терапия, как правило, откладывается на послеродовый период.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) представляет собой наиболее чувствительный метод визуализации, не использующий ионизирующее излучение. Показанием к ее проведению может служить необходимость оценки распространенности заболевания при плотной ткани молочной железы. Однако повышенная васкуляризация желез во время беременности затрудняет интерпретацию результатов. Применение контраста на основе гадолиния (категория С по FDA) остается спорным ввиду его способности проникать через плаценту и накапливаться в амниотической жидкости [18, 19]. Для поиска костных и висцеральных метастазов методом выбора является МРТ всего тела без контраста; при этом следует избегать лучевой нагрузки при сцинтиграфии костей [19, 20]. Пилотное исследование 2018 г. продемонстрировало безопасность и эффективность этого метода, который также может использоваться для скрининга злокачественных новообразований у плода при аномальных результатов неинвазивного пренатального тестирования [21]. Выполнение ПЭТ-КТ и радиоизотопного исследования костей скелета не рекомендовано.

Лечение беременных пациенток с РМЖ

При отказе пациентки от прерывания беременности на ранних сроках лечение может быть отсрочено до родов, однако это сопряжено с крайне неблагоприятным прогнозом – смертность от прогрессирования заболевания достигает 40–50% в сроки от 2 до 36 месяцев после родов. Прерывание беременности рекомендуется при распространенных стадиях РМЖ и необходимости проведения химиолучевого лечения в первом триместре. При верификации диагноза в конце третьего триместра возможно пролонгирование беременности с индукцией досрочных родов и немедленным началом противоопухолевой терапии. Лечение РМЖ у беременных в начале второго и до середины третьего триместров представляет собой сложную клиническую задачу, требующую выработки индивидуального подхода, в основе которого лежит принцип балансирования между достижением оптимального онкологического результата для матери и минимизацией рисков для развивающегося плода. Современные данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что применение стандартных хирургических методик и химиотерапевтических режимов, адаптированных с учетом гестационного срока, позволяет во втором и третьем триместрах беременности достигать показателей выживаемости, сопоставимых с таковыми у небеременных женщин аналогичного возраста, без статистически значимого увеличения частоты врожденных аномалий развития или специфических акушерских осложнений.

Хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство у беременных может быть безопасно выполнено на любом сроке гестации (предпочтительно все же со второго триместра) при условии обеспечения адекватного мониторинга гемодинамики и оксигенации матери под общей анестезией. Период между третьей и пятой неделей гестации (гаструляция) представляет наибольший риск формирования дефектов нервной трубки, поэтому плановые операции в этот период не рекомендуются. В целом современные анестетики в стандартных концентрациях не обладают доказанным тератогенным действием и не оказывают негативного влияния на развивающийся мозг плода. В послеоперационном периоде необходим тщательный мониторинг состояния матери и плода. Как радикальная мастэктомия, так и органосохраняющие операции сопоставимы по онкологической эффективности и не повышают риска прерывания беременности. Данные исследования C. Blundo, проведенного в 2021 г., подтверждают низкий риск локального рецидива после органосохраняющих вмешательств даже при проведении в первом

триместре [22]. Важным компонентом хирургического стадирования является биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ), при проведении которой необходимо избегать использования синих красителей в связи с риском тяжелых анафилактических реакций. Однако применение радиофармпрепарата Technetium-99m считается безопасным, поскольку расчетная доза облучения для плода является крайне низкой и не превышает 0,014 мГр, что позволяет рассматривать данную процедуру в качестве стандарта. Первые российские исследования, проведенные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, также подтвердили безопасность данной процедуры у беременных [23, 24] (рис. 5).



Рис. 5. *Выраженный косметический эффект от проведения БСЛУ у пациентки после месяца наблюдения (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).*

Реконструктивные операции требуют взвешенного подхода. Немедленная реконструкция с установкой экспандера или имплантата допустима при раке *in situ* и ранних стадиях РМЖ. При обсуждении реконструктивных вмешательств предпочтение следует отдавать отсроченной реконструкции после родоразрешения, что связано с непредсказуемыми изменениями молочных желез во время беременности. Однако в отдельных случаях, по данным D.L. Caragacianu et al., можно рассматривать и немедленную реконструкцию с установкой экспандера после тщательной оценки рисков [25] (рис. 6).

Замена экспандера на имплантат выполняется после родов. При планировании лучевой терапии



Рис. 6. *Пациентка в процессе химиотерапии после установки экспандера на 18 неделе беременности (наблюдение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).*

предпочтение следует отдавать отсроченной реконструкции. Реконструкция аутологичными тканями (TRAM-, DIEP-лоскуты) во время беременности не рекомендуется из-за высокой травматичности, длительности операции и риска осложнений.

Химиотерапия

Высокая частота распространенных форм РМЖ у беременных обуславливает необходимость применения как предоперационной, так и адъювантной химиотерапии (рис. 7, 8).

Ключевое значение в отношении системной терапии имеет строгое соблюдение хронологических рамок, обусловленных этапами фетогенеза. Проведение химиотерапии абсолютно противопоказано в первом триместре в период активного органогенеза, поскольку ассоциировано с высоким (до 10–20%) риском возникновения самопроизвольных абортов и грубых пороков развития. Однако начиная со второго (с 13–14 недели) и в течение третьего триместра, химиотерапия становится возможной для применения; при этом она не связана с увеличением частоты врожденных аномалий, хотя может обуславливать такие осложнения, как задержка внутриутробного развития плода, низкая масса тела при рождении и преждевременные роды. К рекомендуемым режимам относятся схемы на основе антрациклинов, такие как AC или FAC, а также схемы, содержащие таксаны, данные о безопасности которых, хотя и являются менее обширными, не демонстрируют значительного повы-



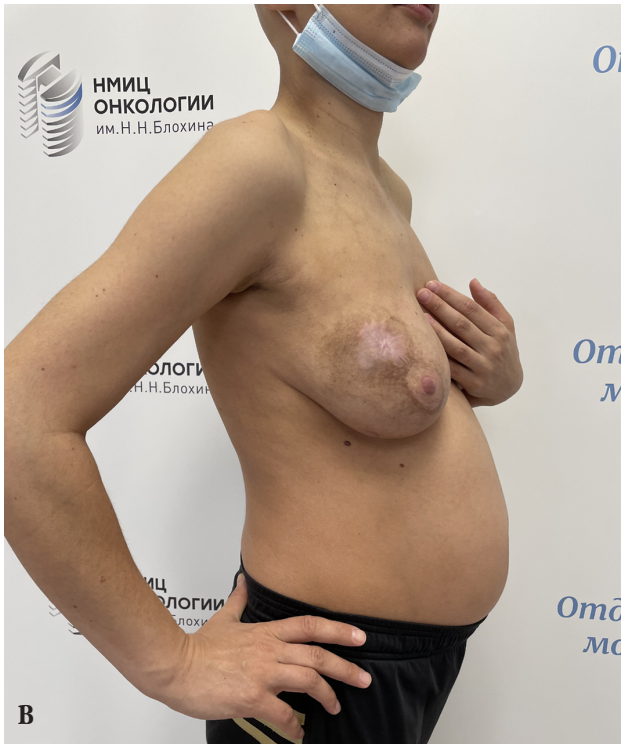


Рис. 7. *A: рак правой молочной железы у беременной на сроке 11 недель. B – та же пациентка в процессе химиотерапии на фоне прогрессирующей беременности (наблюдение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).*

шения риска. Критически важным является временной режим: химиотерапия должна быть прекращена за 3–4 недели до планируемой даты родоразрешения для минимизации рисков нейтропении и сопутствующих инфекций у матери и новорожденного.



Рис. 8. *Рак правой молочной железы у беременной на сроке 26 недель (наблюдение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).*

В период беременности происходят значительные изменения гемодинамики, оказывающие непосредственное влияние на фармакокинетику химиотерапевтических препаратов. Отмечается увеличение объема плазмы на 40–45%, рост сердечного выброса, усиление почечной и печеночной перфузии, а также повышение скорости клубочковой фильтрации на 50%. Эти физиологические адаптации приводят к снижению пиковых концентраций и ускорению клиренса цитостатиков, что в конечном итоге уменьшает их плазменную концентрацию [26, 27].

Несмотря на выявленные особенности, в клинической практике рекомендуется придерживаться стандартного дозирования, основанного на фактической массе тела пациентки, без коррекции доз в сторону уменьшения или увеличения.

Весь период химиотерапии необходим тщательный мониторинг как состояния матери, так и плода (УЗИ, оценка развития). Крупные исследования, такие как работа бельгийских и нидерландских ученых F. Amant и J. de Haan et al., показали, что когнитивное развитие детей, чьи мамы получали химиотерапию во время беременности (включая IQ, память, внимание), в возрасте до 18 лет и старше находится в пределах нормы и статистически не отличается от развития их сверстников из контрольных групп. Это свидетельствует о том, что плацентарный барьер в определенной степени защищает развивающийся мозг плода от токсического воздействия химиопрепаратов при условии соблюдения сроков лечения. Одним из серьезных отдаленных последствий химиотерапии,

особенно препаратами антрациклинового ряда, является кардиотоксичность. Однако наблюдения за детьми, подвергшимися воздействию химиотерапии *in utero*, не выявили значительного увеличения риска повреждения миокарда или нарушения функции сердца в детском возрасте. Это отличает их от пациентов, получающих химиотерапию непосредственно в детстве. Частота врожденных пороков развития у этих детей не превышает средние показатели в общей популяции. Темпы физического роста (рост, вес) у них также соответствуют возрастным нормам [28, 29].

Важно отметить, что основной риск для здоровья ребенка в подобных случаях связан не с прямым токсическим действием химиотерапии, а с осложнениями самой беременности. Наиболее частым и значимым осложнением являются преждевременные роды, которые часто планируются для скорейшего начала или продолжения лечения матери. Именно осложнения недоношенности, а не химиотерапия как таковая, могут влиять на здоровье ребенка в неонатальном периоде и в отдаленной перспективе.

Обследование детей в отдаленном периоде показало, что диагноз «рак» во время беременности не должен приводить к прерыванию беременности.

Таргетная, эндокринная и лучевая терапия

Назначение эндокринной терапии должно быть отсрочено до родоразрешения в связи с установленным тератогенным эффектом. Моноклональные антитела (трастузумаб) способны преодолевать плацентарный барьер после первого триместра, что ассоциировано с развитием олигогидрамниона, врожденных аномалий, легочной гипоплазии и внутриутробной гибели плода. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек при тройном негативном РМЖ в неоадъювантном режиме не рекомендуется согласно консенсусным рекомендациям – данная позиция основана как на понимании физиологической роли оси PD-1/PD-L1 в поддержании материнской иммунной толерантности к плоду, так и на данных клинических наблюдений, демонстрирующих повышенную частоту осложнений беременности. Ингибиторы CDK4/6 и PARP также должны быть исключены из схем лечения в гестационный период как в силу необходимости их комбинирования с эндокринной терапией (для CDK4/6), так и из-за данных доклинических исследований, свидетельствующих о негативном влиянии на развитие плода [30–33].

Проведение стандартной послеоперационной лучевой терапии в течение гестационного периода противопоказано в связи с доказанными рисками для плода, включая тератогенный эффект, задержку внутриутробного развития, микроцефалию, умственную отсталость и отдаленный канцерогенез. Расчетная доза облучения на плод при курсе ЛТ молочной железы в СОД 50 Гр может варьировать от 0,039 до 2,0 Гр в зависимости от гестационного возраста и расстояния до поля облучения. В связи с этим пациенткам, перенесшим органосохранную резекцию, лучевая терапия откладывается на послеродовой период, а в качестве

Таблица 1.

Рекомендации по лечению РМЖ во время беременности

Вариант лечения	Рекомендация
Хирургия молочной железы	Как мастэктомия, так и органосохраняющая операция являются приемлемыми вариантами.
Биопсия сторожевого лимфоузла	Следует избегать использования синего красителя. Применение низкодозового **Tc-меченного альбуминового наноколлоида является допустимым.
Лучевая терапия	Может рассматриваться только в отдельных, тщательно отобранных случаях.
Химиотерапия	Может назначаться только после первого триместра. Прекращается как минимум за 3 недели до плановой даты родов.
Сопроводительная терапия	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и ондансетрон могут применяться безопасно. Из глюкокортикоидов предпочтительны метилпреднизолон или преднизолон.
Эндокринная терапия	Противопоказана.
Трастузумаб и другие HER2-таргетные препараты	Противопоказаны.
Ингибиторы иммунных контрольных точек	Противопоказаны.
Ингибиторы циклин-зависимой киназы 4/6	Противопоказаны.

альтернативы может рассматриваться выполнение мастэктомии. В большинстве случаев рекомендуется отсрочить лучевую терапию до послеродового периода с тщательной оценкой потенциального влияния такой отсрочки на онкологические результаты у матери. Решение о проведении облучения требует обязательного мультидисциплинарного обсуждения с участием онколога-радиолога, акушера-гинеколога и медицинского физика. Каждый случай должен рассматриваться индивидуально с учетом срока гестации, характеристик опухоли и психосоциальных аспектов. В случае клинической необходимости проведения лучевой терапии во время беременности для минимизации радиационного воздействия на плод должны применяться специализированные методы экранирования. Данный подход предполагает использование физических защитных устройств, позволяющих значительно снизить дозовую нагрузку на развивающийся плод и прилегающие здоровые ткани. Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время вопрос безопасности лучевой терапии в гестационный период остается недостаточно изученным. Отсутствие данных проспективных исследований не позволяет сформировать окончательные рекомендации (см. таблицу 1).

Ведение родов, лактации и организация помощи

Грудное вскармливание не рекомендовано в течение всего периода проведения системной химиотерапии, эндокринной терапии, таргетной терапии или иммунотерапии из-за возможного попадания лекарств в грудное молоко. Ведение родов и послеродового периода также требует специализированного подхода: срок и метод родоразрешения определяются преимущественно акушерскими показаниями, однако нередко практикуется плановое досрочное родоразрешение на 34–37-й неделе для возможности безотлагательного начала отсроченных видов лечения.

Онкологи могут получать консультативную поддержку при лечении беременных через специально созданные консультативные советы. В 2021 г. был создан Международный консультативный совет по вопросам рака при беременности (IABCIP), в который также был включен ряд специалистов из России [34].

Прогноз

В течение длительного времени негативное гормональное влияние беременности на прогноз злокачественного заболевания было догмой. Считалось, что беременность способствует прогрессу опухоли и увеличивает частоту рецидива новообразования [35, 36]. В дальнейшем этот стереотип был опровергнут: ученые пришли к выводу, что беременность сама по себе не является независимым негативным прогностическим фактором [37–40]. Многочисленные исследования, включая крупные метаанализы и популяционные исследования, продемонстрировали, что при корректном стадировании и адекватном, своевременном лечении показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациенток с РМЖ, ассоциированным с беременностью, сопоставимы с таковыми у небеременных пациенток аналогичного возраста, стадии заболевания и молекулярного подтипа опухоли. Основным фактором, определяющим менее благоприятный прогноз у данной категории больных, является не биология заболевания, а именно более поздняя стадия на момент диагностики, обусловленная упомянутыми выше диагностическими трудностями и задержкой в постановке диагноза. Таким образом, ключевая задача для улучшения исходов у беременных с РМЖ заключается в повышении онкологической настороженности врачей первичного звена (в первую очередь акушеров-гинекологов) и самих пациенток, а также в обеспечении быстрого доступа к специализированной помощи в рамках мультидисциплинарной команды.

Заключение

Современный подход к лечению рака молочной железы на фоне беременности демонстрирует значительный прогресс в онкологии. Опровергнута устоявшаяся догма о неблагоприятном прогнозе данного заболевания – доказано, что при адекватном лечении показатели выживаемости у беременных сопоставимы с таковыми у небеременных пациенток аналогичного возраста и стадии заболевания. Основным негативным фактором остается поздняя диагностика, обусловленная физиологическими изменениями молочных желез. Современные диагностические алгоритмы позволяют проводить полноценное обследование с минимальным риском для плода. В лечении достигнут значительный прогресс: хирургические вмешательства доказали свою безопасность, а химиотерапия, назначаемая со второго триместра, не увеличивает частоту врожденных аномалий при соблюдении сроков прекращения перед родами. Ключевым условием успеха является мультидисциплинарный подход, интегрирующий достижения онкологии, акушерства и неонатологии. Современная онкология позволяет достигать благоприятных результатов при сохранении беременности и рождении здорового потомства, что подчеркивает необходимость дальнейшего развития специализированной помощи данной категории пациенток.

Список литературы

1. *Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M., et al.* Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting // International Journal of Gynecological Cancer. – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 755–766.

2. *Lee Y.Y., Roberts C.L., Dobbins T., et al.* Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2012. – Vol. 119, № 13. – P. 1572–1582.

3. *Stensheim H., Møller B., van Dijk T., Fosså S.D.* Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 45–51.

4. *Johansson A.L.V., Stensheim H.* Epidemiology of Pregnancy-Associated Breast Cancer // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2020. – Vol. 1252. – P. 75–79.

5. *Pavlidis N.A.* Coexistence of pregnancy and malignancy // The Oncologist. – 2002. – Vol. 7, № 4. – P. 279–287.

6. *Loibl S., Schmidt A., Gentilini O., et al.* Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients // JAMA Oncology. – 2015. – Vol. 1, № 8. – P. 1055–1063.

7. *Johansson A.L.V., Andersson T.M., Hsieh C.C., et al.* Family history and risk of pregnancy-associated breast cancer (PABC) // Breast Cancer Research and Treatment. – 2017. – Vol. 163, № 2. – P. 263–269.

8. *Litton J.K., Theriault R.L., Gonzalez-Angulo A.M.* Breast cancer diagnosis during pregnancy // Women's Health. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 187–197.

9. *Jobson C., O'Toole S., Fox J.* BRCA Mutation Carriers and the Risk of Breast Cancer in Pregnancy: A Prospective Cohort Study // The Oncologist. – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 108–114.

10. *Amant F., von Minckwitz G., Han S.N., et al.* Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31, № 20. – P. 2532–2539.

11. *Litton J.K., Theriault R.L., Gonzalez-Angulo A.M.* Breast cancer diagnosis during pregnancy // Women's Health (London, England). – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 243–249.

12. *Han S.N., Lotgerink A., Gziri M.M., et al.* Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review // BMC Medicine. – 2012. – Vol. 10. – P. 86.

13. *Ahn B.Y., Kim H.H., Moon W.K., et al.* Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2003. – Vol. 22, № 5. – P. 491–497.

14. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 656: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation // Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 127. – P. e75–80.

15. *Woitek R., Prayer D., Hojreh A., et al.* Radiological staging in pregnant patients with cancer // ESMO Open. – 2016. – Vol. 1, № 2. – e000017.

16. *Vandecaveye V., Amant F., Lecouvet F., et al.* Imaging modalities in pregnant cancer patients // International Journal of Gynecological Cancer. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 423–431.

17. *LeJeune C.L., Gunderman R.B.* Abdominal shielding not recommended for diagnostic imaging with ionising radiation during pregnancy // The Lancet Oncology. – 2025. – Vol. 26, № 11. – P. 1413–1416.

18. *Kanal E., Barkovich A.J., Bell C., et al.* ACR guidance document on MR safe practices: 2013 // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 501–530.

19. *Tirada N., Dreizin D., Khati N.J., et al.* Imaging Pregnant and Lactating Patients // Radiographics. – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 1751–1765.

20. *Amant F., Deckers S., Van Calsteren K., et al.* Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting // European Journal of Cancer. – 2010. – Vol. 46, № 18. – P. 3158–3168.

21. *Han S.N., Amant F., Michielsen K., et al.* Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study // European Radiology. – 2018. – Vol. 28. – P. 1862–1874.

22. *Blundo C., Giroda M., Fusco N., et al.* Early Breast Cancers During Pregnancy Treated With Breast-Conserving Surgery in the First Trimester of Gestation: A Feasibility Study // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – P. 723693.

23. *Ellner S.J., Hoh C.K., Vera D.R., et al.* Dose-dependent biodistribution of [(99m)Tc]DTPA-mannosyl-dextran for breast cancer sentinel lymph node mapping // Nuclear Medicine and Biology. – 2003. – Vol. 30, № 8. – P. 805–810.

24. *Пароконная А.А., Крылов А.С., Шмаков Р.Г. и соавт.* Биопсия сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы на фоне беременности. Литературный обзор // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 53–60.

25. *Caragacianu D.L., Mayer E.L., Chun Y.S., et al.* Immediate breast reconstruction following mastectomy in pregnant women with breast cancer // Journal of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 114. – P. 140–143.

26. *McGrath S.E., Ring A.* Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 73–83.

27. *Heyns L., Van Calsteren K., Han S.N., et al.* Practice Guidelines: Chemotherapy during pregnancy // Belgian Journal of Hematology. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 101–106.

28. *Amant F., Vandenbroucke T., Verheecke M., et al.* Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373, № 19. – P. 1824–1834.

29. *de Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K., et al.* Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients // The Lancet Oncology. – 2018. – Vol. 19, № 3. – P. 337–346.

30. *Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., et al.* Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Research and Treatment. – 2013. – Vol. 137. – P. 349–357.
31. *Serkies K., Wegrzynowicz E., Jasem J.* Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2011. – Vol. 283, № 1. – P. 97–100.
32. *Mir O., Berveiller P., Goffinet F., et al.* Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 425–426.
33. *Cardonick E., Dougherty R., Grana G., et al.* Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes // The Cancer Journal. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 76–82.
34. *Guleria I., Khosroshahi A., Ansari M.J., et al.* A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance // Journal of Experimental Medicine. – 2005. – Vol. 202. – P. 231–237.
35. *Andrikopoulou A., Korakiti A.M., Apostolidou K., et al.* Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series // ESMO Open. – 2021. – Vol. 6. – P. 100262.
36. *Borgers J.S.W., Heimovaara J.H., Cardonick E., et al.* Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22. – P. e550–e561.
37. *Heimovaara J.H., Boere I.A., de Haan J., et al.* Ten-year experience of a national multidisciplinary tumour board for cancer and pregnancy in the Netherlands // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 171. – P. 13–21.
38. *Hoellen F., Reibke R., Hornemann K., et al.* Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2012. – Vol. 285, № 1. – P. 195–205.
39. *Albrektsen G., Heuch I., Thoresen S., et al.* Clinical stage of breast cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones? // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 65–69.
40. *Bolling C., Schuster S., Pfeiffer J.* Hematological and non-gynecological malignancies in pregnancy. Treatment options, problems and challenges // Gynakologe. – 2012. – Vol. 45, № 12. – P. 951–958.

References

1. *Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M., et al.* Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. International Journal of Gynecological Cancer. 2019; 29(4): 755-766.
2. *Lee Y.Y., Roberts C.L., Dobbins T., et al.* Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2012; 119(13): 1572-1582.
3. *Stensheim H., Møller B., van Dijk T., Fosså S.D.* Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. Journal of Clinical Oncology. 2009; 27(1): 45-51.
4. *Johansson A.L.V., Stensheim H.* Epidemiology of Pregnancy-Associated Breast Cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2020; 1252: 75-79.
5. *Pavlidis N.A.* Coexistence of pregnancy and malignancy. The Oncologist. 2002; 7(4): 279-287.
6. *Loibl S., Schmidt A., Gentilini O., et al.* Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncology. 2015; 1(8): 1055-1063.
7. *Johansson A.L.V., Andersson T.M., Hsieh C.C., et al.* Family history and risk of pregnancy-associated breast cancer (PABC). Breast Cancer Research and Treatment. 2017; 163(2): 263-269.
8. *Litton J.K., Theriault R.L., Gonzalez-Angulo A.M.* Breast cancer diagnosis during pregnancy. Women's Health. 2012; 8(2): 187-197.
9. *Jobson C., O'Toole S., Fox J.* BRCA Mutation Carriers and the Risk of Breast Cancer in Pregnancy: A Prospective Cohort Study. The Oncologist. 2021; 26(1): 108-114.
10. *Amant F., von Minckwitz G., Han S.N., et al.* Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. Journal of Clinical Oncology. 2013; 31(20): 2532-2539.
11. *Litton J.K., Theriault R.L., Gonzalez-Angulo A.M.* Breast cancer diagnosis during pregnancy. Women's Health (London, England). 2009; 5(3): 243-249.
12. *Han S.N., Lotgerink A., Gziri M.M., et al.* Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. BMC Medicine. 2012; 10: 86.
13. *Ahn B.Y., Kim H.H., Moon W.K., et al.* Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. Journal of Ultrasound in Medicine. 2003; 22(5): 491-497.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 656: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstetrics and Gynecology. 2016; 127: e75–80.
15. *Woitek R., Prayer D., Hojreh A., et al.* Radiological staging in pregnant patients with cancer. ESMO Open. 2016; 1(2): e000017.
16. *Vandecaveye V., Amant F., Lecouvet F., et al.* Imaging modalities in pregnant cancer patients. International Journal of Gynecological Cancer. 2021; 31(3): 423-431.
17. *LeJeune C.L., Gunderman R.B.* Abdominal shielding not recommended for diagnostic imaging with ionising radiation during pregnancy. The Lancet Oncology. 2025; 26(11): 1413-1416.

18. *Kanal E., Barkovich A.J., Bell C., et al.* ACR guidance document on MR safe practices: 2013. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2013; 37(3): 501-530.
19. *Tirada N., Dreizin D., Khati N.J., et al.* Imaging Pregnant and Lactating Patients. Radiographics. 2015; 35(6): 1751-1765.
20. *Amant F., Deckers S., Van Calsteren K., et al.* Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. European Journal of Cancer. 2010; 46(18): 3158-3168.
21. *Han S.N., Amant F., Michielsen K., et al.* Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study. European Radiology. 2018; 28: 1862-1874.
22. *Blundo C., Giroda M., Fusco N., et al.* Early Breast Cancers During Pregnancy Treated With Breast-Conserving Surgery in the First Trimester of Gestation: A Feasibility Study. Frontiers in Oncology. 2021; 11: 723693.
23. *Ellner S.J., Hoh C.K., Vera D.R., et al.* Dose-dependent biodistribution of [(99m)Tc]DTPA-mannosyl-dextran for breast cancer sentinel lymph node mapping. Nuclear Medicine and Biology. 2003; 30(8): 805-810.
24. [*Parokonnaya A.A., Krylov A.S., Shmakov R.G., et al*. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer during pregnancy. Literature review. Malignant tumors. 2025; 15(3): 53-60 (In Russ)].
25. *Caragacianu D.L., Mayer E.L., Chun Y.S., et al.* Immediate breast reconstruction following mastectomy in pregnant women with breast cancer. Journal of Surgical Oncology. 2016; 114: 140-143.
26. *McGrath S.E., Ring A.* Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2011; 3(2): 73-83.
27. *Heyns L., Van Calsteren K., Han S.N., et al.* Practice Guidelines: Chemotherapy during pregnancy. Belgian Journal of Hematology. 2011; 2(3): 101-106.
28. *Amant F., Vandenbroucke T., Verheecke M., et al.* Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. New England Journal of Medicine. 2015; 373(19): 1824-1834.
29. *de Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K., et al.* Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. The Lancet Oncology. 2018; 19(3): 337-346.
30. *Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., et al.* Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment. 2013; 137: 349-357.
31. *Serkies K., Wegrzynowicz E., Jasem J.* Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2011; 283(1): 97-100.
32. *Mir O., Berveiller P., Goffinet F., et al.* Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Annals of Oncology. 2010; 21(2): 425-426.
33. *Cardonick E., Dougherty R., Grana G., et al.* Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. The Cancer Journal. 2010; 16(1): 76-82.
34. *Guleria I., Khosroshahi A., Ansari M.J., et al.* A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. Journal of Experimental Medicine. 2005; 202: 231-237.
35. *Andrikopoulou A., Korakiti A.M., Apostolidou K., et al.* Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series. ESMO Open. 2021; 6: 100262.
36. *Borgers J.S.W., Heimovaara J.H., Cardonick E., et al.* Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy. The Lancet Oncology. 2021; 22: e550-e561.
37. *Heimovaara J.H., Boere I.A., de Haan J., et al.* Ten-year experience of a national multidisciplinary tumour board for cancer and pregnancy in the Netherlands. European Journal of Cancer. 2022; 171: 13-21.
38. *Hoellen F., Reibke R., Hornemann K., et al.* Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2012; 285(1): 195-205.
39. *Albrektsen G., Heuch I., Thoresen S., et al.* Clinical stage of breast cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones? Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2006; 15(1): 65-69.
40. *Bolling C., Schuster S., Pfeiffer J.* Hematological and non-gynecological malignancies in pregnancy. Treatment options, problems and challenges. Gynakologe. 2012; 45(12): 951-958.

© М.А. Моногарова и др., 2025
УДК 618.19-006.6-089-06
ББК 55.691.3-7+54.53
DOI: 10.31917/2604407

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОДНОМОМЕНТНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Моногарова[1], Е.М. Бит-Сава[1,2], Б.Н. Исич[1], М.Г. Курбанова[1], А.О. Дамениа[1], М.К. Борисов[1], А.М. Хабичева[1], Ц.С. Джукаева[1], В.М. Моисеенко[1]

FREQUENCY AND NATURE OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF SINGLE-STAGE RECONSTRUCTIVE AND PLASTIC SURGERIES IN BREAST CANCER PATIENTS

М.А. Моногарова[1]
Врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.
ORCID: 0000-0003-0324-6578.
SPIN-code: 1452-2907.
Е.М. Бит-Сава[1,2]
Доктор медицинских наук, заведующая онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.
SPIN-code: 5829-5573.
Б.Н. Исич[1]
Врач-онколог поликлинического отделения
ORCID: 0000-0002-4436-9905.
SPIN-code: 6789-6447
М.Г. Курбанова[1]
Врач-онколог
ORCID: 0000-0002-9859-6724.
SPIN-code: 9606-3630.
А.О. Дамениа[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог.
ORCID: 0000-0001-9985-509X.
SPIN-code: 2564-6234.
М.К. Борисов[1]
Врач-онколог.
А.М. Хабичева[1]
Врач-онколог.
ORCID: 0000–0001–6651–6024.
SPIN-code: 6006–5395.
Ц.С. Джукаева[1]
Врач-онколог.
ORCID: 0000-0003-4730-4100.
SPIN-code: 4597-5584.
В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.
SPIN-code: 8184-2980.

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии

M.A. Monogarova[1]
Oncologist
ORCID: 0000-0003-0324-6578
SPIN-code: 1452-2907
E.M. Bit-Sava[1,2]
Doctor of Medical Sciences,
Head of the Department of Breast Tumors,
Professor of the Department of Oncology,
Pediatric Oncology and Radiation Therapy of the Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.
SPIN-code: 5829-5573.
B.N. Isich[1]
Oncologist of the polyclinic department.
ORCID: 0000-0002-4436-9905.
SPIN-code: 6789-6447.
M.G. Kurbanova[1]
Oncologist.
ORCID: 0000-0002- 9859-6724.
SPIN-code: 9606-3630.
A.O. Damenia[1]
Candidate of Medicine, oncologist.
ORCID: 0000-0001-9985-509X.
SPIN-code: 2564-6234.
M.K. Borisov[1]
Oncologist.
A.M. Khabicheva[1]
Oncologist.
ORCID: 0000-0001-6651-6024.
SPIN-code: 6006-5395.
T.S. Dzukaeva[1]
Oncologist.
ORCID: 0000-0003-4730-4100.
SPIN-code: 4597-5584.
V.M. Moiseenko[1]
Doctor of Medicine, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.
SPIN-code: 8184-2980.

Введение. Несмотря на популярность и успехи реконструктивно-пластической хирургии, послеоперационные осложнения (ПО) у больных раком молочной железы (РМЖ) ухудшают эстетические результаты лечения и снижают качество жизни.

Цель. Анализ факторов риска послеоперационных осложнений одномоментных реконструктивно-пластических операций (РПО) у больных раком молочной железы (МЖ).

Материалы и методы. Выполнен анализ послеоперационных осложнений у 184 женщин в возрасте от 29 до 66 лет, больных операбельным раком молочной железы. Установлены факторы риска ПО одномоментных реконструктивно-пластических операций.

Результаты. У больных РМЖ статистически значимыми факторами риска послеоперационных осложнений являются сахарный диабет (7/8, p=0,002), использование двухпросветных эндопротезов (18/24, p<0,001), индекс массы тела меньше 20 (11/19, p=0,005), индекс массы тела больше 25 (30/65, p=0,005), проведение дистанционной лучевой терапии (50/87, p<0,001), применение имплантатов с нанотекстурой и микротекстурой (24/42, p=0,008), курение (21/38, p=0,006), выполнение аксиллярной лимфодиссекции (60/121, p <0,001) и возраст старше 55 лет (33/66, p=0,003). Проведение лучевой терапии сопряжено с инфекционными осложнениями в группе больных после одномоментной аллопластической реконструкции (8/87, p=0,029). У больных люминальным А-подтипом РМЖ старше 62 лет выполнение интраоперационной лучевой терапии помогает избежать осложнений дистанционной лучевой терапии. Биопсия сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) по сравнению с аксиллярной лимфодиссекцией снижает риск возникновения серомы и протрузии имплантата при одномоментных реконструктивно-пластических операциях.

Заключение. Предварительный анализ факторов риска ПО позволяет снизить частоту их возникновения и персонализировать выбор метода реконструкции.

Ключевые слова: *рак молочной железы, одномоментные реконструктивно-пластические операции, подкожная/кожесберегающая мастэктомия, аутологичная реконструкция, аллопластическая реконструкция, препекторальное расположение, ретропекторальное расположение, локальные лоскуты, факторы риска, послеоперационные осложнения, качество жизни.*

Introduction. Despite the popularity and advances of reconstructive plastic surgery, postoperative complications in breast cancer patients impair aesthetic outcomes and reduce quality of life.

Objective. To analyze risk factors for postoperative complications after single-stage reconstructive surgeries in patients with breast cancer.

Materials and Methods. An analysis of postoperative complications was performed in 184 women with operable breast cancer aged 29 to 66 years. Risk factors for postoperative complications after simultaneous reconstructive surgeries were identified.

Results. In patients with breast cancer, statistically significant risk factors for postoperative complications include diabetes mellitus (7/8, p=0,002), the use of double-lumen endoprostheses (18/24, p<0,001), body mass index less than 20 (11/19, p=0,005), body mass index greater than 25 (30/65, p=0,005), external beam radiation therapy (50/87, p<0,001), use of implants with nanotexture and microtexture (24/42, p=0,008), smoking (21/38, p=0,006), axillary lymph node dissection (60/121, p<0,001) and age over 55 years (33/66, p=0,003). Radiation therapy is associated with infectious complications in patients undergoing immediate alloplastic reconstruction (8/87, p=0,029). In patients with luminal A subtype over 62 years of age, intraoperative radiation therapy helps avoid complications associated with external beam radiation therapy. Sentinel

lymph node biopsy, compared with axillary lymph node dissection, reduces the risk of seroma and implant protrusion during single-stage reconstructive plastic surgeries.

Conclusion: A preliminary analysis of the risk factors for postoperative complications allows for personalized selection of the reconstruction method and reduces the incidence of complications.

Key words: *breast cancer, one-stage reconstructive plastic surgery, subcutaneous/skin-sparing mastectomy, autologous reconstruction, alloplastic reconstruction, prepectoral, retropectoral, local flaps, risk factors, postoperative complications, quality of life.*

Введение

В последнее время отмечается значительный и постоянный рост заболеваемости раком молочной железы: среднегодовой прирост в мире составляет 1,79% [1, 2]. Хирургическое лечение является одним из главных компонентов комплексного и комбинированного лечения РМЖ [3]. Современные хирургические технологии совмещают в себе радикализм и эстетичность, тем самым позволяя сохранить и даже улучшить качество жизни больных [4, 5]. В настоящее время одномоментные реконструктивно-пластические операции на молочной железе не просто выполнимы, но и популярны и проводятся во многих клиниках по всему миру [6, 7]. Но несмотря на широкое внедрение методов пластической хирургии в онкологию МЖ, изменение объема резекции в пользу его уменьшения, применение биопсии сигнальных лимфоузлов, послеоперационные осложнения могут ухудшать эстетический результат или сопровождаться реконструктивной неудачей [8]. Поэтому оценка факторов риска ПО и их влияния на конечный эстетический результат остается актуальной.

Цель

Анализ факторов риска послеоперационных осложнений одномоментных РПО и возможностей для улучшения качества жизни больных РМЖ.

Материалы и методы

В исследование было включено 184 женщины в возрасте от 29 до 66 лет (средний возраст 51,4±9,3 года), которым были выполнены одномоментные РПО по поводу РМЖ в отделении опухолей молочной железы (хирургических методов лечения) ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» в 2017–2022 гг. Все больные проходили комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, пальпацию МЖ с определением размера опухоли и состояния лимфатических узлов, маммографию с томосинтезом, ультразвуковое исследование МЖ, КТ органов грудной клетки. Решение об этапности лечения и выборе метода хирургического лечения принималось на онкологической мультидисциплинарной комиссии в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями. Данные, полученные из историй болезни, оценивались с использованием прикладных программ «Statistica for Windows 17.0», «MS Office Word» и «MS Office Excel», непараметрический U-критерий Манна–Уитни применялся для оценки различий между независимыми выборками, различия считались статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$.

В таблице 1 приведена характеристика одномоментных РПО, выполненных в ходе исследования. Они включали в себя следующие группы

- группа I: одномоментные РПО с использованием аутологичных тканей у 21 больной (11,4%);
- группа II: одномоментные аллопластические РПО у 163 больных (88,6%).

Аутологичная реконструкция была в 76,2% случаях представлена подкожной мастэктомией/кожесберегающей мастэктомией (ПКМ/КСМ) с одномоментной маммопластикой с помощью локальных лоскутов (n=16) и в 23,8% – с одномоментной реконструкцией лоскутами передней брюшной стенки (n=5).

Таблица 1.

Количественное распределение больных по группам

Номер группы	Показатель	
	n	%
I	21	11,4
II	163	88,6

В 81,25% случаев ПКМ/КСМ с одномоментной реконструкцией с помощью локальных лоскутов была представлена различными модификациями лоскута широчайшей мышцы спины (TD-лоскутом): мышечно-сохранным TD-лоскутом (MSLD), мини-TD-лоскутом (Mini-TD-лоскутом) и в 18,75% – перфораторным лоскутом межреберной артерии (intercostal artery perforator flap, ICAP): передним ICAP (A-ICAP) и латеральным ICAP (L-ICAP).

При КСМ с одномоментной реконструкцией лоскутами передней брюшной стенки в трех случаях использовали поперечный кожно-мышечный лоскут передней брюшной стенки на основе прямой мышцы живота (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap, TRAM-лоскут) и в двух – кожно-жировой лоскут передней брюшной стенки на основе перфоранта глубокой нижней эпигастральной артерии (Deep Inferior Epigastric Perforator flap, DIEP-лоскут).

Аллопластическая реконструкция была разделена на следующие виды операций:

- ПКМ/КСМ с одномоментной реконструкцией эндопротезом/экспандером (n=38);
- ПКМ/КСМ с одномоментной реконструкцией эндопротезом/экспандером в комбинации с собственными тканями и синтетическими материалами (n=21);
- ПКМ/КСМ с одномоментной реконструкцией эндопротезом/экспандером в комбинации с собственными тканями (n=104).

В 38 случаях эндопротез/экспандер при ПКМ/КСМ устанавливался препекторально и в 125 – ретропекторально. Для дополнительного укрепления нижнего склона реконструируемой железы при препекторальном расположении имплантата в 44,0% были использованы:

- синтетические материалы (n=21);
- аутологичные лоскуты (n=27);
- деэпителизированный кожный лоскут (n=7).

При ретропекторальном укрытии эндопротеза/экспандера были использованы следующие ткани:

- большая грудная и передняя зубчатая мышца;
- большая грудная и передняя зубчатая мышца и/или TD-лоскут;
- большая грудная и передняя зубчатая мышца + нижний деэпидермизированный лоскут и сетчатый имплантат (Tiloop Bra, Titanized Polymers REF).

При аллопластической реконструкции использовались полиуретановые Silimed Polytech Polyurethane, анатомические текстурированные (Sebbin, Natrelle), тканевые расширители (экспандеры) (Mentor (ContourProfile®, (Natrelle 133 Plus), двухпросветные (Mentor Becker (MemoryGel® SILTEX® Round BECKER 25) и постоянные экспандеры Natrelle 150). Объем использованных имплантатов составлял 190–495 см^3.

У 11 женщин была выявлена герминальная мутация гена *BRCA1* (*BRCA1-5382insC*, *BRCA1-5152+1G>T*).

Всем пациенткам с категорией cN0 (n=63) выполняли БСЛУ. Химиотерапия проводилась по стандартным схемам в неоадъювантном режиме в соответствии с действующими международными стандартами и рекомендациями, эндокринотерапия нестероидными препаратами из группы трифенилэтиленов в пре- и постменопаузе и/или ингибиторами ароматазы в постменопаузе в течение трех-шести месяцев с оценкой эффекта в динамике.

Распределение по стадиям и биологическим подтипам представлено в таблице 2.

Результаты и обсуждение

Частота послеоперационных осложнений после одномоментных РПО составила 38,6%, преимущественно в группе с аллопластической реконструкцией (65/66) – из них у 16 была дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). В таблице 3 представлено распределение видов осложнений по типу одномоментной РПО.

Капсулярная контрактура I степени по J.L. Baker не рассматривалось как осложнение, так как наличие тонкой и эластичной капсулы – нормальное состояние при наличии в тканях имплантата.

Во время аллопластических РПО частота всех ПО составила 42,9%, из них:

- протрузия/экструзия эндопротеза (n=16), в 81,25% случаев пациентам была проведена ДЛТ;
- серома/лимфорея (n=12);
- инфекционные осложнения (n=9);
- капсулярная контрактура III–IV ст. (n=9);
- капсулярная контрактура I ст. (n=5);
- капсулярная контрактура II ст. (n=4);
- риплинг (n=4);
- сочетание нескольких осложнений (n=3);
- протрузия порта (n=2);
- анимация/деформация/асимметрия (n=2);

Таблица 2.

Распределение по стадиям и иммуногистохимическим подтипам опухоли

Клинические и биологические характеристики опухоли		Показатель	
		n	%
Стадия	0	2	1,1
	I	38	20,7
	II A	74	40,2
	II B	39	21,2
	III A	23	12,5
	III B	8	4,3
Биотип	Люминальный A	70	38,5
	Люминальный B Her-2 негативный	47	25,8
	Люминальный B Her-2 позитивный	23	12,6
	Базальноподобный (трижды негативный)	24	13,2
	Нелюминальный (HER-2/Neu позитивный)	18	9,9

Таблица 3.

Распределение осложнений в группе пациентов с одномоментными реконструктивно-пластическими операциями

Вид осложнения	РПО с использованием аутологичных тканей		Аллопластические РПО
	ПКМ/КСМ с одномоментной маммопластикой с помощью локальных лоскутов	КСМ с одномоментной реконструкцией лоскутами передней брюшной стенки (TRAM-лоскут, DIEP-лоскут)	
Свищ (n=1)	–	–	1 (0,6%)
Диастаз (n=1)	–	–	1 (0,6%)
Дислокация эндопротеза (n=1)	–	–	1 (0,6%)
Некроз лоскута (n=1)	–	1 (4,8%)	–
Протрузия/экструзия эндопротеза (n=16)	–	–	16 (9,8%)
Протрузия порта (n=2)	–	–	2 (1,2%)
Васкулит (n=1)	–	–	1 (0,6%)
Серома/лимфорея (n=12)	–	–	12 (7,4%)
Инфекционное осложнение (n=9)	–	–	9 (5,5%)
Анимация/деформация/ асимметрия (n=2)	–	–	2 (1,2%)
Капсулярная контрактура II ст. по J.L. Baker (n=4)	–	–	4 (2,4%)
Капсулярная контрактура III–IV ст. по J.L. Baker (n=9)	–	–	9 (5,5%)
Риплинг (n=4)	–	–	4 (2,5%)
Сочетание нескольких осложнений (n=3)	–	–	3 (1,8%)

- свищ (n=1);
- диастаз (n=1);
- дислокация эндопротеза (n=1);
- васкулит (n=1).

При аутологичной реконструкции периоперационные негативные события встречались в 4,8% случаев (некроз лоскута). Послеоперационные осложнения чаще развивались у пациентов старше 55 лет (50%), с индексом массы тела<20 (57,9%) и ИМТ>25 (46,2%), курящих (55,3%), страдающих сахарным диабетом (87,5%). Полный некроз DIEP-лоскута возник у одной больной, прошедшей 6 циклов неоадъювантной химиотерапии по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м^2+циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в первый день 1 раз в 3 недели), которой была выполнена аксиллярная лимфодиссекция и ДЛТ. Ни у одной пациентки после интраоперационной лучевой терапии (n=21) ПО не было зафиксировано. После БСЛУ частота периоперационных негативных событий составила 6,3%:

- протрузия/экструзия эндопротеза (1,6%);
- серома/лимфорея (1,6%);
- инфекционное осложнение (1,6%);
- контрактура III–IV ст. (1,6%).

При ретропекторальном и препекторальном расположении статистически значимых различий в частоте осложнений не было (40% и 39,5%, p=0,954), за исключением анимационной деформации в первой группе (0% против 2,1%, p=0,078) и риплинга – во второй (7,9% против 0,8%, p=0,014).

Использование двухпросветных имплантатов при ретропекторальном их расположении и анатомических текстурированных – при препекторальном чаще вызывало ПО в сравнении с другими видами имплантатов (p<0,001 и p=0,159 соответственно).

Периоперационные негативные события после дополнительного укрепления нижнего склона реконструированной железы во время аллопластической реконструкции встречались в 18 случаях из 55, а без дополнительного укрытия – в 32 из 70 (p=0,142).

Использование лоскутов (аутологичный и деэпидермизированный кожный) для укрепления нижнего склона реконструированной железы снизило риск ПО на 39,5% по сравнению с Tiloop Bra (p=0,003).

Значительное влияние на развитие ПО после одномоментных РПО оказала ДЛТ. Так, в 14,9% случаев возникли протрузия/экструзия эндопротеза/экспандера,

Таблица 4.

Влияние дистанционной лучевой терапии на развитие послеоперационных осложнений после одномоментных реконструктивно-пластических операций

Вид осложнения	Количество пациенток			p
	Общее количество (n=184)	Без лучевой терапии (n=76)	С дистанционной лучевой терапией (n=87)	
Свищ (n=1)	1 (0,5%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,284
Диастаз (n=1)	1 (0,5%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,284
Некроз лоскута (n=1)	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0,349
Дислокация эндопротеза (n=1)	1(0,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0,349
Протрузия/экструзия эндопротеза (n=16)	16 (8,7%)	3 (3,9%)	13 (14,9%)	0,019
Протрузия порта (n=2)	2 (1,0%)	1 (1,3%)	1 (1,1%)	0,924
Васкулит (n=1)	1 (0,5%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,284
Серома/лимфорея (n=12)	12 (6,5%)	2 (2,6%)	10 (11,5%)	0,031
Инфекционное осложнение (n=9)	9 (4,9%)	1 (1,3%)	8 (9,2%)	0,029
Анимация/деформация/ асимметрия (n=2)	2 (1,0%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0,184
Капсулярная контрактура II ст. по J.L. Baker (n=4)	4 (2,2%)	2 (2,6%)	2 (2,3%)	0,892
Капсулярная контрактура III–IV ст. по J.L. Baker (n=9)	9 (4,9%)	1 (1,3%)	8 (9,2%)	0,029
Риплинг (n=4)	4 (2,2%)	2 (2,6%)	2 (2,3%)	0,892
Сочетание нескольких осложнений (n=3)	3 (1,6%)	1 (1,3%)	2 (2,3%)	0,642

Таблица 5.

Факторы риска послеоперационных инфекционных осложнений

Фактор		n	%	p
Возраст	<55 лет (n=118)	5	4,2	0,583
	>55 лет (n=66)	4	6,1	
ИМТ	20–25 (n=100)	4	4,0	0,308
	>25(n=65)	5	7,7	
Курение	Да (n=38)	3	7,9	0,336
	Нет (n=146)	6	4,1	
Сахарный диабет	Да (n=8)	1	12,5	0,308
	Нет (n=176)	8	4,6	
ДЛТ	Да (n=87)	8	9,2	0,029
	Нет (n=76)	1	1,3	
НХТ	Да (n=44)	2	4,5	0,947
	Нет (n=47)	2	4,3	
АХТ	Да (n=93)	5	5,4	0,774
	Нет (n=47)	2	4,3	
АЛД (n=121)		8	6,6	0,102
БСЛУ (n=63)		1	1,6	

в 11,5% – серома/лимфорея, в 9,2% – капсулярная контрактура III–IV ст. Кроме того, ДЛТ в 9,2% являлась фактором риска инфекционных осложнений (см. таблицу 4).

Использование во время аллопластической реконструкции дополнительного укрытия нижнего склона реконструированной железы у пациентов, которым планируется проведение ДЛТ, снижает риск развития капсулярной контрактуры III–IV ст. на 10,2% (p=0,096).

Одним из самых опасных послеоперационных осложнений, приводящих к реконструктивной недостаточности, является инфекционно-воспалительный процесс. Основными причинами осложнений инфекционного характера, как явствует из таблицы 5, были:

- в 6,6% АЛД;
- в 4,5% НХТ;
- в 5,4% адъюватная полихимиотерапия;
- в 9,2% ДЛТ;
- в 6,1% возраст старше 55 лет;
- в 7,7% ИМТ больше 25;
- в 7,9% курение;
- в 12,5% сахарный диабет.

При микробиологическом анализе основными инфекционными агентами были Pseudomonas aeruginosa (n=7), Enterobacter cloacae (n=3) и Serratia marcescens (n=2). В шести случаях после купирования воспалительного процесса возникла протрузия/экструзия имплантата, приведшая к его удалению.

Во всех случаях серома/лимфорея, протекавшая более 28 дней после одномоментных аллопластических РПО, приводила к инфекционным осложнениям. В 8,7% случаев длительно текущая серома способствовала развитию реконструктивной недостаточности [9]. Это привело к эксплантации имплантата.

Длительная серома у пациентов при аллопластической реконструкции возникала:

- в 9,1% случаев после АЛД;
- в 9,1% на фоне НХТ;
- в 6,5% на фоне АХТ;
- в 11,5% после ДЛТ;
- в 9,1% у женщин старше 55 лет;
- в 10,5% с ИМТ меньше 20;
- в 9,2% ИМТ больше 25;
- в 10,5% у курящих;
- в 12,5% с сахарным диабетом.

В ходе анализа осложнений было установлено, что использование сетчатого имплантата для дополнительного укрепления нижнего склона реконструированной железы увеличивало риск серомы на 13,1% (p=0,129).

Частота необратимых ПО составила 25,0% случаев, а обратимых – 13,6% [10]. В таблице 6 представлены причины повторных оперативных вмешательств:

- удаление имплантата (n=28);
- замена на полиуретановый эндопротез (n=5);
- замена на эндопротез с макротекстурированным покрытием (n=3);
- удаление порта (n=2);
- наложение вторичных швов при диастазе с последующим удалением имплантата (n=1);
- иссечение свища и удаление лоскута (n=1).

Основными причинами эксплантации имплантата были протрузия/экструзия эндопротеза/экспандера, инфекционные ПО, анимация/деформация/ассиметрия, сочетание нескольких осложнений, диастаз,

Таблица 6.

Причины повторных операций

Вид повторного хирургического вмешательства	Количество	
	n	%
Свищ	1	2,2
Диастаз	1	2,2
Дислокация эндопротеза	1	2,2
Протрузия/экструзия эндопротеза	16	34,8
Протрузия порта	2	4,3
Васкулит	1	2,2
Серома/лимфорея	4	8,7
Инфекционное осложнение	6	13,0
Анимация/деформация/ асимметрия	2	4,3
Капсулярная контрактура III–IV ст. по J.L. Baker	9	19,6
Некроз лоскута	1	2,2
Сочетание нескольких осложнений	2	4,3
Всего	46	100

васкулит и их дислокация. Более чем в половине случаев послеоперационные осложнения были связаны с протрузией имплантата, которая и в 55,2% случаев стала причиной эксплантации.

Основными причинами, способствовавшими эксплантации эндопротеза/экспандера, стали:

- «pinch-тест» <1,5 см (47,6%);
- применение двухпросветных эндопротезов (41,7%);
- ДЛТ (26,4%);
- АЛД (23,1%);
- препекторальное расположение имплантата (18,4%);
- НХТ (18,2%);
- АХТ (12,9%).

Заключение

В ходе проведенного нами анализа были выявлены следующие факторы риска развития ПО после одномоментный РПО у больных РМЖ:

- сахарный диабет (7/8, p=0,002);
- применение двухпросветных эндопротезов (18/24, p<0,001);
- ИМТ меньше 20 (11/19, p=0,005);
- ИМТ больше 25 (11/19, p=0,005);
- ДЛТ (50/87, p<0,001);
- использование имплантатов с нанотекстурой и микротекстурой (24/42, p=0,008);
- курение (21/38, p=0,006);
- АЛД (60/121, p<0,001);
- возраст старше 55 лет (33/66, p=0,003).

Проведение ДЛТ в группе больных с аллопластической реконструкцией ассоциируется с инфекционными ПО. Использование ИОЛТ во время операции у пациентов люминальным А-подтипом старше 62 лет позволяет избежать осложнений ДЛТ. Выполнение БСЛУ снижает риск развития лимфореи и протрузии имплантата при одномоментной РПО по сравнению с АЛД.

Выводы

Необходимость в АЛД и ДЛТ, применение двухпросветных эндопротезов, имплантатов с нанотекстурой и микротекстурой, сахарный диабет и курение в анамнезе, оценка ИМТ позволяют прогнозировать высокую частоту ПО у больных РМЖ старше 55 лет. Проведение ДЛТ после аллопластической реконструкции с использованием двухпросветных имплантатов повышает риск развития серомы и инфекционных осложнений. БСЛУ способствует внедрению концепции «минимальной хирургии РМЖ», снижает риск развития лимфореи и последующих осложнений при экспандерно-имплантационной одномоментной РПО. Укрепление нижнего склона реконструированной железы аутологичным и деэпидермизированным кожным лоскутом снижает риск ПО по сравнению с Tiloop Bra. Предварительный анализ факторов риска ПО помогает снизить их частоту возникновения и персонализировать выбор метода реконструкции.

Список сокращений:

АС – доксорубицин + циклофосфамид.
АЛД – аксиллярная лимфодиссекция.
АХТ – адъюватная полихимиотерапия.
БСЛУ – биопсия сигнальных лимфоузлов.
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.
ИМТ – индекс массы тела.
ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия.
КСМ – кожесберегающая мастэктомия.
МЖ – молочная железа.
НХТ – неоадъювантная полихимиотерапия.
ПКМ – подкожная мастэктомия.
ПО – послеоперационные осложнения.
РМЖ – рак молочной железы.
РПО – реконструктивно-пластические операции.
A-ICAP – передний ICAP.
Deep Inferior Epigastric Perforator flap (DIEP-лоскут) – кожно-жировой лоскут передней брюшной стенки на основе перфоранта глубокой нижней эпигастральной артерии.
Intercostal artery perforator flap (ICAP) – перфораторный лоскут межреберной артерии.
L-ICAP – латеральный ICAP.
Mini-TD-лоскут – мини-TD-лоскут.
MSLD-лоскут – мышечно-сохранный TD-лоскут.
TD-лоскут – лоскут широчайшей мышцы спины.
Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap (TRAM-лоскут) – поперечный кожно-мышечный лоскут передней брюшной стенки на основе прямой мышцы живота.

Список литературы

1. *Лактионов К.П., Блохин С.Н., Котов В.Д.* Выбор метода реконструктивных операций при раке молочной железы. – Москва: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2004. – 143 с.

2. *Летягин В.П.* Органосохраняющие методы лечения больных первичным раком молочной железы // Материалы VII Российского онкологического конгресса. – Москва, 2004. – С. 16–22.

3. *Мерабишвили В.М.* Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / под редакцией проф. А.М. Беляева. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 43.

4. *Бит-Сава Е.М., Баландов С.Г., Ахмедов Р.М., Моногарова М.А.* Реконструктивно-пластическая операция с использование аллотрансплантата при раке молочной железы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – № 6. – С. 119.

5. *Бит-Сава Е.М., Седов В.М., Моногарова М.А., Ахмедов Р.М., Баландов С.Г.* Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. Спецвыпуск. – 2014. – С. 80-81.

6. Бит-Сава Е.М., Белогурова М.Б., Моногарова М.А., Ахмедов Р.М. Методы реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы // Педиатр. – 2013. – Т. IV, № 1. – С. 49–53.

7. *Моногарова М.А., Бит-Сава Е.М., Курбанова М.Г., Дамениа А.О.* Оценка качества жизни больных раком молочной железы после хирургического лечения // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – Т. 3, № 76. – С. 93–98.

8. *Моногарова М.А., Бит-Сава Е.М.* Оценка качества жизни после хирургического лечения у больных РМЖ // Актуальные вопросы онкопластичнской и реконструктивно-пластической хирургии рака молочной железы: межд. конф., 19-20 сентября 2019. – Санкт-Петербург, 2019.

9. *Baschnagel A.M., Shah C., Wilkinson J.B., Dekhne N., Arthur D.W., Vicini F.A.* Failure rate and cosmesis of immediate tissue expander/implant breast reconstruction after postmastectomy irradiation // Clin Breast Cancer. – 2012. – Vol. 12, № 6. – P. 428-32.

10. *Ju T., Chandler J., Momeni A., Gurtner G., Tsai J., Nguyen D., Wapnir I.* Two-Stage Versus One-Stage Nipple-Sparing Mastectomy: Timing of Surgery Prevents Nipple Loss//Ann Surg. Oncol. – 2021. – Vol. 28, № 10. – P. 5707-5715.

References

1. *[Laktionov K.P., Blokhin S.N., Kotov V.D.* The choice of the method of reconstructive surgery for breast cancer// Moscow: N. N. Blokhin State Scientific Research Center. 2004: 143 (In Russian)]

2. *[Letyagin V.P.* Organ-preserving methods of treatment of patients with primary breast cancer//In the collection: Proceedings of the VII Russian Cancer Congress. - Moscow. 2004: 16-22 (In Russian)]

3. *[Merabishvili V.M.* Malignant neoplasms in St. Petersburg (analysis of the cancer registry database according to international standards: morbidity, mortality, survival)//edited by Prof. A.M. Belyaev. Saint Petersburg. 2015: 43 (In Russian)]

4. *[Bit-Sava E.M., Balandov S.G., Akhmedov R.M., Monogarova M.A.* Reconstructive plastic surgery using an allograft for breast cancer// Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov. 2013: 6: 119 (In Russian)]

5. *[Bit-Sava E. M., Sedov V. M., Monogarova M.A., Akhmedov R. M., Balandov S.G.* Reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer// Tumors of the female reproductive system. Special issue. 2014: 80-81 (In Russian)]

6. *[Bit-Sava E.M., Belogurova M.B., Monogarova M.A., Akhmedov R.M.* Methods of reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer//Pediatrician. 2013: IV (1): 49-53 (In Russian)].

7. *[Monogarova M.A., Bit-Sava E.M., Kurbanova M.G., Damenia A.O.* Assessment of the quality of life of breast cancer patients after surgical treatment// Preventive and clinical medicine. 2020: 3(76): 93-98 (In Russian)].

8. *[Monogarova M.A., Bit-Sava E.M.* Assessment of the quality of life after surgical treatment in patients with breast cancer//Current issues of oncoplastic and reconstructive plastic surgery of breast cancer: international conference, September 19-20, 2019/ Saint Petersburg. 2019 (In Russian)].

9. *Baschnagel A.M., Shah C., Wilkinson J.B., Dekhne N., Arthur D.W., Vicini F.A.* Failure rate and cosmesis of immediate tissue expander/implant breast reconstruction after postmastectomy irradiation//Clin Breast Cancer. 2012: 12 (6): 428-32. DOI: 10.1016/j.clbc.2012.09.001. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23062707.

10. *Ju T., Chandler J., Momeni A., Gurtner G., Tsai J., Nguyen D., Wapnir I.* Two-Stage Versus One-Stage Nipple-Sparing Mastectomy: Timing of Surgery Prevents Nipple Loss//Ann Surg. Oncol. 2021: 28 (10): 5707-5715. DOI: 10.1245/s10434-021-10456-6. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34291379.

© А.Е. Аничкова и др., 2025
УДК 618.19-006.6-084(470.57)
ББК 55.691.3-4
DOI: 10.31917/2604416

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ИНДУСТРИАЛЬНО РАЗВИТОЙ ТЕРРИТОРИИ (Республика Башкортостан)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)

А.Е. Аничкова, Ш.Р. Кзыргалин, Ш.Х. Ганцев

LONG-TERM DYNAMICS OF BREAST CANCER INDICATORS IN AN INDUSTRIALLY DEVELOPED REGION (REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN)

А.Е. Аничкова
Ассистент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
ORCID: 0009-0009-2816-6030.
Ш.Р. Кзыргалин
Кандидат медицинских наук, доцент.
ORCID: 0000-0001-9721-108X.
Ш.Х. Ганцев
Доктор медицинских наук, профессор, академик АН РБ.
ORCID: 0000-0003-2047-963X.

A.E. Anichkova
Assistant, Bashkir State Medical University,
450008, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenin st., 3.
ORCID: 0009-0009-2816-6030
SPIN-code: 6846-7150.
Sh.R. Kzyrgalin
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor.
ORCID: 0000-0001-9721-108X.
Sh.Kh. Gantsev
MD, PhD, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan.
ORCID: 0000-0003-2047-963X.
SPIN-code: 6846-7150.

Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в Российской Федерации и в мире. Целью данного исследования является комплексный анализ многолетней динамики эпидемиологических показателей рака молочной железы за пятидесятилетний период (1974–2024 гг.) на индустриально развитой территории в контексте этапов развития региональной и федеральной онкологической службы. Проблема изучена на примере Республики Башкортостан (РБ). Материалом для исследования послужили официальные статистические данные Министерства здравоохранения РБ за указанный период. В анализ включены 3 показателя: заболеваемость (на 100 000 женского населения), одногодичная летальность (%) и пятилетняя выживаемость (%). Установлено, что за 50 лет заболеваемость увеличилась более чем вдвое – с 8 до 20–21 на 100 000, а пятилетняя выживаемость возросла с 15–20% до более чем 70%. Одногодичная летальность за тот же период снизилась почти в 3 раза – с 11,3% до 3,7%, демонстрируя обратную зависимость с ростом выживаемости. Существенные скачки показателей в 1980-х и 1990-х гг. объясняются унификацией отчетности и изменениями структуры онкологи-

ческой помощи, а кратковременное отклонение в 2020 г. связано с пандемией COVID-19. Полученные результаты подтверждают устойчивое повышение эффективности онкологической помощи и диагностических мероприятий в регионе. Работа демонстрирует значимость комплексного анализа временных рядов для объективной оценки динамики эффективности онкологической помощи и может служить моделью для аналогичных региональных исследований.

Ключевые слова: *рак молочной железы, эпидемиология, Республика Башкортостан, онкологическая служба, диспансеризация, скрининг.*

Breast cancer (BC) remains the leading cause of oncological morbidity and mortality among women in both the Russian Federation and worldwide. The aim of the present study is to conduct a comprehensive analysis of the long-term dynamics of incidence, five-year survival, and one-year mortality from BC in the Republic of Bashkortostan over a fifty-year period (1974–2024), in the context of the evolution of regional and federal oncology services. The material was based on official statistical data from the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan for 1974–2024. The analysis included three key indicators: incidence (per 100,000 female population), one-year mortality (%), and five-year survival (%). It was established that over 50 years, the incidence more than doubled – from 8 to 20–21 per 100,000 – while the five-year survival rate increased from 15–20% to over 70%. During the same period, one-year mortality decreased almost threefold – from 11.3% to 3.7% – showing an inverse relationship with survival improvement. Marked fluctuations in the 1980s and 1990s are explained by the unification of reporting systems and structural reforms in oncology care, whereas the short-term deviation observed in 2020 is attributed to the COVID-19 pandemic. The obtained results confirm a consistent improvement in the efficiency of oncological care and diagnostic measures in the region. The study highlights the importance of comprehensive time-series analysis for the objective assessment of oncology service dynamics and may serve as a model for similar regional investigations.

Key words: *breast cancer, epidemiology, Republic of Bashkortostan, oncology service, medical check-up, screening.*

Введение

Рак молочной железы остается ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире. По данным Globocan 2023, на долю РМЖ приходится около 11,7% всех впервые выявленных злокачественных новообразований и 6,9% случаев смерти от рака среди женщин [1]. В Российской Федерации он также занимает первое место в структуре онкопатологии у женщин, составляя 21–22% всех новых случаев [2]. В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости при одновременном улучшении выживаемости, что связано с развитием программ раннего выявления и совершенствованием комплексного лечения.

Республика Башкортостан – крупный индустриально развитый субъект Российской Федерации с населением 4,05 млн человек (на 1 января 2025 года), из которых 62,9% проживают в городах [3]. Женщины составляют 52,7% населения (2,1 млн), а ожидаемая продолжительность их жизни достигает 78,3 года. Большинство женского населения активно участвует в экономике региона: почти 47% занятых – женщины; в образовании, здравоохранении и социальных услугах их доля превышает 80% [4]. Такая структура занятости и уровень урбанизации формируют высокий потенциал для реализации организованных программ профилактики и раннего выявления РМЖ. В РБ рак молочной железы также занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости – 13,4% [5].

Организационная модель онкологической помощи в республике включает разветвленную сеть онкологических кабинетов, центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) и специализированных отделений [6]. Действуют региональные программы диспансеризации и онкоскрининга, в рамках которых внедряются элементы телемедицины для консультаций и маршрутизации пациенток. Однако эффективность системы ранней диагностики в условиях изменяющейся демографической структуры и неравномерного распределения ресурсов требует комплексной оценки на основе длительных наблюдений. В качестве дополнительного оперативного индикатора качества маршрутизации и своевременности начала терапии целесообразно использовать одногодичную летальность – долю умерших в течение первого года после постановки диагноза. Этот показатель дополняет данные о пятилетней выживаемости и отражает ранние организационные эффекты внедряемых программ.

Цель исследования – проанализировать динамику заболеваемости, пятилетней выживаемости и одногодичной летальности больных раком молочной железы в Республике Башкортостан за период 1974–2024 гг. в контексте этапов развития региональной и федеральной онкологической службы.

Практическая значимость работы состоит в возможности использования полученных результатов для оценки эффективности региональных программ раннего выявления, планирования профилактических мероприятий и совершенствования системы диспансерного наблюдения за больными, у которых выявлен рак молочной железы.

Материалы и методы

В исследование включены официальные статистические данные по Республике Башкортостан (данные из отчетов о работе Государственного автономного учреждения здравоохранения Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Башкортостан (ГАУЗ РКОД МЗ РБ «Основные показатели онкологической службы республики (г.Уфа)) за 1974–2024 гг., содержащие ежегодные значения трех ключевых показателей:

1. Заболеваемость раком молочной железы (на 100 000 женского населения);
2. Одногодичная летальность (%);
3. Пятилетняя выживаемость (%).

Для анализа динамики весь период наблюдения разделен на 4 временны́х интервала: 1974–1983, 1984–1999, 2000–2013 и 2014–2024 гг. Для каждого интервала определялись значения показателей в начальный и конечный годы, среднее арифметическое, среднегодовой темп прироста и статистическая значимость линейного тренда.

Статистическая обработка и визуализация данных выполнены с использованием программного обеспечения Python 3.11.

Результаты и обсуждение

Разделение временно́го ряда на интервалы 1974–1983, 1984–1999, 2000–2013 и 2014–2024 гг. основано на анализе коэффициентов прироста заболеваемости, одногодичной летальности и пятилетней выживаемости, которые отражают относительные темпы изменения показателей по сравнению с предыдущим годом. В 1974–1983 гг. отмечался устойчивый рост заболеваемости в среднем на 6% в год (общий прирост +58,7%), что связано с расширением регистрационных возможностей и развитием системы онкологического наблюдения. Одновременно наблюдалось ежегодное снижение одногодичной летальности на 3,4% и рост пятилетней выживаемости на 11,9%, что характеризует данный период как относительно стабильный, без выраженных колебаний. После 1984 г. началась фаза высокой волатильности: среднегодовой прирост заболеваемости сохранялся на уровне 3,8%, но суммарный рост достиг 125%; одногодичная летальность увеличилась на 6,4% в год, а пятилетняя выживаемость выросла на 6,9%, с общим приростом более 220%. Это указывает на резкие изменения, зафиксированные в середине 1980-х и в 1990-е годы и обосновывает выделение интервала 1984–1999 гг. как периода системных реформ и нестабильности. С 2000 по 2013 гг. показатели стабилизировались: заболеваемость увеличивалась умеренно – 3,3% в год (общий прирост +130%), одногодичная летальность снижалась на 5,4%, а пятилетняя выживаемость изменялась незначительно (+0,8%). Все это отражает стабилизацию онкологической службы. После 2014 г. начинается принципиально новый этап, характеризующийся поступательным развитием диагностической службы и вместе с тем – заметными колебаниями показателей. Среднегодовой прирост заболеваемости в первые годы составил 3,2%, но в 2019–2020 гг. было зафиксировано резкое падение – снижение на 10,55 случаев на 100 000 населения, что значительно превышает стандартные колебания и связано с пандемией COVID-19. В 2021–2022 гг. происходит частичное восстановление, и этот цикл определяет современный интервал 2014–2024 гг. Таким образом, разрывы между интервалами приходятся на периоды, где коэффициенты прироста резко меняют знак или превышают среднегодовые значения более чем в 2 раза, что делает предложенное разделение на этапы статистически и эпидемиологически обоснованным.

1974–1983 гг.

Средний показатель заболеваемости за рассматриваемый период составлял около 9 случаев на 100 000 женского населения. Одногодичная летальность держалась на уровне 10–11%, а пятилетняя выживаемость не превышала 15–20%, что отражало начальный этап формирования онкологической службы в регионе. На показатели отрицательно влияли такие факторы, как недостаточный охват населения профилактическими осмотрами, поздняя обращаемость и ограниченные терапевтические возможности. Указанные данные соответствуют периоду расширения применения рентгенологических методов и постепенного увеличения доли морфологически подтвержденных диагнозов. Эти процессы определяли структуру выявляемых стадий заболевания и распределение пациентов по группам диспансерного наблюдения.

1984–1999 гг.

Показатель заболеваемости увеличился до 17 на 100 000 женского населения (среднегодовой темп роста – около 1,1%/год, $p>0,05$). Параллельно происходила унификация статистического учета, внедрение федеральных форм отчетности и улучшение регистрации случаев. В Республике Башкортостан в этот период началось массовое внедрение маммографии в рамках системы диспансеризации: обследования включили в программу профилактических осмотров женщин старше 40 лет [7]. Одногодичная летальность колебалась в пределах 12–15%, достигая максимума 15,6% в 1996 году, что совпадало с периодом ограниченной доступности специализированной помощи и недостаточного лекарственного обеспечения. Пятилетняя выживаемость постепенно повышалась (до 25–30%) на фоне развития хирургических и радиотерапевтических технологий.

2000–2013 гг.

Темпы прироста заболеваемости стабилизировались: 17–19 на 100 000, среднегодовой прирост

около 0,5% в год (p>0,05). В этот период в практику онкологической службы широко внедряется иммуногистохимическая (ИГХ) типизация опухолей [8]. Она применяется для уточнения фенотипа новообразований и включает в себя определение экспрессии рецепторов ER и PgR, что используется при выборе эндокринной терапии [9]. С 2013 года в России впервые зарегистрирована таргетная терапия, направленная на рецептор HER2, что обеспечило возможность ее применения в региональной онкологической практике, включая Республику Башкортостан. На этом временно́м отрезке отмечено повышение пятилетней выживаемости до 55–60% и снижение одногодичной летальности с 13–14% до 7–8%. Незначительные колебания отдельных показателей во времени совпадали с обновлением статистических форм и структурными изменениями онкологической службы.

2014–2024 гг.

С 2013 года диспансеризация включена в систему обязательного медицинского страхования. В 2019 г. министр здравоохранения РФ В. Скворцова отметила, что только в 2017 году профилактические осмотры и диспансеризацию прошли 48,5 млн человек, что в 1,5 раза больше, чем в 2013 году. Заболеваемость сохраняла стабильные значения – 20–21 на 100 000. Пятилетняя выживаемость превышала 70%, при среднем темпе прироста 2,3% в год (p<0,001). Период совпал с реализацией комплекса организационных мер: созданием системы онкологического контроля (приказ Минздрава РБ №2783-Д), расширением программ диспансеризации (приказы №124н, №173н, №1111-Д, №404н, №698н) и осуществлением национального проекта «Здравоохранение». Развитие ультразвуковых технологий, – в т. ч. 3D/4D-визуализация, допплерография и портативные системы – способствовало расширению доступности первичной диагностики и повышению точности визуализации [10]. Одногодичная летальность последовательно снижалась с 7,1% в 2016 г. до 3,7% в 2024 г. В России с 1 июля 2021 года вступил в силу новый приказ Минздрава от 27 апреля 2021 года №404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» вместо утратившего силу приказа №1278н. Под диспансеризацией подразумевалось прохождение профилактических медицинских осмотров, консультаций специалистов и исследований, перечисленных в приказе.

2019–2020 гг. (пандемический период)

В это время наблюдалось кратковременное снижение регистрируемой заболеваемости (на 20–25% по сравнению с предшествующими годами) и умеренное увеличение одногодичной летальности. Эти изменения совпадали с приостановкой профилактических программ и снижением обращаемости населения к врачам – специалистам узкого профиля. После восстановления объемов охвата профилактических осмотров показатели стабилизировались: заболеваемость вернулась к доковидному уровню, одногодичная летальность составила 4,1–3,7% [11].

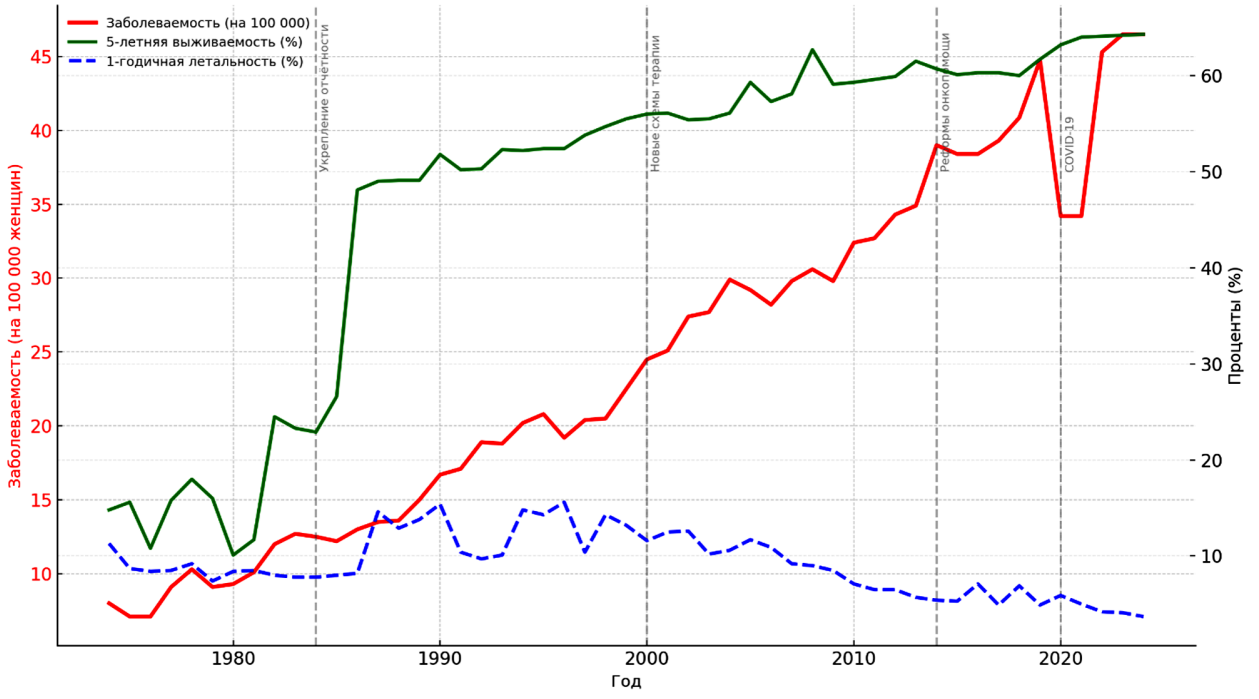


Рис. 1. *Динамика заболеваемости, одногодичной летальности и пятилетней выживаемости при раке молочной железы в Республике Башкортостан (1974–2024 гг.) (Левая ось – заболеваемость; правая ось – проценты. Вертикальные линии отражают ключевые этапы развития онкологической службы: 1984, 2000, 2014, 2020 гг.).*

Заключение

Анализ динамики показателей заболеваемости и выживаемости при раке молочной железы в Республике Башкортостан за пятидесятилетний период (1974–2024 гг.) выявил последовательную трансформацию региональной онкологической службы, отражающую общие тенденции, характерные для отечественного и мирового здравоохранения. За время наблюдения уровень заболеваемости увеличился более чем в 2 раза, что связано не только с реальным ростом числа случаев, но и с совершенствованием диагностики, улучшением статистического учета и расширением скрининговых программ. Параллельно отмечено устойчивое повышение пятилетней выживаемости, достигшей к 2024 году рекордного уровня более 70%, что свидетельствует о значительном прогрессе в организации онкологической помощи и повышении доступности специализированного лечения, а также об успешности современных методов терапии.

Ключевыми факторами положительной динамики стали развитие программ диспансеризации и раннего выявления, внедрение иммуногистохимической типизации, совершенствование маршрутизации пациентов и интеграция цифровых инструментов в систему контроля качества. Существенную роль сыграли и региональные нормативные инициативы, обеспечившие повышение управляемости процессов оказания помощи и межуровневую координацию онкологической сети.

Несмотря на достигнутые результаты, сохраняется необходимость дальнейшего совершенствования профилактической работы, повышения охвата населения скринингом, а также нивелирования территориальных различий в доступе к высокотехнологичной помощи. Полученные данные демонстрируют, что устойчивое улучшение показателей возможно лишь при сохранении межведомственного подхода, системного мониторинга и постоянной адаптации организационно-диагностических алгоритмов к демографическим и эпидемиологическим изменениям.

Таким образом, Республику Башкортостан можно рассматривать как репрезентативный пример региона, где комплексное развитие онкологической службы привело к устойчивому росту выживаемости больных раком молочной железы при относительной стабилизации заболеваемости, что подтверждает эффективность реализуемых программ и стратегическую важность их дальнейшего расширения.

Список литературы

1. Global cancer observatory. – [Electronic source]. – URL: https://gco.iarc.fr/en (дата обращения: 18.10.2025).

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 262 с.

3. *Сафиуллин М.Р.* Городская система расселения Республики Башкортостан: эволюция, проблемы и тренды // Геополитика и экогеодинамика регионов. – 2022. – №2. – [Электронный ресурс]. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/gorodskaya-sistema-rasseleniya-respubliki-bashkortostan-evolyutsiya-problemy-i-trendy (дата обращения: 21.10.2025).

4. Росстат. – [Электронный ресурс]. – URL: https://rosstat.gov.ru/ (дата обращения: 17.10.2025).

5. Состояние онкологической помощи в Республике Башкортостан: отчет РКОД за 2024 год. – Уфа: Республиканский клинический онкологический диспансер, 2025. – 15 с.

6. *Забелин М.В., Измайлов А.А., Аюпов Р.Т., Закирова Л.К., Волынцева Э.Р., Рахимов Р.Р., Султанбаев А.В.* Организация онкологической службы Республики Башкортостан // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3s1. – С. 6–11.

7. Противораковая программа в Республике Башкортостан, 1994: программный документ / Разработчики: Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Ручкин В.Н., Сотникова Е.Н., Ибрагимов В.Р., Назметдинов М.Я., Ханов А.М., Хасанов С.Р., Серов О.В. – Уфа: Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, 1995. – 488 с.

8. *Иванцов А., Клещев М., Кулигина Е.* Морфологическая диагностика опухолей: сдвиг в сторону молекулярно-генетического анализа // Природа. – 2018. – № 6. – С. 42–49.

9. *Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Палтуев Р.М., Топузов Э.Э., Семиглазова Т.Ю., Жильцова Е.К., Донских Р.В., Табагуа Т.Т., Аполлонова В.С.* Новые перспективы применения препарата Кадсила® при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 46–52.

10. *Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Шадеркина А.И.* Цифровая трансформация ультразвуковой диагностики (оригинальное исследование). – [Электронный ресурс]. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/tsifrovaya-transformatsiya-ultrazvukovoy-diagnostiki-originalnoe-issledovanie (дата обращения: 20.10.2025).

11. *Васильев Ю.А., Сон И.М., Пестренин Л.Д., Арзамасов К.М., Владзимирский А.В.* Результативность профилактической маммографии в Российской Федерации: сравнение итогов первого этапа диспансеризации в 2019 и 2022 гг. // Менеджер здравоохранения. – 2024. – № 11. – [Электронный ресурс]. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rezultativnost-profilakticheskoy-mammografii-v-rossiyskoy-federatsii-sravnenie-itogov-pervogo-etapa-dispanserizatsii-v-2019-i-2022 (дата обращения: 21.10.2025).

References

1. Global Cancer Observatory. Available at: https://gco.iarc.fr/en. Accessed October 18, 2025.

2. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., editors*. The state of cancer care for the population of Russia in 2024. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Ministry of Health of Russia; 2025. 262 p. (In Russ)].

3. [*Safiullin M.R*. Gorodskaya sistema rasseleniya Respubliki Bashkortostan: evolyutsiya, problemy i trendy. Geopolitika i ekogeodinamika regionov. 2022;2. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/gorodskaya-sistema-rasseleniya-respubliki-bashkortostan-evolyutsiya-problemy-i-trendy. Accessed October 21, 2025. (In Russ)].

4. [Federal State Statistics Service (Rosstat). Available at: https://rosstat.gov.ru/. Accessed October 17, 2025. (In Russ)].

5. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi v Respublike Bashkortostan: otchet RKOD za 2024 god. Ufa: Republican Clinical Oncological Dispensary; 2025. 15 p. (In Russ)].

6. [*Zabelin M.V., Izmailov A.A., Ayupov R.T., Zakirova L.K., Volyntseva E.R., Rakhimov R.R., Sultanbaev A.V.* Organizatsiya onkologicheskoy sluzhby Respubliki Bashkortostan. Zlokachestvennye opukholi. 2021; 11(3s1): 6-11. (In Russ)].

7. Cancer Control Program of the Republic of Bashkortostan, 1994: policy document. Ufa: Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 1995. 488 p. Developers: Gantsev Sh.Kh., Starinsky V.V., Ruchkin V.N., Sotnikova E.N., Ibragimov V.R., Nazmetdinov M.Ya., Khanov A.M., Khasanov S.R., Serov O.V.

8. [*Ivantsov A., Kleschev M., Kuligina E*. Morphological diagnostics of tumors: a shift toward molecular genetic analysis. Priroda. 2018; (6): 42-49. (In Russ)].

9. [*Dashyan G.A., Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Paltuev R.M., Topuzov E.E., Semiglazova T.Yu., Zhiltsova E.K., Donskikh R.V., Tabagua T.T., Apollonova V.S.* New perspectives on the use of Kadcyla® in breast cancer. Tumors of the Female Reproductive System. 2015; 11(4): 46-52 (In Russ)]. Doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-46-52.

10. [*Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Shaderkina A.I.* Tsifrovaya transformatsiya ultrazvukovoy diagnostiki (originalnoe issledovanie). Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/tsifrovaya-transformatsiya-ultrazvukovoy-diagnostiki-originalnoe-issledovanie. Accessed October 20, 2025. (In Russ)].

11. [*Vasiliev Yu.A., Son I.M., Pestrenin L.D., Arzamasov K.M., Vladzimirskiy A.V.* Rezultativnost profilakticheskoy mammografii v Rossiyskoy Federatsii: sravnenie itogov pervogo etapa dispanserizatsii v 2019 i 2022 gg. Menedzher zdravookhraneniya. 2024; (11). Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rezultativnost-profilakticheskoy-mammografii-v-rossiyskoy-federatsii-sravnenie-itogov-pervogo-etapa-dispanserizatsii-v-2019-i-2022. Accessed October 21, 2025. (In Russ)].

© В.В. Чернобривцева и др., 2025
УДК 618.19-07:004.891.3
ББК 55.691.3-8с518
DOI: 10.31917/2604422

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В АНАЛИЗЕ МАММОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ: ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

В.В. Чернобривцева[1], А.А. Маслова[1], А.А. Болотина[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (Архангельск, Россия)

STAGES OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE DEVELOPMENT IN MAMMOGRAPHIC IMAGE ANALYSIS: DOMESTIC AND FOREIGN EXPERIENCE

В.В. Чернобривцева[1]
Заведующая отделением лучевой диагностики ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
ORCID: 0000-0001-7037-177X.
А.А. Маслова[1]
Врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики.
ORCID: 0009-0005-3733-4455.
А.А. Болотина[2]
Врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич»
163001 Архангельская обл., г. Архангельск, ул. Суворова, 1.
ORCID: 0009-0006-2700-4839.

V.V. Chernobrivtseva[1]
Head of radiology department Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov,
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A, 68A.
ORCID: 0000-0001-7037-177X.
A.A. Maslova[1]
Radiologist of radiology department.
ORCID: 0009-0005-3733-4455.
A.A. Bolotina[2]
Radiologist of radiology department State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region «First City Clinical Hospital named after E.E. Volosevich»
163001, Arkhangelsk Region, Arkhangelsk, Suvorova str. 1.
ORCID: 0009-0006-2700-4839.

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире. Ранняя диагностика и скрининг играют ключевую роль в успешном лечении этого заболевания. В настоящее время наиболее распространенным и эффективным методом диагностики является маммография.

Однако процент ошибок при интерпретации маммографических изображений все еще остается высоким, что приводит к поздней диагностике рака молочной железы. В связи с этим уже в конце XX века начались первые разработки вспомогательных инструментов на основе искусственного интеллекта для повышения эффективности работы врачей-рентгенологов.

Первые компьютерные диагностические системы не оправдали возложенных на них ожиданий, но усовершенствование подхода к созданию искусственного интеллекта привело к первым успехам и дальнейшему развитию этой области.

В данной обзорной статье рассматриваются современные подходы к созданию диагностических систем на основе искусственного интеллекта, опыт

зарубежных и российских разработчиков и основные ИИ-системы, существующие на данный момент с указанием их показателей диагностической эффективности.

Ключевые слова: *искусственный интеллект; маммография; рак молочной железы; скрининг; рентгенология; лучевая диагностика.*

Breast cancer is one of the most common cancers in women worldwide. Early diagnosis and screening play a key role in the successful treatment of this disease. Currently, the most common and effective diagnostic method is mammography.

However, the percentage of errors in the interpretation of mammographic images is still high, which leads to a late diagnosis of breast cancer. In this regard, at the end of the XX century, the first developments of auxiliary tools based on artificial intelligence began to improve the efficiency of radiologists.

The first computer aided detections did not meet expectations, but the improvement of the approach to creating artificial intelligence led to the first successes and further development of this field.

This review article discusses modern approaches to creating diagnostic systems based on artificial intelligence, the experience of foreign and Russian developers, and the main AI systems that currently exist, indicating their diagnostic efficiency indicators.

Key words: *Artificial intelligence; mammography; breast cancer; screening; radiology.*

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин в 157 из 185 стран мира [1]. При этом первичный диагноз в трети всех случаев ставится на поздних стадиях заболевания [2].

Скрининговая маммография является наиболее эффективным методом для диагностики рака молочной железы на ранних стадиях. Но несмотря на всю ее эффективность, 20% первично выявленного рака диагностируется ретроспективно по предыдущим маммографическим исследованиям [3]. Основными причинами диагностических ошибок являются неправильная интерпретация маммографической картины, особенно у пациентов с высокой плотностью ткани молочной железы, и пропущенные патологические изменения [4]. В настоящее время ведется множество разработок по созданию и внедрению диагностических систем на основе искусственного интеллекта в помощь врачу-рентгенологу.

Первые шаги

Уже в 1980–1990 гг. началось создание так называемых систем компьютерного распознавания (Computer aided detection, CAD) для поиска патологических изменений на маммографических снимках в качестве помощи врачу-рентгенологу в интерпретации изображения и в принятии решения [5]. Первые из таких систем не показали желаемого результата и не были внедрены в практическое здравоохранение [6]. Так, C.D. Lehman et al. в своем исследовании оценивали точность диагностики при использовании компьютерных систем по маммографическим снимкам женщин с 2006 по 2009 гг. Результат был неутешителен: эффективность скрининга с использованием CAD не улучшилась ни по одному показателю. Чувствительность маммографии составила 85,3% (95% ДИ 83,6–86,9) при использовании компьютерной системы и 87,3% (95% ДИ 84,5–89,7) без нее, специфичность составила 91,6% (95% ДИ 91,0–92,2) и 91,4% (95% ДИ 90,6–92,0) соответственно [7]. Другое исследование, проведенное в 2007 г. J.J. Fenton et al., продемонстрировало, что использование CAD ассоциируется с уменьшением показателя эффективности маммографического исследования Area Under Curve (AUC) с 0,92 до 0,87 (p=0,005) и со снижением специфичности с 90,2% до 87,2% (p<0,001) [8].

Машинное обучение vs глубокое обучение

В дальнейшем был кардинально изменен подход к алгоритмам, лежащим в основе компьютерных диагностических систем. Если раньше такие системы были основаны на алгоритмах машинного обучения, которые хоть и были способны обнаружить на маммограмме, к примеру, сгруппированные микрокальцинаты, но не могли интерпретировать их в сторону добро- либо злокачественности, то с внедрением искусственного интеллекта, основанного на алгоритмах глубокого обучения, системы в процессе своего обучения самостоятельно распознают особенности конкретного изображения, выявляют признаки и группы признаков, и выстраивают закономерности для последующей диагностической интерпретации [9, 10]. Такие системы способны самосовершенствоваться в процессе поступления в них новых данных и могут анализировать как цифровые маммограммы, так и томосинтез. Именно использование глубокого обучения привело разработчиков к первым успехам.

Искусственный интеллект: зарубежные разработки

Ведущие направления в применении ИИ для оценки маммографических изображений – стратификация риска и анализ структуры опухоли для определения эффективной индивидуальной тактики ведения

пациента, а также использование искусственного интеллекта в качестве «контрольного» или же «вспомогательного» инструмента для маммографических изображений [11, 12].

В своем ретроспективном исследовании A. Rodríguez-Ruiz et al. сравнивали результаты интерпретации маммограмм 240 женщин четырнадцатью рентгенологами с поддержкой ИИ и без нее. При этом использовали систему «Transpara» («ScreenPoint Medical BV», Netherlands). Она выявляет области, подозрительные на рак молочной железы и оценивает вероятность злокачественности, выводя результаты в балльной системе, характеризующей уровень подозрения, от 0 до 100, но окончательное решение принимается все же рентгенологом [13]. При использовании ИИ AUC был выше, нежели без такового: 0,89 против 0,87 соответственно (p=0,002). Чувствительность при поддержке искусственного интеллекта также была выше: 86% против 83% (p=0,046). Специфичность не показала статистически значимых различий, но все равно имела тенденцию к увеличению при использовании ИИ: 79% против 77% (p=0,06) [14].

Система Genius AI Detection («Hologic», USA), основанная на алгоритмах глубокого обучения, способна определять плотность ткани молочной железы, маркировать местоположение для каждого из обнаруженных патологических участков, обозначать его контур и давать вероятностную оценку злокачественности [15]. Оценка системы была выполнена на 390 маммограммах с участием 17 врачей-рентгенологов. AUC с поддержкой ИИ составила 0,825 (95% ДИ 0,783–0,867) против 0,794 (95% ДИ 0,748–0,840) без поддержки. Чувствительность при использовании ИИ также была выше: 75,9% против 66,8% [10, 14].

В ретроспективном исследовании, проведенном H.E. Kim et al., алгоритм ИИ был разработан при помощи глубокого обучения и проверен на 170 230 маммографических изображениях, отобранных из нескольких медицинских учреждений разных стран. Авторы выявили значительное улучшение эффективности диагностики. ИИ показал более высокие результаты в выявлении рака молочной железы стадии T1: 91% против 74% (p=0,0039) и в выявлении рака на стадии онкологического процесса без пораженных лимфатических узлов: 87% против 74% (p=0,0025) у врачей-рентгенологов. Также авторы отметили, что определение достоверной степени «полезности» применения разработанного алгоритма для оценки маммограмм требует проведения дальнейших проспективных исследований, однако исходя из уже полученных данных, можно предположить, что качество интерпретации исследований врачами-рентгенологами с использованием ИИ как вспомогательного инструмента будет только повышаться [11].

Системы «HealthMammo» («Zebra Medical Vision», Israel) и аналогичная ей по функциям «cmTriage» («CureMetrix», USA) используют алгоритм искусственного интеллекта и на основе анализа маммографических изображений определяют приоритетность описания пациентов, отмечая снимки, на которых обнаруживают хотя бы одно подозрительное изменение [15, 16]. Данные системы ограничены только категоризацией и ранжированием пациентов, не несут никакой дополнительной диагностической информации и созданы для того, чтобы привлечь внимание врача-рентгенолога к пациентам с подозрительными изменениями и оптимизировать рабочий процесс. Разработчики программного продукта «HealthMammo» предоставляют значения AUC 0,9661 (95% ДИ 0,9552–0,9769), полученные при анализе 835 маммограмм [10, 15]. Разработчики «cmTriage» предоставляют значения AUC 0,951 (95% ДИ 0,937–0,964), полученные по выборке из 1255 пациентов [10, 16, 17]. В общедоступных источниках нет данных о воспроизведении полученных значений независимыми исследователями.

Отечественные сервисы ИИ

В 2020 г. Н.И. Рожкова и соавт. разработали систему, представленную сегментационной моделью на основе нейросетевой архитектуры. Она позволяет локализовать рентгенологические находки, важные для определения вероятности злокачественного процесса: образования, микрокальцинаты, локальную асимметрию и т.д. При сравнении сегментации, выполненной данной системой, с разметкой изображений врачом-рентгенологом, выяснилось, что данная модель не уступает врачу в точности определения образований. По данным авторов, AUC этой модели составляет 0,8176 [18].

Следующий пример – компания «Интеллоджик», которая занимается осуществлением различных проектов с использованием ИИ с 2015 г. На сегодняшний день с помощью системы «Botkin.AI» (ООО «Интеллоджик», г. Москва, Российская Федерация) реализовано более 25 проектов в РФ, странах СНГ, Латинской Америке и на Ближнем Востоке. Основные направления развития платформы – применение ИИ для анализа КТ-изображений органов грудной клетки при опухолевых и инфекционных заболеваниях, а также анализ маммографических изображений на предмет онкологической патологии. В ретроспективном исследовании В.А. Солодкий и соавт. использовали данную систему ИИ для оценки 1000 маммографических изображений. При помощи алгоритма, разработанного компанией «Интеллоджик», были проанализированы следующие параметры: плотность железы по системе ACR, локализация патологического процесса, наличие кальцинатов и классификация по BI-RADS. В результате на примере нескольких клинических случаев авторы вынесли положительную оценку интерпретации исследований данным алгоритмом и предположили, каковы будут дальнейшие перспективы внедрения практики использования

ИИ в качестве вспомогательного метода [19]. Сами же разработчики заявляют о том, что значение AUC при применении их системы равно 0,95.

Далее, в 2018 г. состоялся релиз первой версии системы «Цельс» для анализа маммограмм (ООО «Медицинские скрининг системы», г. Калуга, Российская Федерация). На данный момент времени AI-платформа способна оценивать плотность молочной железы по ACR, а также распознавать 11 классов объектов: это злокачественные и доброкачественные образования, утолщение кожи, злокачественное скопление кальцинатов, лимфоузел, фиброзно-кистозные изменения и пр. Также система способна анализировать все полученные данные и на их основании присвоить отдельным обнаруженным объектам категорию BI-RADS. По заявлению разработчиков, AUC их системы составляет 0,93, чувствительность 88%, специфичность 94% [20]. Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы (НПКЦ ДиТ ДЗМ) на основании эталонного набора данных оценивает эффективность этой системы несколько иначе: AUC 0,89, чувствительность 74% и специфичность 94% [20]. Однако и эти значения чрезвычайно высоки.

В 2021 г. О.Э. Карпов с соавт. представили ретроспективное исследование, в котором с помощью системы «Цельс» проанализировали маммограммы 49 пациенток с гистологически подтвержденной онкологической патологией. В результате авторы отметили высокую чувствительность системы: ИИ определил злокачественное новообразование в 45 случаев из 49, что составляет 92%! При этом в 4 случаях ИИ определил злокачественное новообразование как доброкачественное с рекомендацией дальнейшего дообследования, и в 1 случае система верно интерпретировала результаты по Bi-RADS – в отличие от врачей-рентгенологов, анализировавших предоставленные маммограммы [21, 22].

Е.Д. Никитин в своем исследовании сравнивал 2 методики присвоения категории BI-RADS с помощью системы «Цельс». База данных была собрана из медицинских учреждений разных регионов РФ и составила 867 пациентов. В первом методе вероятность злокачественных изменений определялась как сумма максимальных вероятностей обнаруженных злокачественных объектов (злокачественные образования и кальцинаты) по двум проекциям. Для второго метода была обучена специальная метамодель, которая агрегирует различные результаты работы нейронной сети: не только обнаруженные патологические участки и вероятности их злокачественности, но и плотность железы, качество снимка и тд. Первый метод продемонстрировал следующие результаты: AUC 0,857 (с исключением BI-RADS 3 из патологической категории) и 0,76 (с включением). Второй метод показал результаты 0,881 и 0,794 соответственно. Из полученных результатов автор делает вывод о том, что использование метамодели, учитывающей множество факторов, значительно повышает точность диагностики [23].

В 2021 г. Компанией АО «МТЛ» был разработан сервис для анализа маммографических изображений «Трио ДМ». Сервис определяет исследования, содержащие признаки патологии, выделяет разными контурами на снимках разные типы находок и приоритезирует находки по вероятности обнаружения ЗНО. Разработчики предоставляют AUC, равный 0,88 с чувствительностью и специфичностью 83% [24]. Специалисты НПКЦ ДиТ ДЗМ на эталонном наборе данных получили значения для этого искусственного интеллекта AUC 0,9, чувствительность 74% и специфичность 94% [24].

Платформа «Третье мнение» (ООО «Платформа Третье Мнение», г. Москва, Российская Федерация) в настоящее время предоставляет сервисы для анализа флюорограмм, маммограмм, рентгенограмм и КТ органов грудной клетки. Данная система ИИ способна оценивать плотность молочной железы по шкале ACR, качество укладки, структурировано описывать находки и их характеристики, оценивать исследование по шкале BI-RADS [25]. Разработчики предоставляют AUC, равный 0,94; по их же данным, чувствительность и специфичность составляют 91% [27]. Специалисты НПКЦ ДиТ ДЗМ на эталонном наборе данных получили значения для этого искусственного интеллекта AUC 0,89, чувствительность 90% и специфичность 81% [27].

В 2023 г. Ю.А. Васильев и соавт. представили ретроспективное исследование технологии искусственного интеллекта, используя систему «Цельс» и платформу «Третье мнение». Целью ученых было оценить перспективы первого автономного описания маммографических изображений на примере набора данных из 100 маммографических исследований, 50 из которых включали в себя целевую патологию, а 50 оставшихся – нет. В результате были получены следующие данные: при 100% специфичности чувствительность систем ИИ составила 56% (95% ДИ 42,2–69,8), точность – 78% (95% ДИ 69,9–86,1). Также авторы предположили, что тактика применения систем ИИ выгодна и с экономической точки зрения, если применять его в качестве метода первого чтения со вторым прочтением врачом-рентгенологом [26].

В 2020 г. в Москве стартовал так называемый Московский эксперимент по внедрению технологий искусственного интеллекта. К нему подключены три из вышеописанных маммографических ИИ-сервисов: «Третье мнение», «Цельс» и «Трио ДМ» [28]. С 2023 г. Москва первой в стране ввела специальный тариф в рамках ОМС на анализ результатов профилактических маммографических исследований с помощью систем искусственного интеллекта. Существует платформа «МосМедИИ», к которой может подключиться любая государственная медицинская организация для дис-

танционного анализа исследований с помощью лучших ИИ-сервисов, прошедших полный цикл проверки в рамках Московского эксперимента [29]. Например, для сервиса «Третье мнение» платформа дает клиническую оценку 87,85 (сопоставление результатов работы ИИ-сервиса и заключения врача) за период 01.08.2025 – 31.08.2025 [30]. Платформа «МосМедИИ» активно расширяет свою географию. Согласно данным на конец июля 2025 г. к ней уже присоединилось уже 72 региона России, а в целом по стране к сервису подключено более 1200 медицинских организаций. На данный момент уже 41 медицинская организация Санкт-Петербурга подключена к платформе «МосМедИИ», и теперь маммографические снимки ежедневно анализируются ИИ в качестве «второго мнения».

Заключение

Проанализировав существующие на данный момент исследования применения ИИ в анализе маммографических изображений, можно отметить постоянное совершенствование технологий диагностики такого широко распространенного заболевания, как рак молочной железы. Уже сейчас многие платформы способны давать свою оценку всем ключевым параметрам изображения и демонстрировать достаточно высокую диагностическую точность и чувствительность. Однако стоит отметить, что несмотря на все успехи разработчиков, на текущий момент технологии ИИ рассматриваются в первую очередь как «вспомогательный» компонент диагностики, который способствует существенному снижению нагрузки на врача-рентгенолога и повышению процента выявляемости патологии, но не может полноценно заменить врача с его клиническим мышлением. По результатам ретроспективных исследований, к настоящему времени диагностическая точность ИИ в маммографии не достигает 100% из-за многих индивидуальных особенностей человеческого организма и особенностей патологического процесса. При этом обучение ИИ продолжается, разработчики продолжают сотрудничество с врачами, тем самым кратно повышая объем данных для обучения систем ИИ и улучшая диагностическую эффективность своего продукта.

Список литературы

1. World Health Organization. Estimated number of cases in 2022, worldwide, both sexes, all ages Breast Source: Globocan 2022.

2. *Аревшатян Э.Г. и др.* Искусственный интеллект как фактор повышения эффективности оценки цифровых маммограмм при скрининге рака молочной железы // Вестник Росздравнадзора. – 2022. – № 5. – С. 45–50.

3. *Hoff S.R., et al.* Missed and true interval and screen-detected breast cancers in a population based screening program // Academic radiology. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 454–460.

4. *Bird R.E., Wallace T.W., Yankaskas B.C.* Analysis of cancers missed at screening mammography // Radiology. – 1992. – Vol. 184, №. 3. – P. 613–617.

5. *Chan H.P., et al.* Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. I. Automated detection of microcalcifications in mammography // Medical physics. – 1987. – Vol. 14, №. 4. – P. 538–548.

6. *Giger M.L., Chan H.P., Boone J.* Anniversary paper: history and status of CAD and quantitative image analysis: the role of medical physics and AAPM // Medical physics. – 2008. – Vol. 35, № 12. – P. 5799–5820.

7. *Lehman C.D., et al.* Diagnostic accuracy of digital screening mammography with and without computer-aided detection // JAMA internal medicine. – 2015. – Vol. 175, № 11. – P. 1828–1837.

8. *Fenton J.J., et al.* Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356, № 14. – P. 1399–1409.

9. *Tang A., et al.* Canadian Association of Radiologists white paper on artificial intelligence in radiology // Canadian Association of Radiologists Journal. – 2018. – Vol. 69, № 2. – P. 120–135.

10. *Lamb L.R., et al.* Artificial intelligence (AI) for screening mammography, from the AJR special series on AI applications // American Journal of Roentgenology. – 2022. – Vol. 219, № 3. – P. 369–380.

11. *Kim H.E., et al.* Changes in cancer detection and false-positive recall in mammography using artificial intelligence: a retrospective, multireader study // The Lancet Digital Health. – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. e138–e148.

12. Approval document for MammoScreen // FDA website. – [Electronic source]. – URL: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K192854.pdf. Accessed at: 25.09.2024.

13. *Rodríguez-Ruiz A., et al.* Detection of breast cancer with mammography: effect of an artificial intelligence support system // Radiology. – 2019. – Vol. 290, № 2. – P. 305–314.

14. Approval document for Genius AI Detection // FDA website. – [Electronic source]. – URL: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K201019.pdf Accessed at: 25.09.2024.

15. Approval document for HealthMammo // FDA website. – [Electronic source]. – URL: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K200905.pdf Accessed at: 25.09.2024.

16. Approval document for cmTriage // FDA website. – [Electronic source]. – URL: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K183285.pdf Accessed at: 25.09.2024.

17. *Retson T.A., et al.* Multicenter, Multivendor Validation of an FDA-approved Algorithm for Mammography Triage // Journal of Breast Imaging. – 2022. – Vol. 4, № 5. – P. 488–495.

18. *Рожкова Н.И., и др.* Сегментационная модель скрининга рака молочной железы на основе нейросетевого анализа рентгеновских изображений // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 4–14.

19. *Солодкий В.А., и др.* Возможности искусственного интеллекта в оценке риска рака молочной железы на маммографических изображениях (клинические примеры) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 25–32.

20. Цельс ММГ // Центр диагностики и телемедицины. – [Electronic source]. – URL: https://mosmed.ai/service_catalog/tsels-mmg. Accessed at: 25.09.2024.

21. *Солодкий В.А., и др.* Современные системы поддержки принятия врачебных решений на базе искусственного интеллекта для анализа цифровых маммографических изображений // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. – Т. 104, № 2. – С. 151–162.

22. *Карпов О.Э., и др.* Компаративное исследование результатов анализа данных цифровой маммографии системы на основе искусственного интеллекта «цельс» и врачей-рентгенологов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 86–92.

23. *Nikitin E.D.* Does aggregating results of AI system for mammography with ML meta-model improve quality of malignancy detection? // Digital Diagnostics. – 2022. – Т. 3, № 1S. – P. 6–7.

24. Трио ДМ // Центр диагностики и телемедицины – [Electronic source]. – URL:https://mosmed.ai/service_catalog/%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BE-%D0%B4%D0%BC// Accessed at: 25.11.2025

25. Маммография // Третье мнение. – [Electronic source]. – URL: https://thirdopinion.ai/mmg. Accessed at: 25.11.2025.

26. *Vasilev Y.A., et al.* Double-reading mammograms using artificial intelligence technologies: A new model of mass preventive examination organization // Digital Diagnostics. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 93-104.

27. Третье мнение ММГ // Центр диагностики и телемедицины. – [Electronic source]. – URL: https://mosmed.ai/service_catalog/trete-mnenie-mmg. Accessed at: 25.11.2025.

28. Технологии искусственного интеллекта в здравоохранении. – [Electronic source]. – URL: https://mosmed.ai. Accessed at: 25.11.2025.

29. МосМедИИ. – [Electronic source]. – URL: https://xn--d1abkaqany.xn--p1ai/index.html. Accessed at: 25.11.2025.

30. ИИ-сервисы подключенные к платформе МосМедИИ.– [Electronic source]. – URL: https://xn--d1abkaqany.xn--p1ai/docs/directions.pdf?v=2. Accessed at: 25.11.2025.

References

1. World Health Organization. Estimated number of cases in 2022, worldwide, both sexes, all ages Breast Source: Globocan 2022.

2. [*Arevshatyan E.G. i dr.* Iskusstvennyj intellekt kak faktor povysheniya effektivnosti ocenki cifrovyh mammogramm pri skrininge raka molochnoj zhelezy. Vestnik Roszdravnadzora. 2022; 5: 45-50 (In Russ)].

3. *Hoff S.R., et al.* Missed and true interval and screen-detected breast cancers in a population based screening program. Academic radiology. 2011; 18(4): 454-460.

4. *Bird R.E., Wallace T.W., Yankaskas B.C.* Analysis of cancers missed at screening mammography. Radiology. 1992; 184(3): 613-617.

5. *Chan H.P., et al.* Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. I. Automated detection of microcalcifications in mammography. Medical physics. 1987; 14(4): 538-548.

6. *Giger M.L., Chan H.P., Boone J.* Anniversary paper: history and status of CAD and quantitative image analysis: the role of medical physics and AAPM. Medical physics. 2008; 35(12): 5799-5820.

7. *Lehman C.D., et al.* Diagnostic accuracy of digital screening mammography with and without computer-aided detection. JAMA internal medicine. 2015; 175(11): 1828-1837.

8. *Fenton J.J., et al.* Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. New England Journal of Medicine. 2007; 356(14): 1399-1409.

9. *Tang A., et al.* Canadian Association of Radiologists white paper on artificial intelligence in radiology. Canadian Association of Radiologists Journal. 2018; 69(2): 120-135.

10. *Lamb L.R., et al.* Artificial intelligence (AI) for screening mammography, from the AJR special series on AI applications. American Journal of Roentgenology. 2022; 219(3): 369-380.

11. *Kim H.E., et al.* Changes in cancer detection and false-positive recall in mammography using artificial intelligence: a retrospective, multireader study. The Lancet Digital Health. 2020; 2(3): e138-e148.

12. Approval document for MammoScreen. FDA website. Available at: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K192854.pdf. Accessed at: 25.09.2024.

13. *Rodríguez-Ruiz A., et al.* Detection of breast cancer with mammography: effect of an artificial intelligence support system. Radiology. 2019; 290(2): 305-314.

14. Approval document for Genius AI Detection. FDA website. Available at: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K201019.pdf Accessed at: 25.09.2024.

15. Approval document for HealthMammo. FDA website. Available at: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K200905.pdf Accessed at: 25.09.2024.

16. Approval document for cmTriage. FDA website. Available at: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K183285.pdf Accessed at: 25.09.2024.

17. *Retson T.A., et al.* Multicenter, Multivendor Validation of an FDA-approved Algorithm for Mammography Triage. Journal of Breast Imaging. 2022; 4(5): 488-495.

18. [*Rozhkova N.I., i dr.* Segmentacionnaya model' skrininga raka molochnoj zhelezy na osnove nejrosetevogo analiza rentgenovskih izobrazhenij. Sechenovskij vestnik. 2020; 11(3): 4-14 (In Russ)].

19. [*Solodkij V.A., i dr.* Vozmozhnosti iskusstvennogo intellekta v ocenke riska raka molochnoj zhelezy na mammograficheskih izobrazheniyah (klinicheskie primery). Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. 2023; 23(1): 25-32 (In Russ)].

20. Cel's MMG. Centr diagnostiki i telemediciny. Available at: https://mosmed.ai/service_catalog/tsels-mmg. Accessed at: 25.09.2024.

21. [*Solodkij V.A., i dr.* Sovremennye sistemy podderzhki prinyatiya vrachebnyh reshenij na baze iskusstvennogo intellekta dlya analiza cifrovyh mammograficheskih izobrazhenij. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2023; 104(2): 151-162 (In Russ)].

22. [*Karpov O.E., i dr.* Komparativnoe issledovanie rezul'tatov analiza dannyh cifrovoj mammografii sistemy na osnove iskusstvennogo intellekta «cel's» i vrachej-rentgenologov. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. NI Pirogova. 2021; 16(2): 86-92 (In Russ)].

23. *Nikitin E.D.* Does aggregating results of AI system for mammography with ML meta-model improve quality of malignancy detection? Digital Diagnostics. 2022; 3(1S): 6-7.

24. Trio DM // Center for Diagnostics and Telemedicine – [Electronic source]. – URL:https://mosmed.ai/service_catalog/%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BE-%D0%B4%D0%BC// Accessed on: 25.11.2025

25. Mammography // Third Opinion. – [Electronic source]. – URL: https://thirdopinion.ai/mmg. Accessed on: 25.11.2025

26. Vasilev Y.A., et al. Double-reading mammograms using artificial intelligence technologies: A new model of mass preventive examination organization // Digital Diagnostics. – 2023. – Vol. 4, No. 2. – Pp. 93-104

27. Third Opinion MMG // Center for Diagnostics and Telemedicine. – [Electronic source]. – URL: https://mosmed.ai/service_catalog/trete-mnenie-mmg. Accessed on: 25.11.2025

28. Artificial Intelligence Technologies in Healthcare. – [Electronic source]. – URL: https://mosmed.ai. Accessed on: 25.11.2025

29. MosMedII. – [Electronic source]. – URL: https://xn--d1abkaqany.xn--p1ai/index.html. Accessed on: 25.11.2025

30. AI Services Connected to the MosMedII Platform. – [Electronic source]. – URL: https://xn--d1abkaqany.xn--p1ai/docs/directions.pdf?v=2. Accessed on: 25.11.2025

© М.С. Молчанов и др., 2025
УДК 617.553-006.3-089
ББК 55.691.6-59
DOI: 10.31917/2604429

МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ЗАБРЮШИННЫХ САРКОМАХ: ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ НА ХИРУРГИЧЕСКИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

М.С. Молчанов[1], В.В. Егоренков[1], К.А. Андрейчук[1,2], Е.В. Кулешова[1,2], В.М. Моисеенко[1]

MULTIVISCERAL RESECTIONS FOR PRIMARY RETROPERITONEAL SARCOMAS: IMPACT OF TUMOR MULTIFOCALITY ON SURGICAL AND ONCOLOGICAL OUTCOMES

М.С. Молчанов[1]
Заведующий отделением опухолей кожи, костей, мягких тканей ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А.
В.В. Егоренков[1]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи) ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
К.А. Андрейчук[1,2]
Кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС РФ.
197758, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54.
Е.В. Кулешова[1,2]
Сердечно-сосудистый хирург. Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС РФ.
В.М. Моисеенко[1]
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

M.S. Molchanov[1]
Head of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment the Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues.
197758, Saint Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya st., 68A.
V.V. Egorenkov[1]
MD, PhD, Deputy Director for St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
K.A. Andreychuk[1,2]
Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine.
197082, St. Petersburg, Optikov str., 54.
E.V. Kuleshova[1,2]
Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine.
V.M. Moiseenko[1]
Doctor of Medical Science, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological) of N.P. Napalkov.

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

Забрюшинные саркомы (ЗС) – редкие опухоли, при которых локальный рецидив является основной причиной смерти. Ключевым прогностическим фактором служит радикальность первичной операции: пятилетняя выживаемость после резекции R0 достигает 70–80%, а после R1/R2 – снижается до 40–60% и менее 30% соответственно [1].

Исторически высокий уровень рецидивов (до 80%) был связан с хирургией «вылущивания», оставляющей микросателлитные очаги в псевдокапсуле опухоли. Современный стандарт – расширенные мультивисцеральные резекции (МВР), при которых удаляется вся анатомическая зона, контактирующая с опухолью, с целью создания «поля, свободного от опухолевых клеток» [2, 3].

Этот агрессивный хирургический подход, планируемый мультидисциплинарной командой, позволяет значительно улучшить локальный контроль и выживаемость, особенно в специализированных центрах.

Ключевые слова: *первичные забрюшинные саркомы, мультивисцеральная резекция.*

Retroperitoneal sarcomas (RPS) are rare tumors in which local recurrence is the primary cause of death. The key prognostic factor is the radicality of the primary surgery: 5-year survival after R0 resection reaches 70-80%, while after R1/R2 resection it drops to 40-60% and less than 30%, respectively [1].

Historically, the high recurrence rate (up to 80%) was associated with «enucleation» surgery, which left microscopic satellite lesions within the tumor pseudocapsule. The modern standard is extended multivisceral resections (MVR) which involve removal of the entire anatomical compartment in contact with the tumor to create a «tumor-free surgical field» [2, 3].

This aggressive surgical approach, planned by a multidisciplinary team, significantly improves local control and survival, especially in specialized high-volume centers.

Key words: *primary retroperitoneal sarcoma, multivisceral resection.*

Введение

Забрюшинные саркомы представляют собой редкую (0,5–1,0 случая на 100 000 населения в год) и гетерогенную группу злокачественных опухолей, характеризующуюся сложной анатомией и высоким риском локального рецидива. Несмотря на низкую частоту встречаемости, именно локальный прогресс заболевания является основной причиной смерти пациентов, что подчеркивает критическую важность радикального первичного лечения [4].

Стадирование забрюшинных сарком представляет значительные трудности и отличается от стадирования большинства солидных опухолей. Традиционная система TNM не всегда точно отражает прогноз, поэтому для оценки распространенности заболевания чаще опираются на такие критерии, как размер опухоли, степень злокачественности и наличие отдаленных метастазов [5].

Показатели выживаемости при забрюшинных саркомах демонстрируют значительную вариабельность, обусловленную сложным взаимодействием гистологических, клинических и терапевтических факторов. В отличие от многих других онкологических заболеваний, где стадия процесса является определяющей, для ЗС ключевое прогностическое значение имеют радикальность хирургического вмешательства, гистологический тип опухоли и степень ее злокачественности [6].

Согласно данным популяционных регистров (таких как SEER), общая пятилетняя выживаемость пациентов с ЗС составляет приблизительно 50-60%. Однако в специализированных центрах, применяющих протоколы агрессивной хирургии, этот показатель может достигать 65–70%, а десятилетняя выживаемость – 40–50% [7].

Критическим фактором, определяющим прогноз, является радикальность первичного хирургического вмешательства. При достижении микроскопически отрицательного края резекции (R0) пятилетняя выживаемость достигает 70-80%. Микроскопически положительный край (R1) снижает этот показатель до 40-60%, а макроскопически неполное удаление опухоли (R2) или нерезектабельный процесс ассоциированы с пятилетней выживаемостью менее 20–30% [1].

Показатели выживаемости в Российской Федерации в целом соответствуют международным, однако в общенациональной популяции могут наблюдаться несколько более низкие значения, что связано с поздней диагностикой и вариабельностью в доступности высокотехнологичной хирургической помощи. Российские клинические рекомендации особо подчеркивают необходимость централизации лечения пациентов с ЗС в специализированных учреждениях, в которых возможно выполнение сложных мультивисцеральных резекций [8]. Это является залогом улучшения отдаленных результатов.

Гистологическая структура забрюшинных сарком в России, согласно данным национальных клинических рекомендаций и публикациям ведущих онкологических центров (таких как НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и МНИОИ им. П.А. Герцена), в целом соответствует мировым тенденциям [9]. Как отмечено в клинических рекомендациях, липосаркома и лейомиосаркома являются доминирующими гистологическими типами при забрюшинной локализации. Точная верификация подтипа опухоли и определение степени злокачественности (grade) представляются обязательными для планирования адекватной тактики лечения [10].

Важно отметить, что частота встречаемости отдельных гистологических вариантов может незначительно варьировать в зависимости от исследуемой популяции и референсного патологического центра. Ключевым моментом является то, что липосаркома и лейомиосаркома в сумме составляют около 70–80% всех случаев неорганных забрюшинных сарком, что

в значительной степени определяет основные клинические и хирургические стратегии [11].

Знание гистологического распределения ЗС не только представляет академический интерес, но и имеет прямое практическое значение. Разные подтипы демонстрируют принципиально различное биологическое поведение – в частности, склонность к локальному рецидивированию, в отличие от преимущественного метастазирования. Это напрямую влияет на выбор лечебной тактики, определяя, например, акцент на агрессивном локальном контроле при липосаркоме или на необходимости системной терапии при лейомиосаркоме [12].

Развитие локального рецидива остается основной причиной смерти пациентов с ЗС. После лечения первичной опухоли рецидив развивается у 30–50% пациентов в течение пяти лет. Появление локального рецидива ассоциировано со значительным ухудшением прогноза: пятилетняя выживаемость после первого рецидива не превышает 30–40%, а каждый последующий рецидив ухудшает прогноз [1].

Хирургический подход к забрюшинным саркомам исторически заключался в удалении самой опухоли, часто с использованием метода «вылущивания» (энуклеации). Это приводило к высокому проценту положительных краев резекции (R1/R2) и катастрофически высокой частоте локальных рецидивов, достигавшей 50–80% в течение пяти лет. Было установлено, что ЗС, даже не прорастая в соседние органы, формируют псевдокапсулу – слой уплотненных тканей, содержащий микроопухолевые отсевы. Простое выделение опухоли по этому слою неизбежно оставляет эти клетки в организме, что и является основной причиной локального рецидива [2].

Действительно, кардинальный пересмотр хирургического подхода к забрюшинным саркомам произошел в 2000-х годах, однако его истоки лежат в накоплении разочаровывающих результатов предыдущих десятилетий. Осознание того, что радикальность первичной операции является главным прогностическим фактором, стало следствием анализа причин катастрофически высоких показателей локального рецидива – до 70–80% в течение десяти лет после «органосберегающих» операций [11].

Ключевым моментом, объяснившим несостоятельность старой тактики, стало понимание гистологической природы так называемой «капсулы» ЗС. Исследования, вт. ч. работы J.J. Lewis et al., опубликованные в 1998 г., показали, что у большинства ЗС нет истинной фиброзной капсулы. Вместо этого существует псевдокапсула – зона уплотненных воспаленных тканей, формирующаяся в результате компрессии и воспалительной реакции организма на растущую опухоль [13].

Было доказано, что за пределами макроскопических границ опухоли в толще этой псевдокапсулы и в прилежащих на первый взгляд «здоровых» тканях, присутствуют микросателлитные опухолевые отсевы (microscopic satellite lesions). Эти клетки не видны невооруженным глазом и не определяются методами стандартной визуализации [3].

При выполнении резекции по принципу вылущивания хирургический инструмент неизбежно проходит через эту зону, пересекая псевдокапсулу и оставляя микросателлитные узлы в операционном поле. Это приводит к R1-резекции (микроскопически положительный край) даже при кажущейся макроскопической радикальности, что и является прямой причиной последующего локального рецидива [1].

Ретроспективные исследования крупных специализированных центров последовательно демонстрировали превосходство агрессивной тактики. Авторы не только сравнивали группы, но и ввели понятие «циторедуктивной хирургии». Их данные показали, что резекция не просто «задетых» органов, а всей анатомической зоны (компартмента), в которой расположена опухоль, снижает частоту локальных рецидивов почти в 3 раза. Важно, что они подчеркивали: независимо от макроскопических признаков инвазии, прилежащие структуры (почка, толстая кишка, мышцы) должны рассматриваться как потенциально содержащие микрометастазы и подлежать резекции единым блоком с опухолью [13].

Принципиально важным аспектом хирургической стратегии является понимание, что конечной целью вмешательства служит не механическое «собирание» максимального количества органов, а создание «хирургического поля, свободного от опухолевых клеток» (tumor-free surgical field). Для реализации этой задачи необходимо радикальное удаление всей анатомической зоны, находящейся в контакте с псевдокапсулой опухоли, поскольку именно в этих тканях наиболее часто идентифицируются микросателлитные опухолевые отсевы, выступающие основной причиной развития локальных рецидивов [3].

Таким образом, логическим следствием этого понимания стала концепция мультивисцеральной резекции (МВР) «en bloc». Решение об удалении прилежащего органа принимается не на основе интраоперационного впечатления об его инвазии, а на этапе предоперационного планирования, исходя из его анатомического расположения относительно опухоли. Обязательно использование КТ и МРТ высокого разрешения для оценки отношений опухоли со всеми структурами. Крайне важен мультидисциплинарный консилиум с участием хирурга-онколога, радиолога, морфолога и – при необходимости, – сосудистого хирурга [11]. Опухоль, псевдокапсула и все прилежащие анатомические структуры (органы, сосуды, мышцы) удаляются как единое целое, без выделения плоскостей между ними. Любой орган, прилежащий к опухоли и находящийся в зоне псевдокапсулы, рассматривается как потенциально вовлеченный и подлежит резекции. Это проактивная, а не реактивная тактика [13].

В онкологическом аспекте сохранение почки или сегмента кишки ценой оставления опухолевых клеток признано неоправданным, так как локальный рецидив ЗС крайне плохо поддается лечению и является основной причиной смерти. Вовлечение магистральных сосудов (нижней полой вены, аорты) более не является противопоказанием к операции. Современные техники сосудистой хирургии позволяют выполнять резекцию и протезирование пораженных сегментов. Исследования демонстрируют, что комбинация МВР и ангиопластики позволяет достичь онкологических результатов, сопоставимых с таковыми у пациентов без сосудистого вовлечения, при условии выполнения такого рода операций в специализированных центрах [1].

Эта смена парадигмы, основанная на патофизиологическом обосновании и подкрепленная ретроспективными данными, переместила хирургию ЗС из области паллиативных попыток в область потенциально радикального лечения.

Цель исследования

Комплексный анализ эффективности и безопасности мультивисцеральных резекций в лечении первичных забрюшинных сарком с акцентом на сравнение результатов у пациентов с мультифокальным и унифокальным характером роста опухоли.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, включившее 297 пациентов с забрюшинными саркомами, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение с 2014 по 2025 гг. Медиана времени наблюдения составила 45 месяцев (95% ДИ, 38–52) для всей когорты. Все оперативные вмешательства проводились совместно специалистами отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей Санкт-Петербургского онкологического центра им. Н.П. Напалкова и отделения сердечно-сосудистой хирургии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова.

Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям: наличие первичной опухоли забрюшинного пространства с гистологически подтвержденным диагнозом саркомы; отсутствие предшествующего хирургического лечения по поводу данного заболевания; отсутствие отдаленных метастазов на момент выполнения операции; наличие полного комплекта клинико-патологических данных.

Из исследования исключались пациенты со следующими нозологиями: гастроинтестинальные стромальные опухоли, саркома Юинга и первичная лейомиосаркома нижней полой вены.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие на использование своих обезличенных клинико-патологических данных в научных целях во время госпитализации. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами обоих учреждений.

Опухолевая нагрузка определялась как сумма наибольших диаметров всех выявленных опухолевых образований. Мультифокальное заболевание диагностировалось при наличии более одного дискретного опухолевого поражения в брюшной полости или забрюшинном пространстве.

В исследовании использовались следующие стандартизированные определения: мультивисцеральная резекция рассматривалась как удаление более одного органа в ходе единой хирургической процедуры [1], а полной резекцией считалось достижение статуса R0 с микроскопически отрицательными краями резекции. Оценка послеоперационных осложнений проводилась согласно классификации Клавьена-Диндо [15], при этом к серьезным осложнениям относились события III степени и выше, включая состояния, требующие хирургического, эндоскопического или рентгенологического вмешательства, а также приводящие к жизнеугрожающим последствиям.

Послеоперационное наблюдение за пациентами осуществлялось по стандартизированному протоколу, включавшему клинический осмотр и инструментальную диагностику с применением компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Периодичность контрольных обследований составляла каждые 3–4 месяца в течение первых двух лет после операции, каждые 6 месяцев в период от двух до пяти лет после нее, и ежегодно после достижения пятилетнего рубежа.

Рецидив заболевания определялся как появление новых опухолевых очагов или прогрессирование остаточных образований (после R2-резекции), верифицированное методами медицинской визуализации.

Для анализа данных использовались стандартные статистические методы. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы, среднего значения, межквартильного размаха или стандартного отклонения и сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Категориальные переменные были представлены как абсолютные числа и проценты и сравнивались с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера в зависимости от объема выборки.

Анализ выживаемости включал расчет показателей безрецидивной и общей выживаемости методом Каплана – Мейера с последующим сравнением кривых выживаемости с использованием лог-рангового критерия. Для идентификации факторов, ассоциированных с развитием рецидива заболевания, были выполнены однофакторный и многофакторный анализы с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса.

Все статистические тесты были двусторонними, при этом уровень статистической значимости был

установлен на уровне p≤0,05. Обработка данных и статистический анализ проводились с использованием программного обеспечения SPSS 22.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты исследования

Было проведено сравнение базовых характеристик между пациентами с мультифокальным (n=29) и унифокальным (n=268) типом роста забрюшинных сарком. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Распределение по полу показало, что в группе с мультифокальным ростом ЗС доля мужчин была выше (65,5% против 49,3% в группе с одиночными опухолями), а женщин – ниже (34,5% против 50,7%). Однако эти различия не достигли статистической значимости (p=0,144).

Возрастные характеристики продемонстрировали, что пациенты с мультифокальными опухолями были в среднем моложе – 53,0 года против 57,8 лет в группе с одиночными новообразованиями.

Оценка операционного риска по шкале ASA выявила сходное распределение между группами: пациенты с низким риском (ASA 1) составляли 58,6% в группе с множественными опухолями и 57,5% в группе с одиночными опухолями, а пациенты с повышенным риском (ASA>1) – 41,4% и 32,5% соответственно (p=0,356).

Наличие симптомов у пациентов также не показало значимых различий между группами: симптомы присутствовали у 41,4% пациентов с мультифокальным ростом и у 45,1% пациентов с унифокальными опухолями (p=0,563).

Объем опухолевой нагрузки был существенно больше в группе с мультифокальным ростом – 21,2 см против 17,2 см в группе с одиночными опухолями.

Таким образом, из всех представленных характеристик продемонстрировал выраженные различия между группами только объем опухолевой нагрузки, в то время как пол, возраст, операционный риск и наличие симптомов не показали статистически значимых различий.

Был проведен сравнительный анализ структуры гистологических подтипов у пациентов с мультифокальным (n=29) и унифокальным (n=268) характером роста забрюшинных сарком. Его результаты см. в таблице 2. Статистический анализ с использованием критерия χ^2 не выявил достоверных различий в распределении гистологических вариантов между группами (p=0,410).

Наиболее значимым наблюдением стало преобладание дедифференцированной липосаркомы в группе с мультифокальным ростом – 37,9% случаев против 23,5% в группе с одиночными опухолями, что представляет относительное увеличение на 61%. Напротив, высокодифференцированная липосаркома чаще встречалась при унифокальном росте (38,8% против 31,0%). Частота встречаемости лейомиосаркомы была сопоставимой в обеих группах (17,2% и 16,4% соответственно). Реже встречавшиеся подтипы – солитарная фиброзная опухоль (3,4% против 8,2%) и другие гистологические варианты (10,3% против 12,7%), – также не показали существенных различий в распределении.

Таблица 1.

Характеристики пациентов и опухолей у пациентов с первичной забрюшинной саркомой (n=297)

Характеристики	2 и более отдельных опухолевых узлов n=29 (%)	одиночное, изолированное новообразование n=268 (%)	P-value
Пол			**0,144**
Мужской	19 (65,5%)	132 (49,3%)	
Женский	10 (34,5%)	136 (50,7%)	
Возраст (полных лет), среднее значение	53,0	57,8	
Балл ASA			**0,356**
1	17 (58,6%)	154 (57,5%)	
>1	12 (41,4%)	87 (32,5%)	
Симптомы			**0,563**
Да	12 (41,4%)	121 (45,1%)	
Нет	17 (58,6%)	147 (54,9%)	
Объем опухоли, см, среднее (СО)	21,2	17,2	

Таблица 2.

Сравнительный анализ гистологических подтипов у пациентов с мультифокальным и унифокальным характером роста забрюшинных сарком

Характеристики	2 и более отдельных опухолевых узлов n=29 (%)	одиночное, изолированное новообразование n=268 (%)	P-value
высокодифференцированная липосаркома	9 (31,0%)	104 (38,8%)	**0,410**
дедифференцированная липосаркома	11 (37,9%)	63 (23,5%)	
лейомиосаркома	5 (17,2%)	44 (16,4%)	
солитарная фиброзная опухоль	1 (3,4%)	22 (8,2%)	
Другие	3 (10,3%)	34 (12,7%)	

Тенденция к преобладанию дедифференцированной липосаркомы при мультифокальном росте, выявленная в ходе исследования, имеет важное клиническое значение, поскольку этот подтип характеризуется более агрессивным биологическим поведением и ассоциирован с менее благоприятным прогнозом. Данное наблюдение может частично объяснять патогенетические механизмы множественного опухолевого роста при забрюшинных саркомах и согласуется с известными биологическими особенностями различных подтипов сарком.

Результаты сравнительного анализа распределения степеней злокачественности по классификации FNCLCC между группами пациентов с мультифокальным (n=29) и унифокальным (n=268) характером роста забрюшинных сарком см. в таблице 3.

Статистический анализ с использованием критерия χ^2 не выявил достоверных различий между группами (p=0,451). Наиболее выраженной тенденцией являлось различие в частоте встречаемости опухолей II степени злокачественности, которые составили 41,4% в группе с мультифокальным ростом против 31,7% в группе с одиночными опухолями. В противоположность этому, опухоли I степени злокачественности преобладали в группе с унифокальным ростом (36,2% против 27,6%). Частота встречаемости опухолей III степени злокачественности была сопоставимой в обеих группах (24,1% и 29,1% соответственно). Доля случаев с неизвестной степенью злокачественности в обеих группах была незначительной, с некоторым преобладанием в группе мультифокального роста (6,9% против 3,0%).

Тенденции, выявленные в ходе исследования, могут указывать на различные биологические характеристики изучаемых групп, даже несмотря на отсутствие статистической значимости. Преобладание опухолей II степени злокачественности при мультифокальном росте согласуется с концепцией о более агрессивном потенциале множественных опухолевых очагов, в то время как большее количество высокодифференцированных опухолей (I степень) при унифокальном росте может отражать их менее агрессивное биологическое поведение. Полученные данные подчеркивают важность тщательной гистологической оценки при планировании лечебной тактики у пациентов с забрюшинными саркомами.

Результаты сравнительного анализа частоты применения и режимов адъювантной терапии между группами пациентов с мультифокальным (n=29) и унифокальным (n=268) характером роста забрюшинных сарком см. в таблице 4. Статистически значимых различий в частоте применения лучевой терапии между группами не было выявлено (p=0,315). В группе с унифокальным ростом опухоли лучевая терапия применялась несколько чаще – у 8,2% пациентов против 3,4% в группе с мультифокальным ростом. В обеих группах преобладало неоадъювантное (т.е. до операции) применение лучевой терапии. В группе с одиночными опухолями у 2,6% пациентов применялась послеоперационная лучевая терапия, в то время

Таблица 3.

Анализ распределения степеней злокачественности

Характеристики	2 и более отдельных опухолевых узлов n=29 (%)	одиночное изолированное новообразование n=268 (%)	P-value
I степень	8 (27,6%)	97 (36,2%)	**0,451**
II степень	12 (41,4%)	85 (31,7%)	
III степень	7 (24,1%)	78 (29,1%)	
Неизвестна	2 (6,9%)	8 (3,0%)	

Таблица 4.

Анализ применения адъювантных методов лечения

Характеристики	2 и более отдельных опухолевых узлов n=29 (%)	одиночное, изолированное новообразование n=268 (%)	P-value
Лучевая терапия			**0,315**
Да	1 (3,4%)	22 (8,2%)	
(До/после)	1 (3,4%)/0 (0%)	15 (5,6%)/7 (2,6%)	
Нет	28 (96,6%)	246 (91,8%)	
Химиотерапия			**0,116**
да	6 (20,7%)	27 (10,1%)	
(До/после)	3 (10,3%)/3 (10,3%)	18 (6,7%)/9 (3,4%)	
Нет	23 (79,3%)	241 (89,9%)	

как в группе с множественными узлами послеоперационное облучение не применялось.

Анализ не выявил статистически значимых различий в частоте применения химиотерапии между группами (p=0,116). Однако обращает на себя внимание клинически значимая тенденция: в группе с мультифокальным ростом ЗС химиотерапия назначалась в 2 раза чаще – 20,7% пациентов против 10,1% в группе с унифокальным ростом. В группе с множественными узлами отмечалось равное распределение между неоадъювантным и адъювантным режимами химиотерапии (по 10,3%), тогда как в группе с одиночными опухолями преобладало неоадъювантное применение (6,7% против 3,4%).

Отсутствие статистически значимых различий может быть связано с ограниченным размером выборки в группе мультифокального роста. Выявленная тенденция к более частому назначению химиотерапии пациентам с мультифокальными опухолями отражает клиническую практику, при которой системная терапия чаще рассматривается при более распространенных и биологически агрессивных формах заболевания. Равное распределение между неоадъювантным и адъювантным режимами химиотерапии в группе мультифокального роста может свидетельствовать об индивидуальном подходе к планированию лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Результаты сравнительного анализа интраоперационных показателей и тактики между группами пациентов с мультифокальным (n=29) и унифокальным (n=268) характером роста забрюшинных сарком см. в таблице 5.

Таблица 5.

Сводная таблица хирургических характеристик

Характеристики	2 и более отдельных опухолевых узлов n=29 (%)	одиночное изолированное новообразование n=268 (%)	P-value
Операция			**0,039**
Лапароскопическая хирургия	0 (0,0)	37 (13,8%)	
Открытая операция	29 (100,0)	231 (86,2%)	
Полная резекция			**0,024**
Да	24 (82,8%)	250 (93,3%)	
Нет	5 (17,2%)	18 (6,7%)	
Вмешательства на крупных сосудах			**0,593**
Да	3 (10,3%)	39 (14,6%)	
Нет	26 (89,7%)	228 (85,4%)	
Мультивисцеральные резекции			**0,751**
Да	13 (44,8%)	132 (49,3%)	
Нет	16 (55,2%)	136 (50,7%)	

Были выявлены статистически значимые различия в выборе хирургического доступа (p=0,039). В группе с мультифокальным ростом всем пациентам (100%) выполнялись открытые операции, тогда как в группе с унифокальными опухолями доля открытых вмешательств составила 86,2%, а лапароскопические операции выполнялись в 13,8% случаев. Это отражает техническую сложность хирургического лечения множественных опухолевых очагов. Обнаружены достоверные различия в частоте достижения полной резекции (p=0,024). В группе с мультифокальным ростом показатель полной резекции составил 82,8%, что значимо ниже, чем в группе с унифокальными опухолями (93,3%). Относительный риск неполной резекции при мультифокальном росте был в 2,6 раза выше. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте выполнения вмешательств на крупных сосудах между группами (p=0,593). Доля таких вмешательств составила 10,3% в группе с множественными узлами и 14,6% в группе с одиночными опухолями. Анализ не показал значимых различий в частоте выполнения мультивисцеральных резекций между группами (p=0,751). Такие вмешательства выполнялись у 44,8% пациентов с мультифокальным ростом и у 49,3% пациентов с унифокальными опухолями. Полученные данные свидетельствуют о существенных технических сложностях хирургического лечения мультифокальных забрюшинных сарком, что проявляется в необходимости использования исключительно открытого доступа и значительно более низкой частоте достижения радикальной резекции. При этом объем резекции (потребность в МВР) и частота сосудистых вмешательств не зависели от мультифокальности роста, что указывает на схожий характер местно-инвазивного роста опухолей в обеих группах.

Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений между группами пациентов с мультифокальным (n=29) и унифокальным (n=268) характером роста забрюшинных сарком не выявил статистически значимых различий (p=0,381). Однако клинический анализ показал важные тенденции: в группе с мультифокальным ростом осложнения регистрировались у 17,2% пациентов (5 случаев), что на 65% превысило показатель группы с унифокальными опухолями, где осложнения были отмечены у 10,4% пациентов (28 случаев). Осложнения отсутствовали у 82,8% пациентов (24 случая) в группе с множественными узлами и у 89,6% пациентов (240 случаев) в группе с одиночными опухолями.

Полученные данные, несмотря на отсутствие статистической значимости, демонстрируют клинически важную тенденцию к увеличению частоты осложнений при хирургическом лечении мультифокальных забрюшинных сарком, что может быть связано с технической сложностью оперативных вмешательств при множественных опухолевых очагах. Ограниченный размер выборки в группе мультифокального роста мог повлиять на достижение статистической значимости выявленных различий.

Таблица 6.

Характеристики пациентов и опухолей в группах с МВР и без МВР при мультифокальном заболевании (n=29)

Характеристики	МВР (n=13)	Без МВР (n=16)	P-value
Пол			**0,576**
Мужской	6 (46,2%)	6 (37,5%)	
Женский	7 (53,8%)	10 (62,5%)	
Возраст (полных лет), среднее значение	53,0	56,6	**0,161**
Балл ASA			**0,552**
1	10 (76,9%)	11 (68,8%)	
>1	3 (23,1%)	5 (31,2%)	
Симптомы			**0,833**
Да	8 (61,5%)	4 (25,0%)	
Нет	5 (38,5%)	12 (75,0%)	
Объем опухоли, см, среднее (СО)	25,3	22,5	**0,005**
Количество узлов >2			**0,576**
Да	5 (38,5%)	8 (50,0%)	
Нет	8 (61,5%)	8 (50,0%)	

Результаты сравнительного анализа базовых характеристик между пациентами с мультифокальным ростом забрюшинных сарком в зависимости от выполнения мультивисцеральной резекции см. в таблице 6. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по полу (p=0,576) и возрасту (p=0,161). В группе МВР средний возраст пациентов составил 53,0 года, в группе без МВР – 56,6 лет. Распределение по полу было сопоставимым в обеих группах.

Анализ распределения пациентов по шкале ASA не показал значимых различий между группами (p=0,552). В группе МВР большинство пациентов (76,9%) имели низкий операционный риск (ASA 1), тогда как в группе без МВР этот показатель составил 68,8%. Обнаружена выраженная клиническая тенденция: в группе МВР симптомы заболевания присутствовали у 61,5% пациентов, что в 2,5 раза превышало показатель группы без МВР (25,0%). Несмотря на отсутствие статистической значимости (p=0,833), это различие имеет важное клиническое значение.

Выявлено статистически значимое различие по объему опухоли между группами (p=0,005). Пациенты, которым выполнялась МВР, имели достоверно больший объем опухолевой массы – 25,3 см против 22,5 см в группе без МВР. Полученные данные свидетельствуют о том, что решение о выполнении МВР при мультифокальном росте забрюшинных сарком в первую очередь ассоциировано с объемом опухолевой нагрузки. Больший размер опухоли и более выраженная симптоматика в группе МВР отражают клиническую логику назначения расширенных резекций при распространенных формах заболевания. Сопоставимость групп по демографическим показателям и операционному риску подтверждает обоснованность сравнительного анализа.

Сравнительный анализ количества опухолевых узлов между группами пациентов с мультифокальным заболеванием, перенесших мультивисцеральную резекцию (n=13) и не переносивших таковую (n=16), не выявил статистически значимых различий (p=0,576). В группе МВР более двух опухолевых узлов имели 5 пациентов (38,5%), тогда как в группе без МВР этот показатель составил 8 пациентов (50,0%). Соответственно 2 и менее узла наблюдались у восьми пациентов (61,5%) в группе МВР и у восьми пациентов (50,0%) в группе без МВР.

Полученные данные свидетельствуют о том, что абсолютное количество опухолевых узлов не было определяющим фактором при принятии решения о выполнении мультивисцеральной резекции. Более высокая доля пациентов с тремя и более узлами в группе без МВР (50,0% против 38,5%) позволяет предположить, что решение об объеме хирургического вмешательства принималось на основе комплексной оценки клинической ситуации, включавшей размеры узлов, их локализацию и отношение к критическим анатомическим структурам, а не только на основании количества опухолевых очагов.

Результаты сравнительного анализа распределения гистологических подтипов у пациентов с мультифокальным заболеванием в зависимости от выполнения мультивисцеральной резекции см. в таблице 7.

Статистический анализ выявил достоверные различия в распределении гистологических подтипов между группами (p=0,012). Распределение гистологических подтипов показало выраженную зависимость от выполнения МВР. В группе МВР значительно преобладали липосаркомы: высокодифференцированная липосаркома встречалась в 46,2% случаев против 31,3% в группе без МВР, а дедифференцированная липосаркома – в 38,5% случаев против 12,5% соответственно. Суммарная доля липосарком в группе МВР составила 84,7% против 43,8% в группе без МВР. В группе без МВР лейомиосаркома встречалась в 31,3% случаев против 7,7% в группе МВР, а солитарная фиброзная опухоль – в 25,0% случаев против 7,7% соответственно, с суммарной долей опухолей 56,2% против 15,3% в группе МВР.

Полученные данные свидетельствуют о том, что гистологический тип опухоли является значимым фактором при принятии решения о выполнении мультивисцеральной резекции при мультифокальном заболевании. Высокая частота выполнения МВР при липосаркомах (84,7%) может быть связана с их склонностью к формированию крупных опухолевых масс и псевдокапсулы, что технически делает возможным выполнение расширенных резекций. Напротив, при нелипогенных опухолях (лейомиосаркома, солитарная фиброзная опухоль), которые составили

Таблица 7.

Сравнительный анализ гистологических подтипов в группах с МВР и без МВР при мультифокальном заболевании (n=29)

Характеристики	МВР (n=13)	Без МВР (n=16)	P-value
высокодифференцированная липосаркома	6 (46,2%)	5 (31,3%)	**0,012**
дедифференцированная липосаркома	5 (38,5%)	2 (12,5%)	
лейомиосаркома	1 (7,7%)	5 (31,3%)	
солитарная фиброзная опухоль	1 (7,7%)	4 (25,0%)	

большинство в группе без МВР (56,2%), возможность выполнения радикальной резекции может быть ограничена особенностями биологического поведения и инвазивного роста.

Результаты сравнительного анализа применения адъювантных методов лечения у пациентов с мультифокальным заболеванием в зависимости от выполнения мультивисцеральной резекции см. в таблице 8.

Выявлена клинически значимая разница в применении лучевой терапии между группами, хотя она и не достигла статистической значимости (p=0,229). В группе МВР ни одному пациенту не проводилась лучевая терапия (0,0%), тогда как в группе без МВР лучевая терапия применялась у 18,8% пациентов (3 случая). Ни один из пациентов группы МВР (100,0%) и 81,2% пациентов группы без МВР не получал лучевой терапии.

В частоте применения химиотерапии между группами не было выявлено статистически значимых различий (p=1,000). В группе МВР химиотерапия назначалась 30,8% пациентов (4 случая), в группе без МВР – 31,2% пациентов (5 случаев). Доля пациентов, не получавших химиотерапию, была практически идентичной в обеих группах: 69,2% в группе МВР и 68,8% в группе без МВР.

Полученные данные свидетельствуют о различных подходах к адъювантному лечению в зависимости от объема хирургического вмешательства. Отсутствие лучевой терапии в группе МВР может быть связано с достижением радикального хирургического удаления опухоли, что снижает необходимость в дополнительном локальном лечении. Схожая частота применения химиотерапии в обеих группах (около 31%) указывает на унифицированный подход к системной терапии, который, вероятно, определяется общими характеристиками заболевания, а не объемом выполненной операции. Ограничением анализа является небольшой размер выборки, что могло повлиять на достижение статистической значимости выявленных различий по лучевой терапии.

Результаты сравнительного анализа хирургических характеристик у пациентов с мультифокальным заболеванием в зависимости от выполнения мультивисцеральной резекции см. в таблице 9.

Частота достижения полной резекции была выше в группе МВР (84,6% против 56,3% в группе без МВР), однако это различие не достигло статистической значимости (p=0,229). Неполная резекция отмечалась у 15,4% пациентов в группе МВР и у 43,8% пациентов в группе без МВР. Выявлены статистически значимые различия в объеме хирургического вмешательства между группами. Среднее число комбинированных резекций в группе МВР составило 5, что в 2,5 раза превышало показатель группы без МВР (2 резекции),

Таблица 8.

Анализ применения адъювантных методов лечения в группах с МВР и без МВР при мультифокальном заболевании (n=29)

Характеристики	МВР (n=13)	Без МВР (n=16)	P-value
Лучевая терапия			**0,229**
Да	0 (0,0%)	3 (18,8%)	
Нет	13 (100,0%)	13 (81,2%)	
Химиотерапия			**1,000**
Да	4 (30,8%)	5 (31,2%)	
Нет	9 (69,2%)	11 (68,8%)	

Таблица 9.

Сравнительный анализ хирургических характеристик в группах с МВР и без МВР при мультифокальном заболевании (n=29)

Характеристики	МВР (n=13)	Без МВР (n=16)	P-value
Полная резекция			**0,229**
Да	11 (84,6%)	9 (56,3%)	
Нет	2 (15,4%)	7 (43,8%)	
Сосудистая хирургия			**0,072**
Да	3 (23,1%)	0 (0,0%)	
Нет	10 (76,9%)	16 (100,0%)	
Число комбинированных резекций	5	2	**<0,001**

при высоком уровне статистической значимости (p<0,001). Обнаружена клинически значимая тенденция в выполнении сосудистых вмешательств: в группе МВР сосудистая хирургия выполнялась в 23,1% случаев (3 пациента), тогда как в группе без МВР подобные вмешательства не проводились (0,0%). Данное различие приблизилось к статистической значимости (p=0,072).

Полученные данные демонстрируют, что выполнение МВР при мультифокальном заболевании ассоциировано с более обширным объемом хирургического вмешательства, что проявляется в значимо большем количестве комбинированных резекций и необходимости выполнения сосудистых вмешательств. Более высокая частота достижения полной резекции в группе МВР (84,6% против 56,3%), хотя и не достигшая статистической значимости, указывает на потенциальные преимущества расширенного хирургического подхода при лечении мультифокальных забрюшинных сарком.

Результаты сравнительного анализа частоты послеоперационных осложнений у пациентов с мультифокальным заболеванием в зависимости от выполнения мультивисцеральной резекции см. в таблице 10.

Статистический анализ не выявил достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений между группами (p=0,688). В группе МВР осложнения были зарегистрированы у 5 пациентов (38,5%), тогда как в группе без МВР – у 4 пациентов (25,0%). Отсутствие осложнений отмечено у 8 пациентов (61,5%) в группе МВР и у 12 пациентов (75,0%) в группе без МВР. Несмотря на отсутствие статистической значимости, выявлена клинически важная тенденция: в группе МВР осложнения встречались на 54% чаще (38,5% против 25,0%). Эта тенденция согласуется с более обширным объемом хирургического вмешательства в группе МВР, где выполнялось значимо больше комбинированных резекций (5 против 2) и чаще проводились сосудистые вмешательства (23,1% против 0,0%).

Отсутствие статистической значимости различий, вероятно, связано с ограниченным размером выборки. Полученные данные подчеркивают важность тщательного взвешивания рисков и преимуществ при принятии решения о выполнении МВР у пациентов с мультифокальными забрюшинными саркомами, а также необходимость совершенствования методов периоперационного ведения для снижения частоты осложнений при расширенных резекциях.

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует, что мультифокальный рост является важным прогностическим фактором при забрюшинных саркомах, существенно влияющим на хирургическую тактику и непосредственные результаты лечения. Полученные данные полностью согласуются с современными представлениями о биологии ЗС и подтверждают необходимость дифференцированного подхода к лечению таких пациентов.

Выявленные особенности мультифокальных ЗС – больший объем опухолевой нагрузки (21,2 см против 17,2 см) и тенденция к преобладанию более агрессивных гистологических подтипов (дедифференцированная липосаркома) – полностью соответствуют данным литературы [3]. Статистически значимое снижение частоты достижения полной резекции при мультифокальном росте (82,8% против 93,3%, p=0,024) подтверждает данные S. Bonvalot et al. о технических сложностях хирургического лечения распространенных форм ЗС [1]. Необходимость выполнения исключительно открытых операций при мультифокальном заболевании отражает сложность анатомического расположения множественных опухолевых узлов.

Особый интерес представляют данные о выполнении МВР в подгруппе мультифокальных опухолей. Выявленная зависимость между объемом опухолевой массы (25,3 см против 22,5 см, p=0,005) и выполнением МВР подтверждает принципы, сформулированные A. Gronchi et al. – решение об объеме резекции должно основываться на объективных критериях, а не на интраоперационных впечатлениях [8].

Обнаруженные статистически значимые различия в распределении гистологических подтипов между группами МВР и без МВР (p=0,012) имеют важное клиническое значение. Преобладание липосарком в группе МВР (84,7%) согласуется с данными Y.L.B. Klaver et al. о том, что именно липосаркомы характеризуются формированием выраженной псевдокапсулы, что технически облегчает выполнение расширенных ре-

Таблица 10.

Сравнительный анализ послеоперационных осложнений в группах с МВР и без МВР при мультифокальном заболевании (n=29)

Характеристики	МВР (n=13)	Без МВР (n=16)	P-value
Послеоперационные осложнения			**0,688**
Да	5 (38,5%)	4 (25,0%)	
Нет	8 (61,5%)	12 (75,0%)	

зекций [3]. Отсутствие статистически значимого увеличения частоты осложнений при МВР, несмотря на больший объем вмешательства, подтверждает выводы современных исследований о безопасности агрессивной хирургии в специализированных центрах. Как отмечают van W.J. Houdt et al., централизация лечения ЗС позволяет минимизировать риски даже при выполнении наиболее сложных вмешательств [12].

Основными ограничениями нашего исследования являются ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер подгруппы мультифокальных опухолей (n=29), что могло повлиять на достижение статистической значимости некоторых выявленных тенденций.

Заключение

Результаты исследования подтверждают современную парадигму лечения ЗС, согласно которой мультифокальный рост требует особого хирургического подхода. Выполнение МВР при мультифокальных ЗС – особенно при липосаркомах с большим объемом опухолевой массы, – позволяет достичь удовлетворительных показателей радикальности при приемлемом уровне безопасности.

Список литературы

1. *Bonvalot S., et al.* Patterns of recurrence and survival after macroscopically complete resection of retroperitoneal sarcomas: A multi-institutional study of the French Sarcoma Group // European Journal of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 48, № 5. – P. 1053–1060.

2. *Gronchi A., et al.* Extreme oncologic surgery: a perspective from the center of excellence for sarcomas at a referral institution // European Journal of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 48, № 1. - P. 95–102.

3. *Klaver Y.L.B., et al.* Histopathological evaluation of the pseudocapsule of retroperitoneal sarcomas: a multi-institutional analysis // Virchows Archiv. – 2023. – Vol. 482, № 1. - P. 145–154.

4. *Gronchi A., Miah A.B., Dei Tos A.P., et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32, № 11. – P. 1348–1365.

5. *Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K.* Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histotype-specific management in an era of personalized medicine // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2020. – Vol. 70, № 3. – P. 200–223.

6. *Callegaro D., Gronchi A., Mir O., et al.* Has the outcome for patients who undergo resection of primary retroperitoneal sarcoma changed over time? A study of time trends during the past 15 years // Annals of Surgery. – 2021. – Vol. 273, № 2. – P. 371–378.

7. *Mullen J.T., et al.* SEER analysis of survival in patients with primary retroperitoneal sarcomas: a conditional survival analysis // Journal of Surgical Oncology. – 2021. – Vol. 123, № 2. - P. 533–542.

8. *Тюляндин С.А., и соавт.* Хирургическое лечение первичных и рецидивных забрюшинных сарком // Анналы хирургии. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 245–253.

9. *Новик А.В., Махсон А.Н., Махсон Н.Е., Чулкова Е.С.* Организация помощи больным саркомами мягких тканей и костей: современное состояние и перспективы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 203–209.

10. *Кузьмин Н.В., и соавт.* Морфологическая характеристика забрюшинных сарком: анализ данных специализированного онкологического центра // Архив патологии. –2022. – Т. 84, № 3. – С. 25–32.

11. *Mussi C., et al.* Postoperative Morbidity After Resection of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Report from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG) // Annals of Surgical Oncology. – 2023. – Vol. 30, № 13. - P. 8165–8174.

12. *van Houdt W.J., Fiore M., Gronchi A., Pompella L., Mariani L., Casali P.G., Gennari L., Pilotti S., Gherardini S., Stoeckle E., Bonvalot S., dileo P.* The impact of evolving strategies in the management of retroperitoneal sarcoma: 30 years of experience from a tertiary referral centre // European Journal of Surgical Oncology. – 2013. – Vol. 39, № 9. – P. 1022–1029.

13. *Nussbaum D.P., et al.* Association of Tumor Molecular Profiling With Rates of Positive Margins and Local Recurrence After Resection of Retroperitoneal Sarcoma // JAMA Surgery. – 2022. – Vol. 157, № 11. - P. 1009–1017.

14. *Gronchi A., Shurell E., Mariani L., et al.* Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 1067-1073.

15. *Gronchi A., Ferrari S., Quagliuolo V., et al.* Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial // The Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 812–822.

References

1. *Bonvalot S., et al.* Patterns of recurrence and survival after macroscopically complete resection of retroperitoneal sarcomas: A multi-institutional study of the French Sarcoma Group. European Journal of Surgical Oncology. 2022; 48(5): 1053-1060.

2. *Gronchi A., et al.* Extreme oncologic surgery: a perspective from the center of excellence for sarcomas at a referral institution. European Journal of Surgical Oncology. 2022; 48(1): 95-102.

3. *Klaver Y.L.B., et al.* Histopathological evaluation of the pseudocapsule of retroperitoneal sarcomas: a multi-institutional analysis. Virchows Archiv. 2023; 482(1): 145-154.

4. *Gronchi A., Miah A.B., Dei Tos A.P., et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021; 32(11): 1348-1365.

5. *Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K.* Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histotype-specific management in an era of personalized medicine. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020; 70(3): 200-223.

6. *Callegaro D., Gronchi A., Mir O., et al.* Has the outcome for patients who undergo resection of primary retroperitoneal sarcoma changed over time? A study of time trends during the past 15 years. Annals of Surgery. 2021; 273(2): 371-378.

7. *Mullen J.T., et al.* SEER analysis of survival in patients with primary retroperitoneal sarcomas: a conditional survival analysis. Journal of Surgical Oncology. 2021; 123(2): 533-542.

8. [*Tjulandin S.A., et al.* Surgical treatment of primary and recurrent retroperitoneal sarcomas. Annals of Surgery. 2021; 26(4): 245-253 (In Russ)].

9. [*Novik A.V., Makhson A.N., Makhson N.E., & Chulkova E.S.* Organization of care for patients with soft tissue and bone sarcomas: Current state and prospects. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2020; 9(3): 203-209 (In Russ)].

10. [*Kuzmin N.V., et al.* Morphological characteristics of retroperitoneal sarcomas: Analysis of data from a specialized oncology center. Arkhus Patologii. 2022; 84(3): 25-32 (In Russ)].

11. *Mussi C., et al.* Postoperative Morbidity After Resection of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Report from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). Annals of Surgical Oncology. 2023; 30(13): 8165-8174.

12. *van Houdt W.J., Fiore M., Gronchi A., Pompella L., Mariani L., Casali P.G., Gennari L., Pilotti S., Gherardini S., Stoeckle E., Bonvalot S., dileo P.* The impact of evolving strategies in the management of retroperitoneal sarcoma: 30 years of experience from a tertiary referral centre. European Journal of Surgical Oncology. 2013; 39(9): 1022-1029.

13. *Nussbaum D.P., et al.* Association of Tumor Molecular Profiling With Rates of Positive Margins and Local Recurrence After Resection of Retroperitoneal Sarcoma. JAMA Surgery. 2022; 157(11): 1009-1017.

14. *Gronchi A., Shurell E., Mariani L., et al.* Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. Annals of Oncology. 2012; 23(4): 1067-1073.

15. *Gronchi A., Ferrari S., Quagliuolo V., et al.* Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. The Lancet Oncology. 2017; 18(6): 812-822.

© А.А. Богданов и др., 2025
УДК 616-006:615.28
ББК 55.62-589
DOI: 10.31917/2604442

ДОЗОЗАВИСИМОЕ ПОДАВЛЕНИЕ РОСТА ОПУХОЛЕВЫХ СФЕРОИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГИДРОКАРБОНАТА НАТРИЯ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Российская Федерация (Санкт-Петербург)

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, К.А. Митусова, В.М. Моисеенко

DOSE-DEPENDENT INHIBITION OF TUMOR SPHEROID GROWTH BY SODIUM BICARBONATE

А.А. Богданов
Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.
Ан.А. Богданов
Старший научный сотрудник.
ORCID: 0000-0002-0824-6633.
К.А. Митусова
Кандидат физико-математических наук, научный сотрудник.
ORCID: 0000-0002-3820-4899
В.М. Моисеенко
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.A. Bogdanov
PhD, Deputy Director for Science, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.
An.A. Bogdanov
Senior Researcher
ORCID: 0000-0002-0824-6633.
K.A. Mitusova
PhD, Researcher
ORCID: 0000-0002-3820-4899
V.M. Moiseenko
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DSc, MD, Professor, Director, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Метаболизм злокачественных клеток, измененный по сравнению с нормальными клетками, приводит к закислению микроокружения солидных опухолей, создавая среду, способствующую их ускоренному развитию и агрессивности. Стратегии нейтрализации/ощелачивания микроокружения опухоли буферными агентами, такими как гидрокарбонат натрия, являются перспективным направлением метаболической терапии рака. При этом данные исследований такого

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00297, https://rscf.ru/project/24-15-00297/.

воздействия *in vitro* немногочисленны и выполнены на монослое клеток. Опухолевые сфероиды представляют собой трехмерные клеточные модели, которые лучше воспроизводят свойства солидных опухолей в эксперименте. В настоящей работе мы исследовали воздействие различных концентраций гидрокарбоната натрия на рост, жизнеспособность и метаболическую активность сфероидов, сформированных из клеток аденокарциномы толстой кишки мыши CT26, карциномы молочной железы мыши 4T1 и меланомы человека. Повышение концентрации гидрокарбоната натрия в культуральной среде вызывало дозозависимое подавление роста сфероидов всех типов. Одновременно возрастали потребление глюкозы и продукция молочной кислоты (лактата), что указывает на развитие декомпенсированного метаболического стресса. Универсальность выявленного эффекта, подтвержденная на сфероидах из трех различных опухолевых клеточных линий, подтверждает потенциал ощелачивающей терапии в лечении рака.

Ключевые слова: *гидрокарбонат натрия, опухолевые сфероиды, гликолиз, метаболический стресс, ощелачивающая терапия, CT26, 4T1, меланома.*

The altered metabolism of malignant cells compared to normal cells leads to acidification of the tumor microenvironment in solid tumors, creating conditions that promote their accelerated growth and aggressiveness. Strategies to neutralize or alkalize the tumor microenvironment using buffering agents such as sodium bicarbonate represent a promising approach in cancer metabolic therapy. However, in vitro data on such effects are limited and have mainly been conducted on cell monolayers. Tumor spheroids are three-dimensional cellular models that more accurately recapitulate the properties of solid tumors in experimental settings. In the present study, we examined the effects of various sodium bicarbonate concentrations on the growth, viability, and metabolic activity of spheroids formed from mouse CT26 colon adenocarcinoma cells, mouse 4T1 breast carcinoma cells, and human melanoma cells. Increasing sodium bicarbonate concentration in the culture medium induced a dose-dependent suppression of spheroid growth across all tumor types. Simultaneously, glucose consumption and lactic acid (lactate) production increased, indicating the onset of uncompensated metabolic stress. The universality of this observed effect across spheroids derived from three distinct tumor cell lines underscores the potential of alkalization therapy for cancer treatment.

Key words: *sodium bicarbonate, tumor spheroids, glycolysis, metabolic stress, alkalizing therapy, CT26, 4T1, melanoma.*

Введение

Опухолевое микроокружение характеризуется сложным балансом pH, который играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, инвазии и метастазировании. В большинстве солидных опухолей наблюдается внеклеточный ацидоз, вызванный эффектом Варбурга и, соответственно, накоплением молочной кислоты, что способствует прогрессированию опухоли и ее резистентности к терапии [1]. В свою очередь, повышение внеклеточного pH может приводить к цитостатическому и цитотоксическому эффекту, нарушая метаболизм опухолевых клеток [2, 3]. Стратегия применения ощелачивающих агентов, в частности гидрокарбоната натрия ($NaHCO_3$), в последнее время рассматривается как перспективная возможность дополнения к стандартным видам терапии злокачественных опухолей. Существует большое количество доклинических подтверждений и достаточный набор клинических доказательств того, что пероральное или парентеральное применение гидрокарбоната натрия замедляет метастазирование, усиливает эффективность химиотерапии и иммунотерапии [4, 5].

Механизмы, обуславливающие *in vivo* противоопухолевые эффекты ощелачивания, изучены слабо. Например, прямое воздействие повышенных концентраций гидрокарбоната натрия было исследовано только на нескольких клеточных культурах в монослое [2, 3]. Использование в таких экспериментах клеточных сфероидов, представляющих физиологически релевантную модель по сравнению с монослоем клеточных культур, вызывает закономерный интерес ученых, поскольку сфероиды воспроизводят градиенты кислорода, питательных веществ и pH, а также зоны пролиферации, покоя и некроза злокачественного новообразования в организме человека [6]. В настоящей работе мы оценили влияние различных концентраций гидрокарбоната натрия на рост, жизнеспособность и метаболическую активность опухолевых сфероидов, сформированных из клеточных линий аденокарциномы толстой кишки мыши CT26, карциномы молочной железы мыши 4T1 и меланомы человека.

Материалы и методы

В эксперименте были использованы 3 опухолевые клеточные линии: аденокарцинома толстой кишки мыши CT26, карцинома молочной железы мыши 4T1 и клеточная линия меланомы человека, полученная от пациента (собственная коллекция). Клетки CT26 и 4T1 культивировали в среде RPMI-1640 (БиолоТ, Россия), а меланомы – в среде DMEM/F12 (ПанЭко, Россия) в атмосфере 5% CO_2 при 37 °C. Культуральные среды содержали 10% фетальной бычьей сыворотки (Gibco, Великобритания) и 50 мкг/мл гентамицина (ПанЭко, Россия).

Сфероиды формировали в 96-луночных планшетах с низкой адгезией (Sarstedt, Германия), осуществляя посев 1000 клеток на лунку в объеме среды

100 мкл. На следующий день после посева в лунки добавляли по 100 мкл свежей среды. На третий день после посева культуральную среду полностью заменяли на среду с повышенными концентрациями $NaHCO_3$ или базовыми в качестве контроля (0,024 М для RPMI-1640 и 0,028 М для DMEM/F12). Планшет помещали в автоматическую станцию микроскопии JuLI Stage automated live-cell imaging system (NanoEntek, Южная Корея), находящуюся в CO_2-инкубаторе, и осуществляли регулярное наблюдение за сфероидами. Далее культуральную среду обновляли каждые 48 часов. Для оценки жизнеспособности клеток через 160 часов культивирования применяли двухцветное окрашивание флуоресцентными красителями: Hoechst 33342 в концентрации 0,2 мг/мл и йодидом пропидия (PI) в концентрации 0,1 мг/мл. В различных регионах сфероида проводили полуколичественную оценку жизнеспособных и мертвых клеток.

Обработку изображений клеточных сфероидов производили в программе ImageJ software (США), находящейся в свободном доступе. Объем сфероидов определяли по формуле $V=a \cdot b \cdot b/2$, где a – больший диаметральный размер сфероида, b – меньший диаметральный размер сфероида. Средний диаметр сфероидов и некротического ядра сфероидов определялся $D=(a \cdot b)^{0,5}$.

Метаболическую активность оценивали по потреблению глюкозы и продукции лактата в культуральной среде через 24 ч после начала эксперимента. Концентрации метаболитов определяли спектрофотометрически на планшетном спектрофотометре Multiskan FC (ThermoFisher, США) с использованием коммерческих наборов «Глюкоза-8» и «Молочная кислота» (Ольвекс Диагностикум, Россия) согласно инструкции производителя.

Также спектрофотометрически определяли pH культуральной среды путем анализа изменений спектральных свойств фенолсульфофталеина, содержащегося в культуральных средах. Фенолсульфофталеин проявляет характерные максимумы поглощения при длинах волн 435 нм, 450 нм и 560 нм, положение и интенсивность которых зависят от pH среды. Соотношения оптической плотности при этих длинах волн использовали для построения калибровочного графика титрования и последующего расчета точного значения pH культуральной среды. Для калибровки pH среды измеряли напрямую с помощью pH-метра AB33PH-F со стеклянным электродом ST310 (Ohaus, США). Показания оптической плотности получали с использованием спектрофотометра NanoPhotometer NP80 (Implen, Германия).

Построение графиков и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы OriginPro2019b (OriginLab Corporation, США). При сравнении опытных групп по отношению к контрольной группе использовали двухвыборочный t-тест. Уровень достоверности принимали равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлены результаты изменения pH культуральной среды – RPMI-1640 (для сфероидов CT26 и 4T1) и DMEM/F12 (для сфероидов меланомы человека), которые логично показывают увеличение pH пропорционально увеличению концентрации $NaHCO_3$. При этом через 24 часа культивирования pH снизился во всех образцах сфероидов, что может быть связано с накоплением в среде продукта гликолиза – молочной кислоты.

Как видно из рисунка 1, увеличение концентрации $NaHCO_3$ в культуральной среде приводит к увеличению потребления глюкозы и выработки лактата, что может быть связано с метаболической перестройкой опухолевых клеток в попытке противостоять внеклеточной алкализации.

На рисунке 2 представлены данные о влиянии повышения концентрации $NaHCO_3$ в культуральной среде на рост опухолевых сфероидов. Видно, что алкализация приводит к достоверному снижению скорости роста для сфероидов из всех типов клеток. На рисунке 3 представлены результаты исследования по оценке жизнеспособности сфероидов (синий цвет, окрашивание Hoechst 33342, живые клетки; красный цвет, окрашивание PI, мертвые клетки). Обработка флуоресцентных изображений показала, что с увеличением концентрации $NaHCO_3$ в культуральной среде диаметр некротического ядра у сфероидов остается таким же или уменьшается по сравнению с контролем, при этом происходит достоверное уменьшение толщины пролиферирующего слоя. Полученные результаты, взятые в совокупности, свидетельствуют о цитотоксическом/цитостатическом действии алкализации на сфероиды из используемых опухолевых клеток.

Таблица 1.

Значения pH культуральной среды

	CT26		4T1		Меланома	
$C(NaHCO_3)$, М	0 ч	24 ч	0 ч	24 ч	0 ч	24 ч
0,06	7,59±0,02	7,39±0,02	7,59±0,02	7,35±0,02	7,63±0,02	7,47±0,01
0,08	7,67±0,02	7,45±0,02	7,67±0,02	7,30±0,01	7,67±0,01	7,53±0,01
0,0119	7,82±0,02	7,63±0,02	7,82±0,02	7,51±0,01	7,86±0,02	7,68±0,02

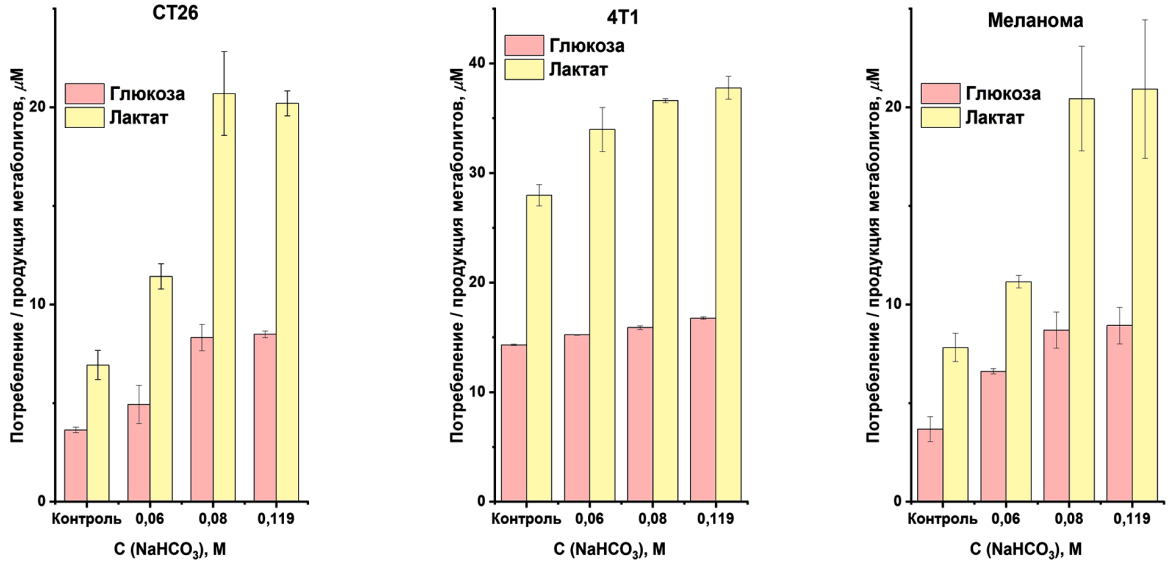


Рис. 1. *Зависимость потребления глюкозы и выработки лактата сфероидами из клеток CT26, 4T1 и меланомы человека от концентрации гидрокарбоната натрия в культуральной среде через 24 часа культивирования. Контроль: 0,024М – сфероиды CT26 и 4T1, 0,028М – сфероиды меланомы. По отношению к контролю изменения достоверны, p<0,05, двухвыборочный t-тест.*

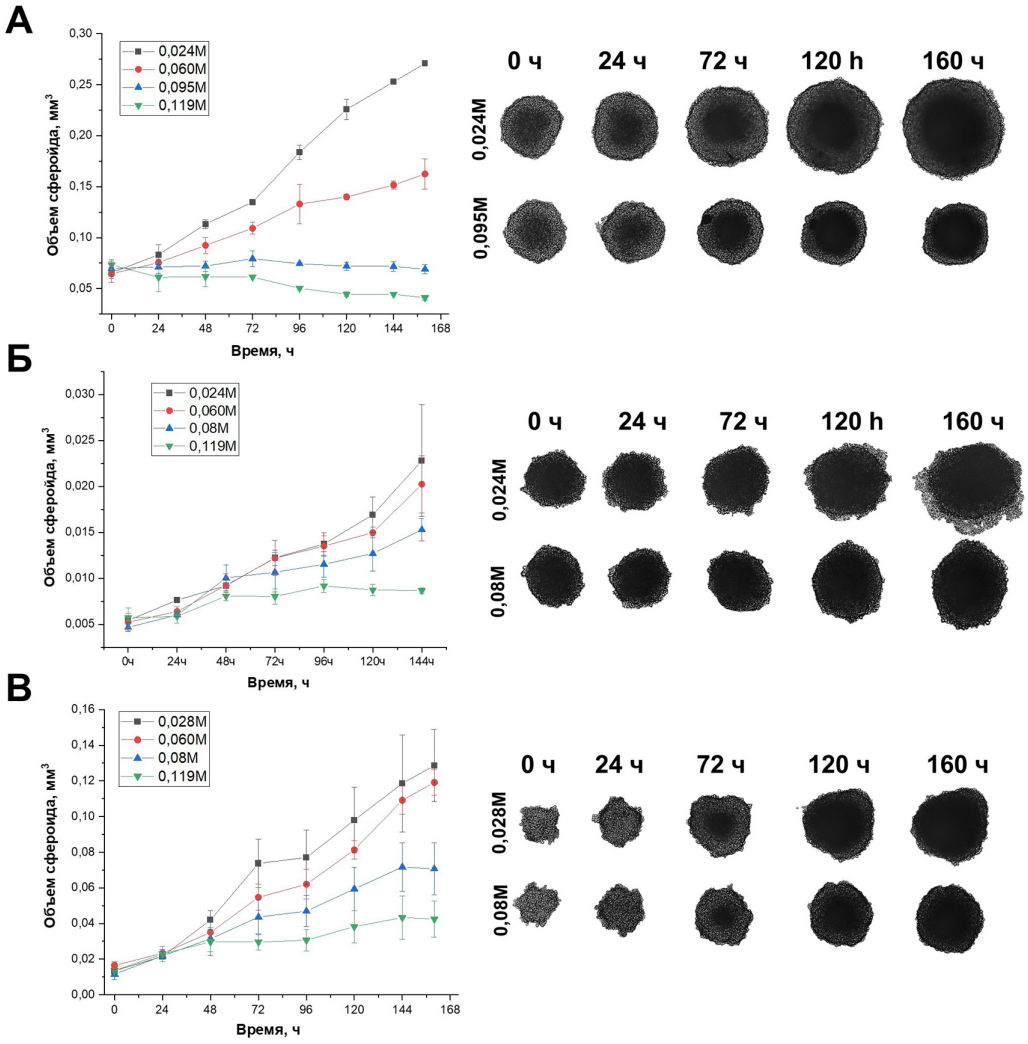


Рис. 2. *Зависимость изменений объема сфероидов из клеток CT26 (А), 4T1 (Б) и меланомы человека (В), инкубированных с разными концентрациями гидрокарбоната натрия, от времени. По отношению к контролю изменения достоверны, p<0,05, двухвыборочный t-тест.*

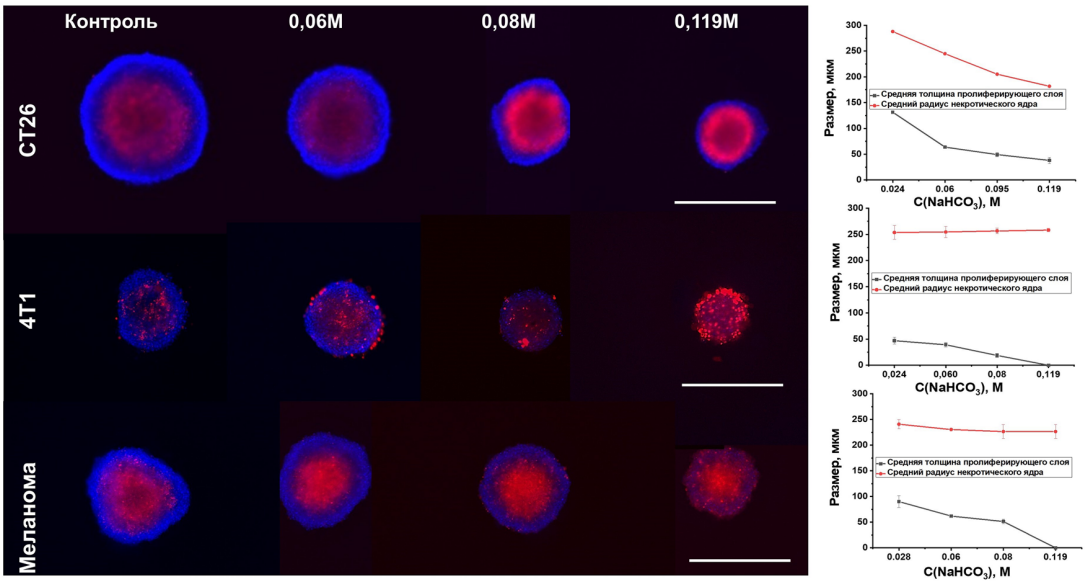


Рис. 3. *Флуоресцентные изображения клеточных сфероидов через 160 ч инкубации с разными концентрации гидрокарбоната натрия (масштабный отрезок соответствует длине 500 мкм) и результаты их обработки. По отношению к контролю изменения пролиферирующего слоя достоверны для концентраций гидрокарбоната натрия 0,08 и 0,119 М, p<0,05, двухвыборочный t-тест.*

Обсуждение

Данные о влиянии ощелачивания среды на рост трехмерных клеточных опухолевых моделей, впервые полученные нами, свидетельствуют о том, что повышение концентрации гидрокарбоната натрия приводит к дозозависимому подавлению роста опухолевых сфероидов независимо от их тканевого и видового происхождения. Полученный эффект цитотоксичности гидрокарбоната натрия соответствует результатам ранее опубликованных исследований *in vitro* на клеточном монослое, включающих линии гепатоцеллюлярной карциномы SK-HEP-1, рака яичников A2780 и SKOV3, аденокарциномы толстой кишки CT26. Эти результаты недвусмысленно свидетельствуют о том, что повышение концентраций гидрокарбоната натрия приводит к снижению жизнеспособности опухолевых клеток [2, 3, 7]. Воспроизводимость этих эффектов в различных типах опухолей подчеркивает роль модуляции pH в нарушении критически важных клеточных процессов. При этом в нашей работе мы наблюдали увеличение потребления глюкозы и синтеза лактата в условиях ощелачивания, что свидетельствует об усилении гликолитической активности. Данные коррелируют с результатами, полученными ранее для клеточного монослоя CT26 [2]. Такой эффект происходит, вероятно, с целью компенсации уменьшения концентрации протонов внутри клеток, поскольку ощелачивание внеклеточного пространства приводит и к ощелачиванию цитозоля [3]. Таким образом, применение гидрокарбоната натрия вызывает метаболический сдвиг в опухолевых клетках, что вместе с возможным запуском таких процессов как аутофагия [2, 3] и/или алкалиптоз [8, 9] приводит к несомненным цитотоксическим и/или цитостатическим эффектам.

Заключение

Впервые на модели трехмерных клеточных опухолевых объектов было показано, что повышение концентрации гидрокарбоната натрия в культуральной среде приводит к дозозависимому подавлению их роста: к деструкции структуры и к метаболическому стрессу сфероидов, выращенных из клеток аденокарциномы толстой кишки мыши CT26, карциномы молочной железы мыши 4T1 и меланомы человека. При этом происходит активация гликолиза с одновременным угнетением слоя пролиферации, что указывает на критические нарушения энергетического баланса, вероятно, связанного с поддержанием гомеостаза pH. Полученные данные подтверждают потенциальную перспективность ощелачивающей терапии в онкологии и обосновывают необходимость дальнейших исследований *in vivo*.

Список литературы

1. *Bogdanov A.A., Bogdanov A.A., Chubenko V.A., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Moiseyenko V.M.* Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 979154.

2. *Богданов А.А., Богданов А.А., Ляпунова Л.С., Бурдаков В.С., Верлов Н.А., Моисеенко В.М.* Противоопухолевый эффект in vivo и влияние ощелачивания с помощью гидрокарбоната натрия на жизнеспособность и метаболизм опухолевых клеток CT26 // Практическая онкология. – 2024. – Т. 25, № 4. – С. 327–335.

3. *Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X.* Alkalization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function // Oncogene. – 2022. – Vol. 41, № 31. – P. 3886–3897.

4. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Exploring the Potential Use of Natural Products Together with Alkalization in Cancer Therapy // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16, № 6. – P. 787.

5. *Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semiletov V., Egorenkov V., Volkov N., Moiseyenko V*. Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – the case of malignant ascites // Frontiers in Oncology. – 2024. – Vol. 14.

6. *Nayak P., Bentivoglio V., Varani M., Signore A.* Three-Dimensional In Vitro Tumor Spheroid Models for Evaluation of Anticancer Therapy: Recent Updates // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 19.

7. *Li X., Sun Y., Guo J., Cheng Y., Lu W., Yang W., Wang L., Cheng Z.* Sodium bicarbonate potentiates the antitumor effects of Olaparib in ovarian cancer via cGMP/PKG-mediated ROS scavenging and M1 macrophage transformation // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2024. – Vol. 180. – C. 117509.

8. *Liu J., Kuang F., Kang R., Tang D.* Alkaliptosis: a new weapon for cancer therapy // Cancer Gene Therapy. – 2020. – T. 27, № 5. – P. 267–269.

9. *Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., Wang P., Ma X., Kroemer G., Bartlett D. L., Billiar T.R., Lotze M.T., Zeh H.J., Kang R., Tang D*. JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154, № 5. – P. 1480–1493.

References

1. *Bogdanov A.A., Bogdanov A.A., Chubenko V.A., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Moiseyenko V.M*. Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment. Front Oncol. 2022; 12: 979154. Epub 2022/09/16. Doi: 10.3389/fonc.2022.979154. PubMed PMID: 36106097; PMCID: PMC9467452.

2. [*Bogdanov A.A., Bogdanov An.A., Lyapunova L.S., Burdakov V.S., Verlov N.A., Moiseenko V.M.* Antitumor effect in vivo and the impact of sodium bicarbonate-induced alkalization on viability and metabolism of CT26 tumor cells. Prakticheskaya Onkologiya. 2024; 25(4): 327-335 (In Russ)]. Doi: 10.31917/2504327.

3. *Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X.* Alkalization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function. Oncogene. 2022; 41(31): 3886-97. Doi: 10.1038/s41388-022-02396-6.

4. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Exploring the Potential Use of Natural Products Together with Alkalization in Cancer Therapy. Pharmaceutics. 2024; 16(6): 787. PubMed PMID: doi:10.3390/pharmaceutics16060787.

5. *Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semiletov V., Egorenkov V., Volkov N., Moiseyenko V.* Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – the case of malignant ascites. Front Oncol. 2024; 14. Doi: 10.3389/fonc.2024.1342802.

6. *Nayak P., Bentivoglio V., Varani M., Signore A.* Three-Dimensional In Vitro Tumor Spheroid Models for Evaluation of Anticancer Therapy: Recent Updates. Cancers (Basel). 2023; 15(19). Epub 2023/10/14. Doi: 10.3390/cancers15194846. PubMed PMID: 37835541; PMCID: PMC10571930.

7. *Li X., Sun Y., Guo J., Cheng Y., Lu W., Yang W., Wang L., Cheng Z.* Sodium bicarbonate potentiates the antitumor effects of Olaparib in ovarian cancer via cGMP/PKG-mediated ROS scavenging and M1 macrophage transformation. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2024; 180: 117509. Doi: 10.1016/j.biopha.2024.117509.

8. *Liu J., Kuang F., Kang R., Tang D*. Alkaliptosis: a new weapon for cancer therapy. Cancer Gene Therapy. 2020; 27(5): 267-9. Doi: 10.1038/s41417-019-0134-6.

9. *Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., Wang P., Ma X., Kroemer G., Bartlett D.L., Billiar T.R., Lotze M.T., Zeh H.J., Kang R., Tang D*. JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice. Gastroenterology. 2018; 154(5): 1480-93. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.004.

© А.А. Румянцев и др., 2025
УДК 618.11-006.6-085
ББК 55.694.71-5
DOI: 10.31917/2604448

ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ

А.А. Румянцев, А.Ю. Анохин, С.Л. Гуторов, М.Е. Абрамов, Т.Е. Тихомирова, С.А. Тюляндин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

DESENSITIZATION THERAPY FOR OVERCOMING HYPERSENSITIVITY REACTIONS IN OVARIAN CANCER: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY

А.А. Румянцев
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 23. ORCID: 0000-0003-4443-9974.

А.Ю. Анохин
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения.

С.Л. Гуторов
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения. ORCID: 0000-0001-5912-1155.

М.Е. Абрамов
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения. ORCID: 0000-0003-4754-2352.

Т.Е. Тихомирова
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения. ORCID: 0000-0002-7313-4013.

С.А. Тюляндин
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения. ORCID: 0000-0001-9807-2229.

A.A. Rumyantsev
MD, PhD, Head of Department of Medical Oncology №4, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 23. ORCID: 0000-0003-4443-9974.

A.Yu. Anokhin
MD, PhD, Research Associate of Department of Medical Oncology № 4, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

S.L. Gutorov
MD, PhD, Lead Research Associate of Department of Medical Oncology № 4, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5912-1155.

M.E. Abramov
MD, PhD, Senior Research Associate of Department of Medical Oncology № 4, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4754-2352.

T.E. Tikhomirova
MD, Oncologist, Department of Medical Oncology № 4, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7313-4013.

S.A. Tjulandin
MD, PhD, Prof. Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy № 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9807-2229.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность десенсибилизирующей терапии для преодоления реакций гиперчувствительности к противоопухолевым препаратам у пациенток с рецидивирующим раком яичников (РЯ).

Материалы и методы: одноцентровое проспективное исследование II фазы проведено с января 2020 по декабрь 2024 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Бло-

хина. Включались пациентки с распространенным или рецидивирующим раком яичников, маточных труб или с первичной перитонеальной карциномой, у которых развились реакции гиперчувствительности при введении платиносодержащих препаратов и/или таксанов. Использовался четырехступенчатый протокол десенсибилизации с премедикацией антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. Первичной конечной точкой была частота успешного проведения десенсибилизирующей терапии.

Результаты: в исследование была включена 41 пациентка, медиана возраста составила 53 года (30–74), медиана количества линий предшествующей терапии составила 2 линии, наиболее частой причиной гиперчувствительности был карбоплатин (80,5% случаев). По результатам исследования десенсибилизирующая терапия была успешно проведена у 37 (90,2%) пациенток. Из 160 запланированных курсов химиотерапии успешно выполнено 154 (96,3%). Все реакции гиперчувствительности, развившиеся в процессе десенсибилизации, были легкой степени тяжести (I–II степени по CTCAE).

Заключение: десенсибилизирующая терапия является высокоэффективным и безопасным методом преодоления гиперчувствительности к химиопрепаратам у пациенток с рецидивирующим раком яичников. Четырехступенчатый протокол десенсибилизации может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике онкологических учреждений.

Ключевые слова: *рак яичников, десенсибилизация, гиперчувствительность, карбоплатин, платиносодержащие препараты, химиотерапия.*

Objective: To evaluate the efficacy and safety of desensitization therapy for overcoming hypersensitivity reactions to anticancer drugs in patients with recurrent ovarian cancer.

Materials and Methods: a single-center prospective phase II study conducted from January 2020 to December 2024 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Patients with advanced or recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma who developed hypersensitivity reactions to platinum-containing agents and/or taxanes were enrolled. A four-step desensitization protocol with antihistamine and glucocorticosteroid premedication was used. The primary endpoint was the rate of successful desensitization therapy.

Results: forty-one patients were included in the study, with a median age of 53 years (30–74) and a median of 2 prior treatment lines. Carboplatin was the most frequent cause of hypersensitivity (80.5% of cases). Desensitization therapy was successfully completed in 37 (90.2%) patients. Of 160 planned chemotherapy cycles, 154 (96.3%) were successfully delivered. All hypersensitivity reactions that occurred during desensitization were mild (grade 1-2 by CTCAE).

Conclusion: desensitization therapy is a highly effective and safe method for overcoming hypersensitivity to chemotherapeutic agents in patients with recurrent ovarian cancer. The four-step desensitization protocol can be recommended for widespread use in clinical practice at various cancer facilities.

Key words: *ovarian cancer, desensitization therapy, hypersensitivity, carboplatin, platinum agents, chemotherapy.*

Введение

Платиносодержащая химиотерапия – основа системного лечения распространенного рака яичников на разных этапах течения заболевания [1, 2]. Развитие же реакций гиперчувствительности лимитирует ее применение. Формирование таких реакций представляет собой серьезную клиническую проблему, которая может приводить к прекращению эффективной терапии и оказывать негативное влияние на возможности проведения противоопухолевой терапии. Именно на фоне применения платиновых производных наиболее часто формируются реакции гиперчувствительности – например, для карбоплатина репортируемая частота их развития достигает 25% при повторных применениях препарата [3].

Отказ от использования платиновых агентов с назначением альтернативных неплатиновых схем химиотерапии может позволить повысить непосредственную безопасность противоопухолевой терапии, однако это ассоциируется с ухудшением отдаленных результатов лечения пациенток – очевидно, по причине исключения из режимов терапии противоопухолевых агентов, наиболее активных при распространенном РЯ [4, 5]. Замена платинового агента – например, карбоплатина, – на цисплатин может помочь снизить риски рецидивирования реакций гиперчувствительности, но у 20–30% пациенток формируются перекрестные реакции. Кроме того, использование такого подхода допустимо не во всех клинических сценариях. Альтернативные неплатиновые схемы химиотерапии (монотерапия доксорубицином, гемцитабином, топотеканом и другими препаратами) демонстрируют низкую эффективность [6].

Десенсибилизация представляет собой процедуру постепенного введения возрастающих концентраций препарата, позволяющую преодолеть гиперчувствительность и продолжить противоопухолевое лечение. Механизм десенсибилизации основан на временном снижении чувствительности тучных клеток и базофилов, которая достигается путем постепенного увеличения концентрации аллергена [7]. Это позволяет избежать массивной дегрануляции эффекторных клеток и развития системной анафилаксии. Первые протоколы десенсибилизации были разработаны в начале 2000-х гг. и показали высокую эффектив-

ность с частотой проведения успешных процедур десенсибилизации ≥90%. Последующие исследования подтвердили безопасность и эффективность данного подхода в различных клинических центрах [8–11].

Несмотря на высокую общую эффективность десенсибилизации, у отдельных пациенток процедура не оканчивается успешно, что приводит к необходимости поиска альтернативных терапевтических подходов. Выявление факторов, ассоциированных с неудачей десенсибилизации, может способствовать улучшению отбора пациенток и оптимизации протоколов процедуры. Предыдущие исследования показали, что факторами риска неудачи десенсибилизации могут быть тяжесть исходной реакции гиперчувствительности, тип препарата, возраст пациентки и количество предшествующих курсов химиотерапии. Однако большинство опубликованных работ включали гетерогенные группы пациенток с различными онкологическими заболеваниями, что затрудняло интерпретацию результатов применительно к раку яичников. В России метод десенсибилизации также применяется редко в силу различных клинических и организационных причин.

С целью анализа безопасности десенсибилизирующей терапии нами было проведено проспективное исследование II фазы по оценке эффективности десенсибилизирующей терапии при распространенном раке яичников.

Материалы и методы

Нами было проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, включившее пациенток с диагнозами: распространенный РЯ, рак маточных труб, первичная перитонеальная карцинома (стадии FIGO III–IV), или с прогрессированием опухолевого процесса после ранее проведенного лечения. У включенных больных было отмечено развитие аллергических реакций при введении платиносодержащих препаратов (карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин) и/или таксанов (паклитаксел, доцетаксел). Исследование проводилось с января 2020 по декабрь 2024 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Основными критериями включения в данное исследование были: возраст старше 18 лет, морфологически верифицированный рак яичников вне зависимости от гистологического подтипа опухоли, наличие доказанной реакции гиперчувствительности любого типа и выраженности по CTCAE, вызванной введением платинового противоопухолевого агента или таксана, общий статус пациента по шкале ECOG≤2 баллов и отсутствие противопоказаний к проведению противоопухолевой терапии со стороны других органов и систем. Оценка развития реакций гиперчувствительности проводилась на основании данных медицинской документации, сбора жалоб и анамнеза пациенток. Проведение специфических кожных проб с целью подтверждения наличия аллергической реакции не было предусмотрено в связи с неудовлетворительными показателями чувствительности и специфичности [12]. Из исследования исключались пациентки, которым можно было проводить или назначать альтернативные методы противоопухолевого лечения, включая возможность замены лекарственного препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, на иной препарат того же класса без риска снижения клинической эффективности и/или развития других лимитирующих нежелательных явлений, а также пациентки с прогрессированием опухолевого процесса на фоне проведения химиотерапии, вызвавшей необходимость в использовании десенсибилизирующей схемы лечения.

В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана частота успешного проведения десенсибилизирующей терапии. Данная конечная точка определялась как отношение количества пациенток, прошедших все курсы химиотерапии, к общему количеству пациенток, включенных в исследование. Дополнительно был запланирован анализ количества успешно проведенных курсов химиотерапии, который определялся как отношение количества курсов химиотерапии, в ходе которых не было отмечено развития реакций гиперчувствительности ≥1 степени к общему количеству запланированных курсов химиотерапии.

Протокол десенсибилизации включал дробное введение препарата, вызвавшего аллергическую реакцию и профилактическое применение препаратов, снижающих риск гиперчувствительности (H1-гистаминоблокаторы, глюкокортикостероиды). При лечении пациенток нужно было обязательно следовать выбранному протоколу десенсибилизации при проведении каждого последующего курса лечения. Использовалась следующая схема десенсибилизации [11]:

- Фексофенадин 60 мг внутрь 2 раза в сутки начиная за 24 ч до проведения химиотерапии; 120 мг внутрь за 3 часа до химиотерапии;
- Дексаметазон 20 мг в/м, в/в или внутрь за 12 ч до химиотерапии; 20 мг за 3 часа до химиотерапии; 20 мг в/в за 30 минут до химиотерапии;
- Фамотидин 20 мг в/в за 30 минут до химиотерапии;
- Дифенгидрамин 50 мг в/в за 30 минут до химиотерапии, далее 25 мг каждые 4 часа – 3 введения;
- Дробное введение противоопухолевого препарата: суммарная доза препарата дробно разводилась на 4 флакона 0,9% раствора NaCl (для карбоплатина, цисплатина, паклитаксела и доцетаксела) или 5% раствора декстрозы (для оксалиплатина):

1. 1/1000 суммарной дозы на 30 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 30 мин;

2. 1/100 суммарной дозы на 50 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 30 мин;

3. 1/10 суммарной дозы на 100 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 60 мин;

4. После этого вводилась вся оставшаяся доза препарата, разведенная на 250 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение ≥90 мин.

Предполагалось, что проведение десенсибилизирующей терапии можно будет успешно провести у ≥85% пациенток с распространенным раком яичников. При значении нулевой гипотезы в 60% и вышеуказанном предполагаемом пороговом уровне успешной десенсибилизации в исследование было необходимо включить 41 пациентку, при условии значения β=0,2 (мощность исследования – 80%), двустороннем критерии α=0,05 и потере данных по 5% пациенток для того, чтобы достоверно отвергнуть нулевую гипотезу.

Результаты

Всего за вышеуказанный период времени в исследование была включена 41 пациентка, характеристики анализируемой популяции приведены в таблице 1. У всех включенных пациенток ранее отмечалось развитие реакции гиперчувствительности на фоне противоопухолевой терапии, после чего была проведена химиотерапия с использованием десенсибилизирующей методики введения противоопухолевых препаратов. У большинства пациенток гистологический подтип опухоли соответствовал серозному раку высокой степени злокачественности, у каждой третьей пациентки определялись патогенные мутации в генах *BRCA1/2*, что типично для анализируемой популяции.

В рамках данного исследования было суммарно запланировано проведение 160 курсов противоопухолевой терапии с включением препаратов, ранее вызвавших реакцию гиперчувствительности. Медиана количества курсов, запланированных к проведению, составила 4 (от 1 до 6 курсов). По результатам исследования, химиотерапия с использованием десенсибилизирующей методики введения препаратов была успешно проведена у 37 (90,2%) пациенток. Таким образом, первичная конечная точка исследования была достигнута. Неудача десенсибилизирующей терапии в

Таблица 1.

Клинические характеристики пациенток (n=41)

Параметр	Значение
Возраст, медиана (min – max)	53 года (30–74)
Препарат, вызвавший гиперчувствительность	
• Карбоплатин	33 (80,5%)
• Цисплатин	4 (9,8%)
• Оксалиплатин	1 (2,4%)
• Таксаны	3 (7,3%)
Гистологический тип опухоли	
• Серозный рак high-grade	36 (87,8%)
• Другие гистотипы	5 (12,2%)
Мутационный статус	
• Мутация *BRCA1/2*	13 (31,7%)
• «Дикий» тип генов *BRCA*	28 (68,3%)
Терапия PARP-ингибитором до десенсибилизации	
• Да	10 (24,4%)
• Нет	31 (75,6%)
Число линий терапии до гиперчувствительности, медиана (min – max)	2 (1–5)
Степень реакции гиперчувствительности	
• I–II	32 (78,0%)
• III–IV	9 (22,0%)
Проявления реакции гиперчувствительности*	
• Кожные	35 (85,4%)
• Респираторные	20 (48,8%)
• Желудочно-кишечные	18 (43,9%)
• Сердечно-сосудистые	10 (24,4%)

* Сумма превышает 100%, так как у одной пациентки могло быть более одного клинического проявления развития реакции гиперчувствительности.

виде повторного развития реакции гиперчувствительности констатировалась у 4 (9,8%) пациенток. При этом все реакции, отмеченные в процессе десенсибилизирующей терапии, были отнесены к I–II степени по классификации CTCAE, что подчеркивает безопасность проведения десенсибилизирующей терапии. Из 160 запланированных курсов химиотерапии было успешно проведено 154 (96,3%).

С целью уточнения независимого влияния факторов, потенциально оказывающих влияние на результативность проведения десенсибилизирующей терапии, был проведен регрессионный логистический анализ, результаты которого суммированы в таблице 2.

Ни один из проанализированных факторов не продемонстрировал достоверной ассоциации с эффективностью десенсибилизирующей терапии. Наличие мутаций в генах *BRCA1/2* продемонстрировало тенденцию к увеличению шансов неудачи десенсибилизации (ОШ 5,54; 95% ДИ: 0,64–21,2; p=0,155), однако статистическая достоверность различий отсутствовала, что также относится и к молодому возрасту пациенток (ОШ 0,78; 95% ДИ: 0,05–6,96; p=0,843). Исходная распространенность процесса (стадия FIGO III–IV) не влияла на успешность десенсибилизации (ОШ 0,83; 95% ДИ: 0,10–17,9; p=0,877), равно как и предлеченность пациенток с точки зрения количества предшествующих линий системной терапии (ОШ 0,44; 95% ДИ: 0,02–3,81; p=0,491). Степень тяжести исходной реакции гиперчувствительности продемонстрировала тенденцию к увеличению риска неудачи (ОШ=1,18; 95% ДИ: 0,79–15,7; p=0,102). Наиболее значимым фактором оказалось вовлечение различных систем организма в реакцию гиперчувствительности: этот показатель ассоциировался с увеличением шансов неудачи десенсибилизации (ОШ=6,06; 95% ДИ: 1,28–52,1; p=0,051) при пограничных значениях статистической значимости.

Обсуждение

Настоящее исследование подтвердило высокую эффективность протокола десенсибилизации у пациенток с рецидивирующим раком яичников, показав успешность процедуры у 90,2% больных. Этот результат полностью согласуется с данными зарубежных работ в указанной области. Например, M.C. Castells et al. в своем исследовании продемонстрировали эффективность десенсибилизации в 92% случаев [8], R. Madrigal-Burgaleta et al. сообщили об успешности процедуры у 91% пациенток [9]. Наши результаты (90,2%) практически идентичны этим данным, что подтверждает воспроизводимость методики в различных клинических центрах.

Четырехступенчатый протокол, использованный нами в рамках проспективного исследования, показал высокие результаты по эффективности и безопасности применения короткой схемы десенсибилизации [11, 13, 14]. Особенно важно отметить безопасность процедуры в нашем исследовании – все реакции гиперчувствительности, возникшие во время проведения процедуры десенсибилизации, были легкой степени тяжести (I–II степени по классификации CTCAE). Это также соответствует данным литературы и выводам других авторов, изучавших эффективность и безопасность проведения десенсибилизирующей химиотерапии [8].

У настоящего исследования имеется ряд ограничений. Прежде всего, к ним относится малый размер выборки, что уменьшает статистическую мощность для проведения подгруппового анализа, особенно в совокупности с малым количеством наблюдаемых событий. Высокая эффективность методики десенсибилизации привела к тому, что в анализируемой популяции пациенток было отмечено всего 4 случая неудачи десенсибилизации, что снизило точность оценок отношений шансов в регрессионном анализе.

Таблица 2.

Результаты однофакторного логистического анализа факторов риска неудачи десенсибилизации

Фактор	ОШ*	95% ДИ**	Значимость (p)
Возраст <60 лет	0,78	0,05–6,96	0,843
Мутация *BRCA1/2*	5,54	0,64–21,2	0,155
Стадия FIGO III–IV	0,83	0,10–17,9	0,877
≥2 линии системной терапии в анамнезе	0,44	0,02–3,81	0,491
Степень реакции гиперчувствительности	1,18	0,79–15,7	0,102
Вовлечение различных систем***	6,06	1,28–52,1	0,051

Примечание. * ОШ – отношение шансов; ** ДИ – доверительный интервал; *** рассчитывалось как появление симптомов со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы, кожных покровов и слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта.

Далее, одноцентровой характер исследования может ограничивать обобщаемость результатов и возможность их экстраполяции. Отсутствие контрольной группы – еще одно ограничение, – не позволяет напрямую сравнивать эффективность десенсибилизации с альтернативными подходами к лечению. Кроме того, относительно короткий период наблюдения не позволяет оценить долгосрочные исходы лечения и влияние десенсибилизации на общую выживаемость пациенток.

Тем не менее наше исследование представляет ценные данные о том, что процедуру десенсибилизации можно использовать для обеспечения возможности проведения противоопухолевой химиотерапии в реальной клинической практике у пациенток с распространенным раком яичников. Имплементированный протокол десенсибилизации включает премедикацию с рутинно применяющимися и широко доступными препаратами, предлагает 4 простых шага титрования дозы и демонстрирует хороший профиль безопасности, что делает возможным его применение в условиях различных онкологических учреждений.

Заключение

Десенсибилизация является высокоэффективным и безопасным методом преодоления гиперчувствительности к химиопрепаратам у пациенток с рецидивирующим раком яичников. Результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность широкого применения протокола десенсибилизации в клинической практике лечения распространенного рака яичников.

Список литературы

1. *Chator C., Chevrier M., Frenel J.S., Guyon F., Sabatier R., Pomel C., et al.* Role of platinum-free interval (PFI) and maintenance therapies in recurrent ovarian cancer to explain survival. An analysis from the French real-world ESME Ovarian Database // Gynecol Oncol. – 2025. – Vol. 201. – P. 17–25.
2. *Colombo N., Sessa C., Bois A.D., Ledermann J., McCluggage W., McNeish I., et al.* ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease // Int J Gynecol Cancer. – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 728–60.
3. *Markman M., Kennedy A., Webster K., Elson P., Peterson G., Kulp B., et al.* Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin // J Clin Oncol. – 1999. – Vol. 17, № 4. – P. 1141–1141.
4. *Altwerger G., Florsheim E.B., Menderes G., Black J., Schwab C., Gressel G.M., et al.* Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer // J Cancer Res Clin Oncol. – 2018. – Vol. 144, № 12. – P. 2449–56.
5. *Narui C., Tanabe H., Shapiro J.S., Nagayoshi Y., Maruta T., Inoue M., et al.* Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin // In Vivo. – 2019. – Vol. 33, № 6. – P. 2045–50.
6. *Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Israelyan E.R., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu., Glazkova E.V., et al.* Efficacy of non-platinum chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer: a meta-analysis // Malig Tumours. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 21–35.
7. *Castells M.* Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1472.
8. Cast*ells M.C., Tennant N.M., Sloane D.E., Ida Hsu F., Barrett N.A., Hong D.I., et al.* Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases // J Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol. 122, № 3. – P. 574–80.
9. *Madrigal Burgaleta R., Berges Gimeno M.P., Angel Pereira D., Ferreiro Monteagudo R., Guillen Ponce C., Pueyo C., et al.* Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment // Allergy. – 2013. – Vol. 68, № 7. – P. 853–61.
10. *Shenderov F., Chang C., Cauff B., Ballestas C., Schaefer A.M., Kramer D., et al.* A New Successful Rapid Desensitization Protocol for Hypersensitivity Reactions to Carboplatin and Rituximab in the Pediatric Setting // Blood. – 2020. – Vol. 136, Supplement 1. – P. 29–30.
11. *Takase N., Matsumoto K., Onoe T., Kitao A., Tanioka M., Kikukawa Y., et al.* 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study // Int J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 566–73.
12. *Gomez R., Harter P., Lück H.J., Traut A., Kommoss S., Kandel M., et al.* Carboplatin Hypersensitivity // Int J Gynecol Cancer. – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 1284–7.
13. *Li Q., Cohn D., Waller A., Backes F., Copeland L., Fowler J., et al.* Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol. 135, № 1. – P. 90–4.
14. Nishim*ura M., Sakai H., Onoe T., Boku S., Yokoyama T., Kadokura G., et al.* 4-step, 2-h carboplatin desensitization in Japanese patients with ovarian cancer: a prospective study // Int J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 26, № 8. – P. 1553–60.

References

1. *Chator C., Chevrier M., Frenel J.S., Guyon F., Sabatier R., Pomel C., et al.* Role of platinum-free interval (PFI) and maintenance therapies in recurrent ovarian cancer to explain survival. An analysis from the French real-world ESME Ovarian Database. Gynecol Oncol. 2025; 201: 17-25.

2. *Colombo N., Sessa C., Bois A.D., Ledermann J., McCluggage W., McNeish I., et al.* ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Int J Gynecol Cancer. 2019; 29(4): 728-60.

3. *Markman M., Kennedy A., Webster K., Elson P., Peterson G., Kulp B., et al.* Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. J Clin Oncol. 1999; 17(4): 1141-1141.

4. *Altwerger G., Florsheim E.B., Menderes G., Black J., Schwab C., Gressel G.M., et al.* Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2018; 144(12): 2449-56.

5. *Narui C., Tanabe H., Shapiro J.S., Nagayoshi Y., Maruta T., Inoue M., et al.* Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. In Vivo. 2019; 33(6): 2045-50.

6. *Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Israelyan E.R., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu., Glazkova E.V., et al.* Efficacy of non-platinum chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer: a meta-analysis. Malig Tumours. 2022; 12(1): 21-35.

7. *Castells M.* Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. Front Immunol. 2017; 8: 1472.

8. *Castells M.C., Tennant N.M., Sloane D.E., Ida Hsu F., Barrett N.A., Hong D.I., et al.* Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(3): 574-80.

9. *Madrigal Burgaleta R., Berges Gimeno M.P., Angel Pereira D., Ferreiro Monteagudo R., Guillen Ponce C., Pueyo C., et al.* Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. Allergy. 2013; 68(7): 853-61.

10. *Shenderov F., Chang C., Cauff B., Ballestas C., Schaefer A.M., Kramer D., et al.* A New Successful Rapid Desensitization Protocol for Hypersensitivity Reactions to Carboplatin and Rituximab in the Pediatric Setting. Blood. 2020; 136(Supplement 1): 29-30.

11. *Takase N., Matsumoto K., Onoe T., Kitao A., Tanioka M., Kikukawa Y., et al.* 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. Int J Clin Oncol. 2015; 20(3): 566-73.

12. *Gomez R., Harter P., Lück H.J., Traut A., Kommoss S., Kandel M., et al.* Carboplatin Hypersensitivity. Int J Gynecol Cancer. 2009; 19(7): 1284-7.

13. *Li Q., Cohn D., Waller A., Backes F., Copeland L., Fowler J., et al.* Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. Gynecol Oncol. 2014; 135(1): 90-4.

14. Nishim*ura M., Sakai H., Onoe T., Boku S., Yokoyama T., Kadokura G., et al.* 4-step, 2-h carboplatin desensitization in Japanese patients with ovarian cancer: a prospective study. Int J Clin Oncol. 2021; 26(8): 1553-60.

© И.Е. Хатьков и др., 2025
УДК 616.33-006.6
ББК 55.694.133.2
DOI: 10.31917/2604455

РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПРИ РАДИКАЛЬНО-РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

И.Е. Хатьков[1], В.В. Субботин[1], Т.Н. Кузьмина[1], В.В. Анищенко[2], С.Г. Багрова[3], И.Г. Бакулин[4], Н.В. Бакулина[4], Н.С. Бесова[3], Д.С. Бордин[1], Ф.П. Ветшев[5], А.А. Захаренко[6], Р.Е. Израилов[1], В.А. Исаков[7], А.М.Карачун[8], В.А. Кащенко[9], П.В. Кононец[3], Л.Н. Костюченко[1], В.Г. Кочергин[1], К.Ю. Крылов[10,11], Ю.А. Кучерявый[12], И.Н. Лейдерман[13], М.А. Ливзан[14], В.М. Луфт[15], И.В. Маев[16], С.В. Морозов[7], С.Н. Неред[3], К.А. Никольская[1], О.А. Обухова[3], М.Ф. Осипенко[2], Ю.В. Пелипась[17], В.И. Пилипенко[7], Д.В. Рубанова[1], Д.В. Ручкин[18], А.Б. Рябов[19], С.В. Свиридов[11], Н.Е. Семенов[1], Н.Н. Семенов[1], О.А. Смирнова[1], И.С. Стилиди[3], А.В. Сытов[3], П.С. Феоктистова[1], В.М. Хомяков[19], Т.В. Хоробрых[5], И.Е. Хорошилов[4], В.В. Цвиркун[1], А.Е. Шестопалов[20], Ю.В. Эмбутниекс[1]

RUSSIAN CONSENSUS ON PERIOPERATIVE NUTRITION SUPPORT FOR RESECTABLE GASTRIC CANCER

[1] ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы» (Москва, Россия)

[2] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

[4] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

[5] ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

[6] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

[7] ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (Москва, Россия)

[8] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

[9] ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА» (Санкт-Петербург, Россия)

[10] ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

[11] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

[12] «Ильинская больница» (Красногорск, Россия)

[13] ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

[14] ФГБОУ ВО «Омский Государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, Россия)

[15] ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург, Россия)

[16] ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

[17] ГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

[18] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (Москва, Россия)

[19] МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

[20] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

И.Е. Хатьков[1]
Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
В.В. Субботин[1]
Доктор медицинских наук, заведующий центром анестезиологии – реаниматологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
Т.Н. Кузьмина[1]
Доктор медицинских наук, заведующий лабораторией ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
В.В. Анищенко[2]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
С.Г. Багрова[3]
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
И.Г. Бакулин[4]
Доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
Н.В. Бакулина[4]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
Н.С. Бесова[3]
Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Д.С. Бордин[1]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
Ф.П. Ветшев[5]
Доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующий отделением ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.
А.А. Захаренко[6]
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, руководитель отдела ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ» Минздрава России.
Р.Е. Израилов[1]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
В.А. Исаков[7]
Доктор медицинских наук, профессор ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».
А.М. Карачун[8]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
В.А. Кащенко[9]
Доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА».
П.В. Кононец[3]
Доктор медицинских наук, заведующий отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Л.Н. Костюченко[1]
Ведущий научный сотрудник ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
В.Г. Кочергин[1]
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
К.Ю. Крылов[10,11]
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России.
Ю.А. Кучерявый[12]
Кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением «Ильинская больница».
И.Н. Лейдерман[13]
Доктор медицинских наук, профессор кафедры ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
М.А. Ливзан[14]
Доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Омский Государственный медицинский университет» Минздрава России.
В.М. Луфт[15]
Доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории, ведущий научный сотрудник ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
И.В. Маев[16]
Доктор медицинских наук, академик РАН, профессор ГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
С.В. Морозов[7]
Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».
С.Н. Неред[3]
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
К.А. Никольская[1]
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
О.А. Обухова[3]
Кандидат медицинских наук, заведующая отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
М.Ф. Осипенко[2]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
Ю.В. Пелипась[17]
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ «Городской Клинический онкологический диспансер».
В.И. Пилипенко[7]
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».
Д.В. Рубанова[1]
Младший научный сотрудник, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
Д.В. Ручкин[18]
Доктор медицинских наук, руководитель отделения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.
А.Б. Рябов[19]
Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
С.В. Свиридов[11]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ФГАОУ ВО «РНУМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Н.Е. Семенов[1]
Кандидат медицинских наук, хирург ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
Н.Н. Семенов[1]
Доктор медицинских наук, врач-онколог ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
О.А. Смирнова[1]
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
И.С. Стилиди[3]
Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
А.В. Сытов[3]
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
П.С. Феоктистова[1]
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

В.М. Хомяков[19]
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
Т.В. Хоробрых[5]
Доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая кафедрой, директор клиники ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.
И.Е. Хорошилов[4]
Доктор медицинских наук, профессор кафедры ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
В.В. Цвиркун[1]
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
А.Е. Шестопалов[20]
Доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
Ю.В. Эмбутниекс[1]
Доктор медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

I.E. Khatkov[1]
MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
V.V. Subbotin[1]
MD, PhD, DSc, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
T.N. Kuzmina[1]
MD, PhD, DSc, Head of the Nutritionology Laboratory, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
V.V. Anisbchenko[2]
MD, PhD, Professor, Head of the Department, Novosibirsk State Medical University.
S.G. Bagrova[3]
MD, PhD, Research Scientist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
I.G. Bakulin[4]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
N.V. Bakulina[4]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
N.S. Besova[3]
MD, PhD, Senior Research Scientist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
D.S. Bordin[1]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
F.P. Vetshev[5]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, First Moscow State Medical University I.M. Sechenov (Sechenov University).
A.A. Zakharenko[6]
MD, PhD, DSc, Head of the Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.
R.E. Izrailov[1]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.

V.A. Isakov[7]
MD, PhD, DSc, Professor, Scientific Research Institute of Nutrition.
A.M. Karachun[8]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology.
V.A. Kashchenko[9]
MD, PhD, DSc, Professor, North-Western district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov,
P.V. Kononets[3]
MD, PhD, DSc, Head of the Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
L.N. Kostyuchenko[1]
MD, PhD, DSc, Professor, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
V.G. Kuchergin[1]
MD, PhD, Head of the Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
K.Yu. Krylov[10,11]
MD, PhD, Research Scientist, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery.
Yu.A. Kucheryavii[12]
MD, PhD, Central clinical hospital «RZD–Medicine».
I.N. Leyderman[13]
MD, PhD, DSc, Professor, Almazov National Medical Research Center.
M.A. Livzan[14]
MD, PhD, DSc, Professor, Omsk State Medical University.
V.M. Luft[15]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine.
I.V. Maev[16]
MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
S.V. Morozov[7]
MD, PhD, Scientific Research Institute of Nutrition.

S.N Nered[3]
MD, PhD, DSc, Senior Research Scientist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
K.A. Nikolskaya[1]
MD, PhD, Senior Research Scientist, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
O.A. Obukhova[3]
MD, PhD, Head of the Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
M.F. Osipenko[2]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, Novosibirsk State Medical University.
Yu.V. Pelipas[17]
MD, PhD, Head of the Department, City Clinical Oncology Dispensary.
V.I Pilipenko7
MD, PhD, Research Scientist, Scientific Research Institute of Nutrition.
D.V. Rubanova[1]
MD, Junior Research Scientist, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
D.V. Ruchkin[18]
MD, PhD, DSc, Head of the Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation
A.B. Ryabov[19]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute.
S.V. Sviridov[11]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
N.E. Semenov[1]
MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
N.N. Semenov[1]
MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
O.A. Smirnova[1]
MD, PhD , Research Scientist, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
I.S. Stilidi[3]
MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
A.V. Sytov[3]
MD, PhD, Head of the Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
P.S. Feoktistova[1]
MD, PhD, Head of the Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
V.M. Homyakov[19]
MD, PhD, Head of the Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute.
T.V. Khorobrykh[5]
MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department, First Moscow State Medical University I.M. Sechenov (Sechenov University).
I.E. Khoroshilov[4]
MD, PhD, DSc, Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
V.V. Tsvirkun[1]
MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.
A.E. Shestopalov[20]
MD, PhD, DSc, Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Yu.V. Embutnieks[1]
MD, PhD, DSc, Head of the Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow.

Российский консенсус по периоперационной нутриционной поддержке при радикально-резектабельном раке желудка подготовлен по инициативе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ) по Дельфийской системе. Целью консенсуса являлось объединение мнений российских специалистов по наиболее актуальным вопросам периоперационной нутриционной поддержки при радикально-резектабельном раке желудка. Междисциплинарный консенсус объединил ведущих гастроэнтерологов, онкологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов.

Цель статьи: представить положения консенсуса по периоперационной нутриционной поддержке при радикально-резектабельном раке желудка.

Ключевые слова: *консенсус, рак желудка, нутриционная поддержка.*

The Russian consensus on perioperative nutrition support for resectable gastric cancer was prepared on the initiative of the Moscow clinical scientific center named after A.S. Loginov according to the Delphi method. The goal of consensus was to clarify and consolidate the opinions of Russian specialists on the most relevant issues of perioperative nutrition support for resectable gastric cancer. An interdisciplinary approach was provided by the participation of leading gastroenterologists, oncologists, anesthesiologists-intensive therapist, and surgeons.

Purpose of the article: to present the consensus on perioperative nutrition support for resectable gastric cancer.

Key words: *consensus, gastric cancer, nutritional support.*

Введение

Рак желудка занимает шестое место среди всех онкологических заболеваний в Российской Федерации (5,5%) и пятое – среди мужского населения (7,0%) [1]. Частота встречаемости нутриционной недостаточности при раке желудка составляет приблизительно 75% и зависит от стадии заболевания.

Нутриционная недостаточность оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и приводит к снижению общей выживаемости [2, 3]. Проведение периоперационной нутриционной подготовки пациентов позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений ориентировочно на 20% [4].

В представленном материале отражены положения консенсуса по некоторым из наиболее значимых проблем и вопросов современного подхода к периоперационной нутриционной поддержке при радикально-резектабельном раке желудка. Для реализации текущей задачи были приглашены 47 экспертов (гастроэнтерологи, онкологи, анестезиологи-реаниматологи и хирурги), представляющие 20 учреждений из пяти городов России. Список вопросов для обсуждения был сформирован инициативной группой из двенадцати представителей экспертного комитета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» и разослан тридцати пяти специалистам утверждающего комитета.

Консенсус позволил обобщить современный взгляд на названную проблему, а также наметить наиболее обоснованные пути ее решения. Эксперты подготовили литературные справки по порученным им вопросам. Они изучили соответствующие положения зарубежных консенсусов, проанализировали публикации, оценили доказательную базу, позицию по данному вопросу, принятую в России, и предложили положения для голосования. Полученные литературные справки были объединены в единый документ, который был вновь разослан всем экспертам Консенсуса для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн-голосовании. Голосование прошло по Дельфийской системе с использованием шестибалльной шкалы Лайкерта: «1» означало «полностью согласен» (A+), «2» – «согласен с небольшими замечаниями» (A), «3» – «согласен со значительными замечаниями» (A–), «4» – «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D–), «5» – «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D), «6» – «категорически не согласен» (D+).

Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A+, A, A–) более ⅔ экспертов (более 67%). Уровень доказательности и сила рекомендаций по каждому из положений консенсуса определялись авторами из той или иной экспертной группы, занимавшейся своим блоком вопросов на основании «Методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций» [5], а также шкал, используемых в мировой практике для консенсусных документов [6–8]. Итоги работы и результаты голосования были представлены на 50-й Юбилейной научной сессии ЦНИИГ «Консенсус – основа клинических рекомендаций», в рамках которой проходило обсуждение консенсуса «Периоперационная нутриционная поддержка при радикально-резектабельном раке желудка». (Москва, 1 марта 2024 г.). Структуру Российского консенсуса по периоперационной нутриционной поддержке при радикально-резектабельном раке желудка составили 13 положений. Представленные положения по периоперационной нутриционной поддержке дают возможность оптимизировать алгоритм обследования и ведения больного с целью минимизации осложнений.

Положения Консенсуса

1. Нужно ли проводить оценку нутритивного статуса у всех пациентов с нестенозирующей опухолью желудка в предоперационном периоде?

Пациенты с опухолью желудка входят в группу высокого риска развития нутритивной недостаточности, влияющей на послеоперационные осложнения, поэтому рекомендовано оценивать нутритивный статус у всех пациентов с опухолью желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 83,7% D– 0%

A 14,3% D 0%

A– 2% D+ 0%.

Уровень доказательности А, класс рекомендаций 1

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место среди всех злокачественных новообразований в мире, что составляет около миллиона впервые диагностированных случаев рака желудка в 2020 году. В Центральной и Восточной Европе количество новых пациентов превысило отметку в 65 тысяч [9]. Частота встречаемости нутритивной недостаточности при РЖ составляет приблизительно 75% и зависит от стадии заболевания. Нутритивная недостаточность влияет на общую выживаемость и качество жизни пациентов [3–5]. У 50% госпитализированных онкологических пациентов и у 30% амбулаторных пациентов диагностируется саркопения [10]. Нутритивная подготовка пациентов позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений приблизительно на 20% [4].

2. Нужно ли повторно проводить скрининг нутритивного риска за 7 дней до операции у всех пациентов, не получавших превентивную нутритивную терапию?

Целесообразно проводить повторный скрининг нутритивной недостаточности с использованием дополнительных критериев (включая GLIM) не менее чем за 7 дней до оперативного вмешательства у всех пациентов, не получавших превентивную нутритивную терапию.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 61,2% D– 2%

A 32,7% D 2%

A– 2% D+ 0%.

Уровень доказательности В, класс рекомендаций 2b

В период до оперативного вмешательства нутритивный статус пациента может ухудшиться и, по данным рекомендаций по нутритивной поддержке у онкологических больных, минимальное эффективное время предоперационной нутритивной подготовки как раз и составляет 7 дней. Таким образом, пациент, заранее не получавший нутритивную поддержку, сможет подготовиться к операции [11]. Нутритивная поддержка, начавшаяся после операции, не оказывает значимого влияния на частоту осложнений [12]. Помимо общепринятых шкал нутритивной недостаточности, мы рекомендуем проводить диагностику по так называемым «Критериям глобальной инициативы лидеров по проблемам нутритивной недостаточности» (Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM; см. Приложение 1), которые позволяют диагностировать недостаточность питания по двум основным критериям:

- фенотипическому (снижение массы тела, низкий индекс массы тела (ИМТ), потеря мышечной массы);
- этиологическому (снижение потребления пищи, системное воспаление/тяжесть заболевания) [13].

Многочисленные исследования показали, что эти дополнительные критерии позволяют чаще выявлять и более полно оценивать нутритивную недостаточность. Однако этот метод вспомогательной диагностики внедрен в клиническую практику сравнительно недавно, поэтому использование критериев GLIM у пациентов с онкологическими заболеваниями нуждается в дальнейшем изучении [14, 15].

3. Существует ли соответствие шкалы ESMO-2008 и биохимических маркеров нутритивной недостаточности?

В настоящее время не существует достоверных данных о корреляции биохимических маркеров нутритивной недостаточности и шкал оценки нутритивного риска.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 63,3% D– 4,1%

A 22,4% D 4,1%

A– 4,1% D+ 2%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2a.

Шкалы ESMO-2008 (см. Приложение 2) и NRS-2002 (см. Приложение 3) отражают необходимость проведения нутритивной поддержки больным со сниженным нутритивным статусом [16, 17]. Однако консенсусы ESMO-2008, ASCO-2020 и критерии нутритивной недостаточности GLIM не предусматривают при оценке степени нутритивной недостаточности каких-либо биохимических или других лабораторных маркеров [13, 18].

В то же время процесс развития нутритивной недостаточности у больных раком ЖКТ достаточно хорошо охарактеризован. Основной его причиной является хроническое воспаление, оцениваемое соотношениями лимфоциты/моноциты, тромбоциты/лимфоциты, нейтрофилы/лимфоциты. Оно вызывается продукцией различных цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН-γ, СРБ) и выражается в нарушении белок-синтезирующей функции, оцениваемой по уровню общего белка и альбумина [19]. В конечном счете все это приводит к развитию саркопении, одного из ключевых маркеров нутритивной недостаточности. Если консенсус ESMO-2008 и выработанная на его основе шкала оценки нутритивной недостаточности были разработаны для широкого круга онкологических пациентов, то маркеры нутритивной недостаточности применялись в основном специалистами, в задачу которых входила оценка возможности развития послеоперационных осложнений у резектабельных больных в ближайшей перспективе, а в более отдаленной – влияния нутритивной недостаточности на общую выживаемость пациентов.

Достаточно широкую оценку предоставляли следующие прогностические шкалы (см. Приложение 4):

- прогностический нутритивный индекс = prognostic nutritional index (PNI) [20];
- контролируемый нутритивный статус = controlling nutritional status score (CONUT) [21];

индекс риска питания = nutritional risk index (NRI) [22];

- гериатрический индекс риска питания = geriatric nutritional risk index (GNRI) [23].

Метаанализ шкал нутритивной недостаточности, проведенный в 2020 г., показал, что оценка по шкале PNI коррелирует с общей выживаемостью, но не обязательно связана с вероятностью послеоперационных осложнений [24]. Корреляция с общей выживаемостью, оцененная по шкале CONUT, выглядела не очень убедительно, а вероятность послеоперационных осложнений – наоборот. Шкала NRI продемонстрировала некоторую взаимосвязь как с отдаленными результатами, так и с вероятностью послеоперационных осложнений. Те же выводы были сделаны и для шкалы GNRI [25]. Также в отношении прогноза послеоперационных осложнений и отдаленных результатов оценивали и изолированные маркеры: уровень гемоглобина, альбумина, СРБ.

При оценке непосредственных и отдаленных результатов в зависимости от уровня гемоглобина данные оказались противоречивы. Некоторые исследования показывали его связь с выживаемостью, но не с вероятностью послеоперационных осложнений, другие, наоборот, подтверждали связь данного показателя с вероятностью послеоперационных осложнений [24, 25]. Такие же противоречивые результаты были показаны и в отношении альбумина [26, 27]. Схожие результаты были отмечены и для прогностического значения уровня С-реактивного белка (СРБ) [25, 26].

Таким образом, можно отметить, что уровень биохимических маркеров и их сочетание, вероятнее

всего, отражает нутритивный статус, однако современные рекомендации не предлагают никаких конкретных мер для коррекции такого рода нарушений. Изучение биохимических маркеров сегодня стало предметом академического интереса, не воплотившегося в непосредственные клинические рекомендации. Исключение составляет лишь шкала ESMO-2008, основанная на антропометрических данных.

4. Отражает ли шкала ECOG нутритивный статус?

Шкала ECOG не может полностью отражать нутритивный статус пациентов с опухолевыми заболеваниями и требует проведения дополнительного скрининга.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 71,4% D– 6,1%

A 14,3% D 4,1%

A– 2% D+ 2%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2a.

Шкала ECOG (Восточной объединенной онкологической группы = Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status; см. Приложение 5) была в свое время создана и поныне широко используется для прогноза течения заболевания и решения вопроса о целесообразности и выполнимости какого-либо противоопухолевого лечения.

Согласно этой шкале, по отношению к пациентам с ECOG 0–1 можно рассматривать все возможные виды лечения, у пациентов с ECOG 2 есть существенные ограничения при проведении противоопухолевого лечения (неважно, хирургического, лекарственного или лучевого), если иметь в виду улучшение его отдаленных результатов, в то время как пациентов с ECOG 3–4 чаще всего вообще не рассматривают в качестве кандидатов на проведение противоопухолевого лечения, так как это не меняет (особенно в лучшую сторону) их прогноз.

Таким образом, консенсусы и шкалы, затрагивающие вопросы о необходимости проведения нутритивной поддержки, в основном посвящены пациентам со шкалой оценки общего состояния пациента ECOG 0–2 [28–31].

В качестве иллюстрации можно упомянуть исследование, проведенное в 2008 г. S-E. Al-Batran. В нем оценивалась эффективность тройной комбинации химиотерапии первой линии в режиме FLOT [32]. Пациентов с ECOG-статусом было включено только 15,3%. Вывод: отсутствие единой базы данных о пациентах онкологического профиля не позволяет отслеживать статус ECOG и нутритивную недостаточность в процессе терапии.

Тем не менее у радикально оперированных по поводу рака желудка больных оценка нутритивного статуса наряду со статусом по шкале ECOG имеет и прогностическое значение. Это было отмечено в работах D. Kuroda и B. Akagunduz [33, 34]. В качестве оценки нутритивного статуса в обоих случаях использовалась шкала Controlling Nutritional Status score (CONUT), включавшая уровень альбумина, холестерин и число лимфоцитов.

В ретроспективной работе L.X. Ma, проведенной в 2021 г., у 175 больных метастатическим раком желудка при многофакторном анализе в качестве независимых факторов прогноза выживаемости были использованы статус по ECOG и индекс нутритивного риска (ИНР = nutritional risk index – NRI), рассчитанный по формуле: 1,519×альбумин (г/л)+0,417×(масса тела в момент исследования (кг)/масса тела обычная (кг))×100 [28]. Показатель ИНР, составляющий менее 97,5, позволяет предположить наличие нутритивной недостаточности. Среди всех больных ECOG≥2 был зафиксирован у 21%, низкий ИНР (<97,5) у 33%, саркопения диагностирована у 39% методом КТ-саркометрии.

Таким образом, статус пациента следует оценивать, применяя только комплексные методы (ECOG, ИНР, КТ-саркометрию). Однако нельзя забывать и о субъективности оценки по шкале ECOG, как показателе, зависящем от опыта исследователя, что и было продемонстрировано в 2019 г. исследованием E. Neeman [29].

В клинической практике контингент пациентов с резектабельным раком желудка на дооперационном этапе соответствует ECOG 0–1, значительно реже ECOG 2 и практически никогда – ECOG 3-4.

5. Гипопротеинемия/гипоальбуминемия могут служить маркерами осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с радикально-резектабельным раком желудка?

Изолированная гипоальбуминемия может служить маркером риска развития послеоперационных осложнений, однако чувствительность данного показателя ниже, чем при определении дельты альбумина. Изолированная гипопротеинемия не упоминается в литературе как маркер осложнений у пациентов с радикально-резектабельным раком желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 55,1% D– 0%

A 34,7% D 0%

A– 6,1% D+ 4,1%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

Альбумин является одним из основных антиоксидантных белков. Связываясь с такими молекулами, как билирубин и гомоцистеин, он предотвращает перекисное окисление липидов [35]. Низкая концентрация альбумина в плазме может свидетельствовать о предшествующем длительном белковом дефиците, а также позволяет верифицировать пациентов повышенного риска развития неблагоприятного исхода [36]. В недавнем исследовании H. Kendall было показано, что у пациентов, которых госпитализировали в отделения

интенсивной терапии при уровне сывороточного альбумина ≤24,5 г/л, выживаемость снижалась на 63,4%, а при уровне сывороточного альбумина ≤14,5 г/л – на 76,4% [37]. Гипоальбуминемия – широко используемый показатель нутритивной недостаточности, который является предиктором послеоперационных осложнений и худшей выживаемости при раке желудка [38]. При уровне альбумина менее 25 г/л значительно уменьшается терапевтический эффект применяемых лекарственных средств, увеличивается риск побочных эффектов, вероятность послеоперационных осложнений может возрастать в 4 раза, а смертность – в 6 раз [39, 40]. Однако в настоящее время шире используется определение дельты альбумина, т.е. относительного снижения альбумина [41]. В систематическом обзоре, включавшем в себя 16 исследований (9 ретроспективных и 7 проспективных), чувствительность дельты к прогнозированию послеоперационных осложнений составила от 63 до 84%, а специфичность – от 61 до 84% [42]. В исследовании, проведенном I. Labgaa et al. было выявлено, что снижение уровня сывороточного альбумина коррелировало с объемом операции, послеоперационными осложнениями и продолжительностью пребывания в стационаре. Снижение концентрации сывороточного альбумина ≥10 г/л в одной из групп было связано с трехкратным повышением риска послеоперационных осложнений [43].

6. Надо ли всем пациентам при стандартном течении послеоперационного периода и восстановленной моторике ЖКТ начинать сиппинг специализированными олигомерными смесями?

Специальные энтеральные смеси помогают обеспечить суточную потребность в энергии и белке, благоприятно воздействуя как на ранний послеоперационный период, так и на отдаленные результаты.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 55,1% D– 10,2%
A 16,3% D 2%
A– 10,2% D+ 6,1%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

В последние годы дополнительные энтеральные смеси относят к самым важным формам нутритивной поддержки онкологических пациентов в послеоперационном периоде [44]. В проспективном исследовании R.D. Constansia et al. было показано, что у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в брюшной полости, отмечалось недостаточное потребление белка и калорий (90% и 82% соответственно), что в конечном итоге приводило к большему числу осложнений [45]. Как единичные проспективные исследования, например, Y. Kimura et al., так и метаанализы с участием 583 пациентов и 606 пациентов показали, что использование специализированных энтеральных смесей приводило к уменьшению количества инфекционных осложнений, снижению летальности, улучшению качества жизни, в том числе за счет замедления или отсутствия снижения массы тела [46–49]. Метаанализ, проведенный с участием 1743 пациентов, показал, что назначение дополнительных энтеральных смесей в послеоперационном периоде предотвращает выраженное снижение массы тела по сравнению с обычным рационом питания в связи с неполным восполнением энергетических потребностей после резекции желудка [50]. Снижение массы тела напрямую влияет на общую выживаемость [51, 52]. Раннее энтеральное питание специализированными смесями с первых суток после операции в отсутствие противопоказаний также способствует более ранней активизации моторики кишечника, что является профилактикой развития синдрома кишечной недостаточности и не сопровождается увеличением частоты несостоятельности анастомозов. В настоящее время не выявлен какой-либо определенный вид смеси, обладающий выраженными преимуществами [53–55].

7. Всегда ли обязательна превентивная еюностомия в качестве доступа для энтерального питания при гастрэктомии у пациентов с тяжелой нутритивной недостаточностью?

Превентивная еюностомия не является обязательной рутинной процедурой при гастрэктомии у пациентов с тяжелой нутритивной недостаточностью при условии полной компенсации и стабилизации нутритивного статуса в дооперационном периоде.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 67,3% D– 0%
A 18,4% D 4,1%
A– 6,1% D+ 4,1%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2a.

В раннем послеоперационном периоде возможности потребления пациентом адекватного количества энергии и белка значительно снижаются из-за травматичности вмешательства, стрессового гиперкатаболизма, послеоперационной боли и тошноты [56].

Ранняя энтеральная нутритивная поддержка после гастрэктомии позволяет компенсировать нарушения метаболизма, вызванные хирургической травмой, поддержать барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, снизить частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и длительность госпитализации, ускоряя восстановление пациентов [88, 89, 106]. Раннее начало энтерального питания после гастрэктомии рекомендовано Европейским обществом клинического питания и обмена веществ (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN) [57]. Показаниями являются невозможность перорального питания, тяжелые нутритивные расстройства и потери массы тела >10% от исходной за последние 6 месяцев [58]. В исследовании K. Li

et al., включавшем 249 больных с формированием еюностомы при гастрэктомии в послеоперационном периоде, были продемонстрированы более высокий уровень альбумина (39,63±5,31 против 36,13±5,07 г/л, p=0,005) и уровень преальбумина (181,00±48,32 против 146,00±38,65 мг/л, p=0,002). При этом формирование еюностомы не увеличивало общую частоту хирургических осложнений (OR=1,21, p=0,79), не влияло на частоту несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза (OR=0,58, p=0,53), повторных вмешательств (OR=0,22, p=0,23) и пареза желудочно-кишечного тракта (OR=6,35, p=0,08) [59].

Американское онкологическое общество (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) рекомендует формировать еюностому, чтобы улучшить переносимость последующей адъювантной химиотерапии на фоне нутритивного дефицита [60]. Таким образом, обеспечение лучшей толерантности к лечению потенциально может улучшить отдаленные результаты и выживаемость [61]. Тем не менее H.J.F. Brenkman et al. продемонстрировали, что еюностомия позволяла уменьшить потерю веса только в раннем послеоперационном периоде, в отдаленной же перспективе потеря массы тела пациентов с еюностомой не отличалась от группы больных без таковой [62]. В исследовании S.H. Patel et al. были оценены ближайшие результаты 132 гастрэктомий у больных с нарушением нутритивного статуса, и отличий в уровне сывороточного альбумина в послеоперационном периоде, а также в частоте завершения полного цикла адъювантной химиотерапии выявлено не было, что ставит под сомнение потенциальные преимущества еюностомии у данной категории пациентов [63]. Исследование A.M. Blakely et al. также указывает на приоритетность других способов обеспечения нутритивной поддержки в раннем послеоперационном периоде: к примеру, это мог бы быть назоинтестинальный зонд и парентеральный доступ. Авторы объясняли это частотой развития специфических осложнений при формировании еюностомы во время гастрэктомии (12,8% осложнений Clavien>II) [64].

8. Способно ли зондовое энтеральное питание у пациентов после гастрэктомии в раннем послеоперационном периоде полностью обеспечить суточную потребность в энергии и белках?

Зондовое энтеральное питание способно полностью обеспечить суточную потребность в энергии и белках у большинства пациентов в раннем послеоперационном периоде, однако в случае развития хирургических осложнений (например, кровотечений), тактика нутритивной терапии должна меняться.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 63,3% D– 2%
A 18,4% D 2%
A– 8,2% D+ 6,1%.

Уровень доказательности С, класс рекомендаций 2b.

Энтеральное питание, каким бы доступом оно ни производилось, имеет преимущества над парентеральным в отношении ускорения восстановления моторики ЖКТ и профилактики осложнений [65–68].

9. Влияет ли состояние нутритивного статуса больных радикально-резектабельным раком желудка на интенсивность адъювантной химиотерапии (одно- или двухкомпонентные режимы)?

При выраженной нутритивной недостаточности возможно использование монотерапии и/или редуцированных доз цитостатиков без потери эффективности.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 51,1% D– 2%
A 28,6% D 2%
A– 12,2% D+ 4,1%.

Уровень доказательности В, класс рекомендаций 2b.

На сегодняшний день нет единой точки зрения на оптимальный метод противоопухолевой лекарственной терапии радикально-резектабельного рака желудка. В исследованиях, проведенных более 10 лет назад в Юго-Восточной Азии, показано преимущество адъювантного лечения [69, 70], в Европе преобладает принцип проведения периоперационной химиотерапии [71], в Северной Америке химиотерапию сочетают с радиотерапией (химиорадиотерапией) [72–74]. Улучшение отдаленных результатов лечения при использовании адъювантной монотерапии препаратом S1 было убедительно показано в японском исследовании ACTS-GC [69]. Необходимо отметить, что это исследование было остановлено по рекомендации независимого комитета по мониторингу данных и безопасности, поскольку первый промежуточный анализ, проведенный через 1 год после завершения набора пациентов, показал, что в группе монохимиотерапии с использованием S-1 – перорального метаболита 5-фторурацила, – общая выживаемость была выше, чем в группе только хирургического лечения (p=0,002). Дальнейший анализ данных больных, включенных в исследование, продемонстрировал убедительное улучшение трехлетней общей выживаемости в группе монотерапии S1: 80,1%, в сравнении с 70,1% (ОР 0,68; 95% ДИ, 0,52–0,87; p=0,003). В исследовании CLASSIC, проведенном в 2012 г. в Южной Корее, было показано улучшение пятилетней общей выживаемости с 69% до 78% у больных, получавших 8 курсов противоопухолевого лечения в послеоперационном периоде комбинации двух препаратов: оксалиплатина и капецитабина [70]. Таким образом, данные двух крупных рандомизированных исследований не выявили преимущества двухкомпонентной адъювантной химиотерапии радикально оперированных больных раком желудка над однокомпонентной.

В 2020 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования ARTIST-2 с участием 546 пациентов, оперированных по поводу рака желудка II-III стадий, получавших адъювантную химиотерапию S-1, либо сочетание S-1 и оксалиплатина и S-1 + оксалиплатин и лучевая терапия [75]. В итоге было показано, что применение двухкомпонентного режима демонстрировало лучшие результаты, чем монотерапия (трехлетняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 74,3% против 64,8%). В то же время в ретроспективном исследовании 2018 г. при сравнении эффективности применения в адъювантном режиме S-1 (монотерапия) или XELOX (комбинированный режим) после хирургического лечения по поводу рака желудка с D2 лимфаденэктомией у 1088 больных улучшение результатов было продемонстрировано только для больных со стадиями IIIB-IIIC [76].

Попытка ответить на вопрос об оптимальном режиме лечения была сделана в рандомизированном исследовании GO2, опубликованном в 2021 году [77]. В это исследование было включено 514 пожилых или ослабленных больных раком желудка, желудочно-пищеводного перехода и пищевода. Все пациенты получали режим XELOX. Группа A получала полную дозу (оксалиплатин 130 мг/м^2 каждые 3 недели, капецитабин 625 мг/м^2 по 2 раза в день, 2 недели, цикл 21 день). Группы B и C получали тот же режим с редукцией дозы на 20% и 40% соответственно. При оценке времени до прогрессирования по сравнению с группой больных, получавших полные дозы препаратов, в обеих группах не было продемонстрировано различий (A против B OR 1,09; 95% ДИ, 0,89–1,32 и A против C OR 1,10; 95% ДИ, 0,90–1,33).

Использование редуцированной дозы цитостатиков до 40% в группе C у пожилых и ослабленных пациентов по эффективности оказалось сопоставимым с применением полной дозы цитостатиков. Эти результаты представляют большой интерес в связи с поставленной задачей – персонализацией подхода к терапии пожилых и ослабленных пациентов, решению каковой и было посвящено первое крупное рандомизированное исследование GO2. Важно подчеркнуть, что в данном случае использовалась гериартрическая шкала оценки статуса пациентов, включающая более широкий спектр параметров, нежели только оценка нутритивного статуса. В результате исследования был сделан вывод о безусловной необходимости индивидуального подхода к пожилым и/или ослабленным пациентам.

10. Предотвращает ли инсулинорезистентность применение углеводной нагрузки за 2 часа до операции и в периоперационном периоде?

Применение углеводной нагрузки до операции предотвращает инсулинорезистентность в периоперационном периоде.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 63,3% D– 2%

A 26,5% D 2%

A– 4,1% D+ 2%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2a.

За последние годы наблюдается изменение парадигмы в сторону отказа от голодания в предоперационном периоде. Применение 400 мл углеводов перед проведением плановой операции приводит к секреции инсулина аналогично той, которая наблюдается после приема обычной пищи, не увеличивая при этом риски аспирации [78]. Подобная активизация метаболизма облегчает реакцию на посттравматический стресс [79, 80]. Согласно рекомендациям ESPEN и клиническим рекомендациям по периоперационной нутритивной поддержке Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР), тем пациентам, которые могут свободно принимать жидкость, можно давать напитки, содержащие углеводы. Тем самым снижается выраженность инсулинорезистентности, послеоперационной гипергликемии, потерь белка, потери тощей массы тела, послеоперационной тошноты и рвоты; уменьшается ослабление функций мускулатуры, а также нивелируется тревожность [57, 80]. При наличии противопоказаний и рисков аспирации (гастропарез у пациентов с сахарным диабетом, предшествующие оперативные вмешательства на желудке и пищеводе, стенозирующие процессы выходного отдела желудка) можно заменить пероральный прием углеводов на внутривенный (введение 10–20% глюкозы со скоростью 5 мг/кг в минуту) [80, 81]. Метаанализ с участием 507 пациентов показал, что предоперационная углеводная нагрузка способствует сокращению сроков пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии на 50%, а потребность в инсулине снижается на 35% [82]. Исследование, проведенное в 2018 г. L. Gianotti et al., также показало снижение потребности в инсулине и уменьшение гипергликемии в послеоперационном периоде у тех пациентов, кто получил перед операцией углеводную нагрузку [83].

11. Индивидуальный расчет белка и/или энергетической потребности при стандартном течении послеоперационного периода приведет к большей эффективности нутритивной поддержки?

В настоящее время рекомендовано использование индивидуального расчета белка и энергетической потребности.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 71,4% D– 2%

A 24,5% D 0%

A– 2% D+ 0%.

Уровень доказательности A, класс рекомендаций 1.

Рекомендуется раннее энтеральное питание (в течение первых 24 часов) с постепенным увеличе-

нием объема и выходом на целевые показатели по поступлению белка и энергии на 3–6 день [65, 84].

Согласно рекомендациям, ESPEN и клиническим рекомендациям по периоперационной нутритивной поддержке ФАР, потребность в энергии и белке рекомендовано определять эмпирически: 1–1,5 г/кг/сут и 25–30 ккал/кг в сутки [80, 85–87].

12. Влияет ли состояние нутритивного статуса на выбор тактики лечения больных радикально-резектабельным раком желудка (неоадъювантная химиотерапия или первичная операция)?

Состояние нутритивного статуса влияет на выбор тактики лечения больных радикально-резектабельным раком желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 63,3% D– 4,1%

A 22,4% D 4,1%

A– 0% D+ 6,1%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

Риск развития нутритивной недостаточности при раке желудка считается одним из наиболее высоких среди всех онкологических заболеваний. Нутритивная недостаточность разной степени выраженности развивается у 87% пациентов, из которых около 15% уже на момент установления диагноза имеют потерю массы тела до 10% за последние 6 месяцев [88, 89]. Вообще, каждый пятый пациент онкологического профиля теряет 5–10% от исходной массы тела [90, 91]. При раке желудка нутритивная недостаточность может усугубляться вследствие дисфагии на фоне обструкции при кардиоэзофагеальном раке, а также за счет нарушения эвакуации из желудка при блоке выходного отдела опухолью или вследствие рецидивирующих кровотечений из опухоли [92]. Степень выраженности нутритивной недостаточности оценивается в соответствии с критериями GLIM [30]. Необходимо учесть, что в случае назначения периоперационной химиотерапии исходный нутритивный статус пациента может ухудшаться в еще большей степени, что негативно скажется на результатах лечения [93, 94]. Недостаточность питания у больных раком желудка может ограничивать спектр вариантов лечения [95].

В метаанализе, опубликованном в 2016 г., Y. Yang et al. оценили результаты 10 исследований с участием 3396 пациентов, прооперированных по поводу рака желудка. Исследование показало, что в группе пациентов со значением прогностического нутриционного индекса PNI≤45,5 риск развития осложнений был в 1,74 раза выше, а общая выживаемость в 1,82 раза ниже [96]. Наличие нутритивной недостаточности повышает частоту развития инфекций области хирургического вмешательства после гастрэктомии с 14 до 35,5%, а десятидневный курс нутритивной подготовки позволяет снизить ее до 17% [92]. Развитие хирургических осложнений определяет онкологические результаты. При осложненном течении послеоперационного периода пятилетняя безрецидивная выживаемость при местнораспространенном раке желудка снижается с 76,2 до 65,1%, а при тяжести осложнений по Clavien-Dindo>II класса этот показатель снижается до 53,7% [97]. Одной из причин усугубления недостаточности питания могут быть побочные эффекты химиотерапии [58, 88]. При раке желудка значение PNI<45 перед началом неоадъювантной химиотерапии является независимым предиктором снижения общей выживаемости [94]. По данным литературы, прослеживается тенденция: если в процессе проведения химиотерапии величина PNI уменьшается, то трехлетняя общая выживаемость по сравнению с группой стабильного PNI снижается с 76,4 до 41% [93]. Но используемая в подборе дозировок формула площади поверхности тела не учитывает соотношение жировой и мышечной массы, что нередко приводит к необходимости снижения доз цитостатиков в ходе лечения [98]. Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что скрининг питания пациентов первично-резектабельным раком желудка является приоритетной задачей планирования специализированного лечения. Для его осуществления необходимо использовать различные инструменты, которые можно сгруппировать в 6 основных категорий:

- оценку антропометрических данных;
- анкетирование по питанию и пищевым привычкам;
- анализ биохимических показателей крови (уровень белков, микроэлементов, витаминов);
- функциональные тесты;
- инструментальные исследования;
- специальные тесты для определения степени нутритивной недостаточности и последующей коррекции [2].

13. Должна ли меняться в зависимости от нутритивного статуса интенсивность неоадъювантной химиотерапии (трех- или двухкомпонентные режимы)?

Интенсивность неоадъювантной химиотерапии не меняется в зависимости от нутритивного статуса.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 40,8% D– 6,1%

A 38,8% D 0%

A– 8,2% D+ 6,1%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

По опубликованным данным, после хирургического лечения пациентов IIB–III стадий рака желудка пятилетняя общая выживаемость составляет от 18% до 50% [99]. Столь неудовлетворительные результаты диктуют необходимость проведения комбинированного лечения, в качестве компонента которого рассматривается периоперационная химиотерапия. Стратегия

периоперационной химиотерапии при раке желудка подтверждена данными хорошо спланированных крупных рандомизированных исследований [71, 100, 101].

Таково было, к примеру, британское исследование MAGIC, результаты которого опубликовали в 2006 г. [100]. В нем 503 пациента рандомизировали в группу периоперационной химиотерапии для получения 6 курсов в режиме ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил: 3 курса до операции и 3 курса после) или только хирургического лечения. Было показано значительное увеличение пятилетней общей выживаемости в группе комбинированного лечения – 36% vs 23%. Схожие результаты, опубликованные в 2011 г., были показаны и во французском исследовании FNCLCC/FFCD. В нем 224 больных были рандомизированы в группу периоперационной химиотерапии цисплатин+5-фторурацил или в группу, получавшую только хирургическое лечение [101]. В группе, получавшей периоперационную химиотерапию, было установлено увеличение пятилетней общей выживаемости с 24% до 38%. И, наконец, в 2019 г. в Германии было проведено исследование FLOT-4, в котором сравнивали периоперационную химиотерапию в режиме FLOT (оксалиплатин/5-фторурацил/доцетаксел) и ECF [71]. Было показано увеличение пятилетней общей выживаемости с 36% до 58% в группе, получавшей химиотерапию в режиме FLOT.

Преимущества использования периоперационного противоопухолевого лечения пациентов при РЖ включают: уменьшение размеров опухоли, достижение R0-резекции, увеличение частоты полного патоморфоза, улучшение безрецидивной и общей выживаемости, отбор пациентов для дальнейшего хирургического лечения, а также лучшую переносимость противоопухолевого лечения [102]. Тактика ведения больных при радикально-резектабельном раке желудка предполагает соблюдение протокола неоадъювантной химиотерапии с последующим выполнением хирургического этапа лечения. Отклонение от протоколов неоадъювантной химиотерапии (редукция дозы, увеличение интервалов лечения, уменьшение числа курсов) может привести к ухудшению отдаленных результатов.

Усиление катаболизма, связанное с назначением неоадъювантной химиотерапии у больных раком желудка, потенциально может способствовать усугублению нутритивной недостаточности и развитию саркопении [103–106], влияя на послеоперационные осложнения и выживаемость. Нутритивная недостаточность может приводить к усугублению токсичности химиотерапевтических препаратов и худшей переносимости лечения [107].

Показано, что у больных с нарастающей кахексией гораздо реже наблюдается развитие лекарственного патоморфоза и ухудшаются отдаленные результаты. Необходимо отметить, что нутриционная поддержка при проведении неоадъювантной химиотерапии, включающей протоколы профилактики тошноты, рвоты и нейтропении, позволяет избежать редукции доз и существенно снизить частоту послеоперационных осложнений, тем самым оказывая положительное влияние на отдаленные результаты терапии [108].

Наиболее спорные вопросы

Во время проведения Консенсус-сессии в очном варианте были дополнительно представлены наиболее спорные вопросы, по которым участники конференции провели голосование со следующими результатами.

Надо ли всем пациентам при стандартном течении послеоперационного периода и восстановленной моторике ЖКТ начинать сипинг специализированными олигомерными смесями?

Специальные энтеральные смеси помогают обеспечить суточную потребность в энергии и белке, благоприятно воздействуя как на ранний послеоперационный период, так и на отдаленные результаты.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 65,7% D– 5,7%
A 25,7% D 2,9%
A– 0% D+ 0%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

Влияет ли состояние нутритивного статуса больных радикально-резектабельным раком желудка на интенсивность адъювантной химиотерапии (одно- или двухкомпонентные режимы)?

При выраженной нутритивной недостаточности возможно использование монотерапии и/или редуцированных доз цитостатиков без потери эффективности.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 8,3% D– 16,7%
A 8,3% D 8,3%
A– 29,2% D+ 29,2%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 3.

Влияет ли состояние нутритивного статуса на выбор тактики лечения больных радикально-резектабельным раком желудка (неоадъювантная химиотерапия или первичная операция)?

Состояние нутритивного статуса влияет на выбор тактики лечения больных радикально-резектабельным раком желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 45,5% D– 0%
A 31,8% D 0%
A– 13,6% D+ 9,1%

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

Должна ли меняться интенсивность неоадъювантной химиотерапии (трех- или двухкомпонентные режимы) в зависимости от нутритивного статуса?

Интенсивность неоадъювантной химиотерапии не меняется в зависимости от нутритивного статуса.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 29,2% D– 4,2%
A 29,2% D 4,2%
A– 4,2% D+ 29,2%

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 3.

Таким образом, по трем вопросам из четырех согласие не было достигнуто, и было принято решение о доработке вопросов и положений. Затем доработанные вопросы были повторно отправлены всем экспертам для голосования. Были получены следующие результаты:

Влияет ли состояние нутритивного статуса больных радикально-резектабельным раком желудка на интенсивность адъювантной химиотерапии (одно- или двухкомпонентные режимы)?

Состояние нутритивного статуса пациентов радикально-оперированным раком желудка влияет на интенсивность адъювантной химиотерапии (одно- или двухкомпонентные режимы).

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 67,4% D– 0%
A 30,2% D 2,3%
A– 0% D+ 0%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

При нутритивной недостаточности 0–1 степени показано назначение двухкомпонентной адъювантной химиотерапии; при 2 степени возможно назначение однокомпонентной химиотерапии или двухкомпонентной адъювантной химиотерапии в редуцированных дозах; при 3 степени нутритивной недостаточности целесообразность назначения адъювантной химиотерапии сомнительна и ограничена стационарами, в которых есть возможность одновременного парентерального питания.

Влияет ли состояние нутритивного статуса на выбор тактики лечения больных радикально-резектабельным раком желудка (T1-2N0)?

Состояние нутритивного статуса не влияет на выбор тактики лечения больных радикально-резектабельным раком желудка. Однако интенсивность нутритивной терапии пациентов с 0–1 и со 2–3 степенями нутритивной недостаточности будет различной.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 51,1% D– 2%
A 28,6% D 2%
A– 12,2% D+ 4,1%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

Должна ли меняться в зависимости от нутритивного статуса интенсивность периоперационной химиотерапии (T3N0 или T любая N+) (трех- или двухкомпонентные режимы)?

Интенсивность периоперационной химиотерапии не меняется в зависимости от нутритивного статуса.

Уровень достигнутого соглашения:

A+ 51,1% D– 2%
A 28,6% D 2%
A– 12,2% D+ 4,1%.

Уровень доказательности B, класс рекомендаций 2b.

Обсуждение

Таким образом, наиболее дискуссионные вопросы, посвященные методам диагностики и коррекции нутритивной недостаточности, а также тактике химиотерапии, при проведении очного голосования не получили желательного соглашения как среди экспертов, так и среди проголосовавших во время конференции. После повторного рецензирования спорных вопросов и повторного голосования эксперты однозначно сошлись во мнении по проведению оценки нутритивного статуса у всех пациентов с опухолью желудка, в том числе не менее чем за 7 дней до операции.

Особое внимание было уделено применению шкал (ESMO 2008, NRS-2002), позволяющих назначать нутритивную терапию без предварительной оценки биохимических параметров на предоперационном этапе. В то же время шкала ECOG для такой цели неприменима: она должна использоваться только для прогноза течения заболевания и решения вопроса о целесообразности и принципиальной выполнимости какого-либо противоопухолевого лечения. Диагностическая ценность дельты альбумина в анализах пациентов выше чем наличие изолированной гипоальбуминемии, которая может служить маркером риска развития послеоперационных осложнений.

Были освещены вопросы, касающиеся методологии проведения нутритивной поддержки: показано применение углеводной нагрузки до операции с целью предотвращения инсулинорезистентности в периоперационном периоде, но преимуществ у какого-либо определенного вида смеси при начальном введении энтерального питания в раннем послеоперационном периоде не было выявлено. Повсеместное использование превентивной еюностомии – в том числе у пациентов с тяжелыми нутритивными нарушениями, – было признано нецелесообразным: в приоритете зондовое энтеральное питание, которое

способно полностью обеспечить суточную потребность в энергии и белках в раннем послеоперационном периоде. Его объем всегда рассчитывается индивидуально.

Основные моменты, касающиеся тактики химиотерапевтического лечения, дорабатывались повторно, после чего были достигнуты следующие соглашения: состояние нутритивного статуса не влияет на выбор тактики лечения больных радикально-резектабельным раком желудка, однако интенсивность нутритивной терапии пациентов с 0–1 и со 2–3 степенями нутритивной недостаточности будет различной.

При проведении адъювантной химиотерапии (одно- или двухкомпонентные режимы) ее интенсивность связана со степенью нутритивной недостаточности: при нутритивной недостаточности 0–1 степени показано назначение двухкомпонентной адъювантной химиотерапии, при нутритивной недостаточности 2 степени возможно назначение однокомпонентной химиотерапии или двухкомпонентной адъювантной химиотерапии в редуцированных дозах, при 3 степени нутритивной недостаточности целесообразность назначения адъювантной химиотерапии рассматривается как сомнительная: в таком случае ее можно проводить лишь в ограниченном числе стационаров, где есть возможность одновременного парентерального питания.

Таким образом, доработанные вопросы и ответы, принятые по ним, позволили прийти к единому мнению и согласовать общие положения по данной проблематике.

Заключение

В статье представлен Российский консенсус по периоперационной нутриционной поддержке при радикально-резектабельном раке желудка. Разработка и принятие Консенсуса прошли на 50-й юбилейной научной сессии ЦНИИГ «Консенсус – основа клинических рекомендаций». Принятый консенсус отражает современное состояние проблемы. Его отличает междисциплинарный подход, обеспеченный участием ведущих специалистов экспертного уровня: гастроэнтерологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов, онкологов, химиотерапевтов.

Повторное голосование по наиболее значимым вопросам, касающимся специфики проведения нутритивной поддержки у пациентов с радикально-резектабельным раком желудка и тактики химиотерапии, показало, что на сегодняшний день эти аспекты крайне важны. Их качественная разработка должна оказать положительное влияние на предупреждение осложнений, улучшение качества жизни и прогноза заболевания данной группы пациентов.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. – 2022.

2. *Serra F., Pedrazzoli P., Brugnatelli S., Pagani A., Corallo S., Rosti G., Caccialanza R., Viganò J., Carminati O.* Nutritional support management in resectable gastric cancer // Drugs Context. – 2022. – Vol. 11. – P. 2022-5-1.

3. *Baracos V.E.* Cancer-associated malnutrition // Eur J Clin Nutr. – 2018. – Vol. 72, № 9. – P. 1255–1259.

4. *West M.A., Wischmeyer P.E., Grocott M.P.W.* Prehabilitation and Nutritional Support to Improve Perioperative Outcomes // Curr Anesthesiol Rep. – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 340–349.

5. Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций / ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М. – 2017.

6. *Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 924–926.

7. *Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A., et al.* Going from evidence to recommendations // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 1049–1051.

8. *Sultan S., Falck-Ytter Y., Inadomi J.M.* The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 11. – P. 3.

9. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., 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. – May. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.

10. *Mulazzani G.E.G., Corti F., Della Valle S., Di Bartolomeo M.* Nutritional Support Indications in Gastroesophageal Cancer Patients: From Perioperative to Palliative Systemic Therapy. A Comprehensive Review of the Last Decade // Nutrients. – 2021. – Aug. 12. – Vol. 13, № 8. – P. 2766.

11. *Снеговой А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В., Кравцов С.А., Ларионова В.Б., Сельчук В.Ю., Сокуренко В.П., Хомяков В.М.* Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. – 2016.

12. *Потапов А.Л., Дорожкин А.Д., Гамаюнов С.В., и др.* Периоперационная нутритивная поддержка при раке желудка: современное состояние вопроса // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 114–121.

13. *Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D., et al.* GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community // Clin Nutr. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 1–9.

14. *Yin L., Chong F., Huo Z., Li N., Liu J., Xu H.* GLIM-defined malnutrition and overall survival in cancer patients: a meta-analysis // J Parenter Enteral Nutr. – 2023. – Vol. 47. – P. 207–219.

15. *Correia M.I.T.D., Tappenden K.A., Malone A., Prado C.M., Evans D.C., Sauer A.C., Hegazi R., Gramlich L.* Utilization and validation of the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): A scoping review // Clin Nutr. – 2022. – Vol. 41, № 3. – P. 687–697.

16. *Arends J., Strasser F., Gonella S.* Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // Special Article. – 2021. – P. 100092.

17. *Jie B., Jiang Z.M., Nolan M.T., et al.* Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk // Nutrition. – 2012. – Vol. 28. – P. 1022–1027.

18. *Saito H., Kono Y., Murakami Y., et al.* Postoperative serum albumin is a potential prognostic factor for older patients with gastric cancer // Yonago Acta Medica. – 2018. – Vol. 61, № 1. – P. 72–78.

19. *Brown L.R., Laird B.J.A., Wigmore S.J., Skipworth R.J.E.* Understanding cancer cachexia and its implications in upper gastrointestinal cancers // Curr Treat Options Oncol. – 2022. – Vol. 23. – P. 1732–1747.

20. *Onodera T., Goseki N., Kosaki G.* Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients // Nihon Geka Gakkai Zasshi. – 1984. – Vol. 85. – P. 1001–1005.

21. *Ulibarri J., Gonzalez-Madroño A., Villar N., et al.* CONUT: A tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population // Nutrición Hosp. – 2005. – Vol. 20. – P. 38–45.

22. *Aziz E.F., Javed F., Pratap B., et al.* Malnutrition as assessed by nutritional risk index is associated with worse outcome in patients admitted with acute decompensated heart failure: An ACAP-HF data analysis // Heart Int. – 2011. – Vol. 6. – P. e2–e2.

23. *Bouillanne O., Morineau G., Dupont C., et al.* Geriatric nutritional risk index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients // Am J Clin Nutr. – 2005. – Vol. 82. – P. 777–783.

24. *Lai P., Sud S., Zhang T., et al.* Palliative chemotherapy in advanced colorectal cancer patients 80 years of age and older // Curr Oncol. – 2016. – Vol. 23. – P. 144–153.

25. *Mikami K., Hirano K., Futami K., et al.* Gastrectomy with limited surgery for elderly patients with gastric cancer // Asian J Surg. – 2018. – Vol. 41. – P. 65–72.

26. *Baitar A., Kenis C., Decoster L., et al.* The prognostic value of three commonly measured blood parameters and geriatric assessment to predict overall survival in addition to clinical information in older patients with cancer // Cancer. – 2018. – Vol. 124. – P. 3764–3775.

27. *Harimoto N., Yoshizumi T., Shimokawa M., et al.* Sarcopenia is a poor prognostic factor following hepatic resection in patients aged 70 years and older with hepatocellular carcinoma // Hepatol Res. – 2016. – Vol. 46. – P. 1247–1255.

28. *Ma L.X., Taylor K., Espin-Garcia O., et al.* Prognostic significance of nutritional markers in metastatic gastric and esophageal adenocarcinoma // Cancer Medicine. – 2021. – Vol. 10. – P. 199–207.

29. *Neeman E., Gresham G., Ovasapians N., Hendifar A., Tuli R., Figlin R., Shinde A.* Comparing physician and nurse Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) ratings as predictors of clinical outcomes in patients with cancer // Oncologist. – 2019. – Dec. – Vol. 24, № 12. – P. e1460-e1466.

30. *Roeland E.J., Bohlke K., Baracos V.E., et al.* Management of cancer cachexia: ASCO guideline // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 21. – P. 2438–2453.

31. *Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., et al.* Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials // Clinical Nutrition. – 2003. – Vol. 22. – P. 321–326.

32. *Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Hofheinz R., et al.* Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie // Ann Oncol. – 2008. – Vol. 19. – P. 1882–1887.

33. *Kuroda D., Sawayama H., Kurashige J., et al.* Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection // Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 204–212.

34. *Akagunduz B., Demir M., Mustafa M., et al.* Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic factor for patients with gastric cancer treated by perioperative FLOT // J Gastrointest Cancer. – 2022. – Sep. – Vol. 53, № 3. – P. 571–580.

35. *Gounden V., Vashisht R., Jialal I.* Hypoalbuminemia [Интернет]. – 2021. 1. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

36. *Сивков А.О., Лейдерман И.Н., Сивков О.Г., Гири А.О.* Оценка и прогностическая значимость показателей нутритивного статуса у травматологических и хирургических пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии: систематический обзор // ПОЛИТРАВМА. – 2021. – № 3. – С. 91–102.

37. *Kendall H., Abreu E., Cheng A.L.* Serum albumin trend is a predictor of mortality in ICU patients with sepsis // Biol Res Nurs. – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 237–244.

38. *Jianyi Sun, Ying Mei, Qiutao Zhu, Chunhui Shou, Welda E.H. Tjhoi, Weili Yang, Hang Yu, Qing Zhang, Xiaosun Liu, Jiren Yu.* Relationship of prognostic nutritional index with prognosis of gastrointestinal stromal tumors // Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 10, № 12. – P. 2679–2686.

39. Руководство по клиническому питанию / под ред. профессора Луфта В.М. – Санкт-Петербург. – 2016. – 484 с.

40. *Горбунова Е.А., Зуков Р.А., Медведева Н.Н.* Нутритивная недостаточность и нутритивная поддержка больных раком желудка (обзор) // Rosoncoweb. – 2020.

41. *Кубышкин В.А., Самоходская Л.М., Королев Ю.М.* Роль маркеров системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде: обзор // Хирургическая практика. – 2021. – № 1(45). – P. 30–38.
42. *Joliat G.R., Schoor A., Schäfer M., Demartines N., Hübner M., Labgaa I.* Postoperative decrease of albumin (ΔAlb) as early predictor of complications after gastrointestinal surgery: a systematic review // Perioper Med (Lond). – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 7.
43. *Labgaa I., Joliat G.R., Kefleyesus A., Mantziari S., Schäfer M., Demartines N., Hübner M.* Is postoperative decrease of serum albumin an early predictor of complications after major abdominal surgery? A prospective cohort study in a European centre // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 1–8.
44. *Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., Compher C., Correia I., Higashiguchi T., Holst M., et al.* ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // Clin Nutr. – 2017. – Vol. 36. – P. 49–64.
45. *Constansia R.D., Hentzen J.E., Hogenbirk R.N., van der Plas W.Y., Campmans-Kuijpers M.J., Buis C.I., Kruijff S., Klaase J.M.* Actual postoperative protein and calorie intake in patients undergoing major open abdominal cancer surgery: A prospective, observational cohort study // Nutr Clin Pract. – 2021.
46. *Kimura Y., Nishikawa K., Kishi K., Inoue K., Matsuyama J., Akamaru Y., et al.* Long-term effects of an oral elemental nutritional supplement on post-gastrectomy body weight loss in gastric cancer patients (KSES002) // Ann Gastroenterol Surg. – 2019. – Vol. 3, № 6. – P. 648–656.
47. *Cheng Y., Zhang J., Zhang L., Wu J., Zhan Z.* Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis // BMC Gastroenterol. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 11.
48. *Qiang H., Hang L., Shui S.Y.* The curative effect of early use of enteral immunonutrition in postoperative gastric cancer: a meta-analysis // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2017. – Vol. 63, № 3. – P. 285–292.
49. *Kubota T., Shoda K., Konishi H., Okamoto K., Otsuji E.* Nutrition update in gastric cancer surgery // Ann Gastroenterol Surg. – 2020. – Vol. 4, № 4. – P. 360–368.
50. *Choi M., Kim J.Y., Kang H.H., Park E., Shim S.R.* Oral nutritional supplements reduce body weight loss after gastrectomy in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 18. – P. 3924.
51. *Wobith M., Weimann A.* Oral nutritional supplements and enteral nutrition in patients with gastrointestinal surgery // Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – P. 2655.
52. *Sargent D.J., Köhne C.H., Sanoff H.K., et al.* Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 1948–1955.
53. *Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Хайлова Ж.В., Дорожкин А.Д., Скоропад В.Ю.* Дополнительное пероральное питание при раке желудка – обзор современной доказательной базы // Research'n Practical Medicine Journal. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 53–61.
54. *Горбунова Е.А., Филькин Г.Н., Медведева Н.Н., Зуков Р.А.* Влияние энтерального питания на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 30–36.
55. *Hsu P.-I, Chuah S.-K, et al.* Taiwan nutritional consensus on the nutrition management for gastric cancer patients receiving gastrectomy // Journal of the Formosan Medical Association. – 2021.
56. *Luu C., Arrington A.K., Falor A.* Impact of gastric cancer resection on body mass index // Am Surg. – 2014. – Oct. – Vol. 80, № 10. – P. 1022–1025.
57. *Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R., Waitzberg D., Bischoff S.C., Singer P.* ESPEN Guideline: Clinical Nutrition in Surgery // Clin Nutr. – 2017.
58. *Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin Nutr. – 2017. – Vol. 36. – P. 11–48.
59. *Li K., Zeng Z., Zhang Z., Ye X., Yu J., Kang W.* Comparisons of nutritional status and complications between patients with and without postoperative feeding jejunostomy tube in gastric cancer: a retrospective study // J Gastrointest Oncol. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 97–109.
60. *Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J., et al.* Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons // Ann Surg. – 1993. – Vol. 218. – P. 583-92.
61. *Aoyama T., Kawabe T., Fujikawa H., et al.* Loss of lean body mass as an independent risk factor for continuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer // Ann Surg Oncol. – 2015. – Vol. 22. – P. 2560.
62. *Brenkman H.J.F., Roelen S.V.S., Steenhagen E., Ruurda J.P., van Hillegersberg R.* Postoperative complications and weight loss following jejunostomy tube feeding after total gastrectomy for advanced adenocarcinomas // Chin J Cancer Res. – 2017. – 29 авг. – Vol. 29, № 4. – P. 333–340.
63. *Patel S.H., Kooby D.A., Staley C.A. 3rd, et al.* An assessment of feeding jejunostomy tube placement at the time of resection for gastric adenocarcinoma // J Surg Oncol. – 2013. – Vol. 107. – P. 728-34.
64. *Blakely A.M., Ajmal S., Sargent R.E., Ng T.T., Miner T.J.* Critical analysis of feeding jejunostomy following resection of upper gastrointestinal malignancies // World J Gastrointest Surg. – 2017.– Vol. 9, № 2. – P. 53–60.
65. *Mortensen K., Nilsson M., Slim K., et al.* Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations // Br J Surg. – 2014. – Sep. – Vol. 101, № 10. – P. 1209-29.

66. *Álvarez-Sarrado E., et al.* Feeding jejunostomy after esophagectomy cannot be routinely recommended. Analysis of nutritional benefits and catheter-related complications // Am J Surg. – 2019. – Vol. 217, № 1. – P. 114–120.

67. *Sun H.B., Li Y., Liu X.B., et al.* Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial // Ann Surg. – 2018. – Vol. 267, № 3. – P. 435–442.

68. *Steenhagen E., van Vulpen J.K., van Hillegersberg R., et al.* Nutrition in peri-operative esophageal cancer management // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 11, № 7. – P. 663–672.

69. *Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1810–1820.

70. *Bang Y.-J., Kim Y.-W., Yang H.-K., et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 315–321.

71. *Anandavadivelan P., Homann N., Pauligk C., et al.* Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 1948–1957.

72. *Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 725–730.

73. *Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G., et al.* Updated analysis of SWOG-directed Intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 2327–2333.

74. *Park S.H., Sohn T.S., Lee J., et al.* Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy In Stomach Tumors trial, including survival and subset analyses // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 3130–3136.

75. *Park S.H., Lim D.H., Sohn T.S., et al.* A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S-1, S-1 with oxaliplatin and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: The ARTIST 2 trial // Ann Oncol. – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 368–374.

76. *Kim I.-H., Park S.-S., Lee Ch.-M., et al.* Efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for patients with gastric cancer after D2 lymph node dissection: A retrospective, multi-center observational study // Ann Surg Oncol. – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 1176–1183.

77. *Hall P.S., Swinson D., Cairns D.A., et al.* Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: The GO2 phase 3 randomized clinical trial // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7, № 6. – P. 869–877.

78. *Ding D., Feng Y., Song B., Gao S., Zhao J.* Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients // Turk J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 181–185.

79. *Mariette C.* Role of the nutritional support in the ERAS programme // J Vis Surg. – 2015.

80. *Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Мазурок В.А., Поляков И.В., Потапов А.Л., Сытов А.В., Ярошецкий А.И.* Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 4. – P. 7–20.

81. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration // Anesthesiology. – 2017. – Vol. 126, № 3. – P. 376–393.

82. *Kotfis K., Jamioł-Milc D., Skonieczna-Żydecka K., Folwarski M., Stachowska E.* The Effect of Preoperative Carbohydrate Loading on Clinical and Biochemical Outcomes after Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials // Nutrients. – 2020. – Oct. 12. – Vol. 12, № 10. – P. 3105.

83. *Gianotti L., Biffi R., Sandini M., Marrelli D., Vignali A., Caccialanza R., Vigano J., Sabbatini A., Di Mare G., Alesiani M., Antomarchio F., Valsecchi M.G., Bernasconi D.P.* Preoperative oral carbohydrate load versus placebo in major elective abdominal surgery (PROCY): A randomized placebo-controlled multicenter phase III trial // Ann Surg. – 2018. – Vol. 267. – P. 623–630.

84. *Jo D.H., Jeong O., Sun J.W., Jeong M.R., Ryu S.Y., Park Y.K.* Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma // J Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 101–108.

85. *Leyderman I., Yaroshetskiy A., Klek S.* Protein requirements in critical illness: Do we really know why to give so much? // J Parenter Enter Nutr. – 2020. – Vol. 44, № 4. – P. 589–598.

86. *Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T.S., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J.C., Bischoff S.C.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer // Clin Nutr. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 2898–2913.

87. *Хорошилов И.Е.* Кахексия и саркопения у онкологических пациентов: диагностика и лечебная тактика // Клиническое питание и метаболизм. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 36–46.

88. *Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю.* Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 2. – С. 185–190.

89. *Rosania R., Chiapponi C., Malfertheiner P., Venerito M.* Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update // Gastrointest Tumors. – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 178-87.

90. *Poisson J., Martinez-Tapia C., Heitz D., et al.* Prevalence and prognostic impact of cachexia among older patients with cancer: A nationwide cross-sectional survey (NutriAgeCancer) // J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 1477–1488.

91. *Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T., Band P.R.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group // Am J Med. – 1980. – Oct. – Vol. 69, № 4. – P. 491–497.

92. *Fukuda Y., Yamamoto K., Hirao M., et al.* Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections // Ann Surg Oncol. – 2015. – Vol. 22. – Suppl 3. – P. S778-85.

93. *Migita K., Matsumoto S., Wakatsuki K., et al.* A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy // Surg Today. – 2017. – Vol. 47, № 8. – P. 1018–1026.

94. *Sun J., Wang D., Mei Y., et al.* Value of the prognostic nutritional index in advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy // J Surg Res. – 2017. – Vol. 209. – P. 37–44.

95. *Хомяков В.М., Хороненко В.Э., Ермошина А.Д.* Проблема нутритивной недостаточности и методы ее коррекции у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – № 5. – С. 33–37.

96. *Yang Y., Gao P., Song Y., et al.* The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis // Eur J Surg Oncol. – 2016. – Vol. 42, № 8. – P. 1176-82.

97. *Li Z., Bai B., Zhao Y., et al.* Severity of complications and long-term survival after laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: A propensity score-matched, case-control study // Int J Surg. – 2018. – Vol. 54(Pt A). – P. 62–69.

98. *Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., et al.* Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clin Nutr ESPEN. – 2020. – Vol. 38. – P. 28–42.

99. *Sexton R.E., Al Hallak M.N., Diab M., Azmi A.S.* Gastric Cancer: A Comprehensive Review of Current and Future Treatment Strategies // Cancer Metastasis Rev. – 2020. – Dec. – Vol. 39, № 4. – P. 1179–1203.

100. *Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 11–20.

101. *Ychou M., Boige V., Pignon J.-P., et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 1715–1721.

102. *Kaltenmeier C., Althans A., Mascara M., et al.* Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Therapy for Gastric Adenocarcinoma: A National Cancer Database Analysis on Incidence, Predictors, and Outcomes // Am Surg. – 2020. – Dec. 19. – Vol. 87, № 7. – P. 1145–1154.

103. *Correia M., Moreira I., Cabral S., Castro C., Cruz A., Magalhães B., Santos L.L., Irving S.C.* Neoadjuvant gastric cancer treatment and associated nutritional critical domains for the optimization of care pathways: A systematic review // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 2241.

104. *Awad S., Tan B.H., Cui H., et al.* Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer // Clin Nutr. – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 74–77.

105. *Zhang Y., Li Z., Jiang L., et al.* Marked loss of adipose tissue during neoadjuvant therapy as a predictor for poor prognosis in patients with gastric cancer: A retrospective cohort study // J Hum Nutr Diet. – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 585–594.

106. *Mirkin K.A., Luke F.E., Gangi A., et al.* Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: A multi-institutional analysis // J Gastrointest Oncol. – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 589–595.

107. *Karabulut S., Dogan I., Usul Afsar C., et al.* Does nutritional status affect treatment tolerability, chemotherapy response and survival in metastatic gastric cancer patients? Results of a prospective multicenter study in Turkey // Journal of Oncology Pharmacy Practice. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 127–134.

108. *Kita R., Miyata H., Sugimura K., et al.* Clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on the preservation of skeletal muscle mass in patients with esophageal cancer // Clin Nutr. – 2021. – Vol. 40, № 6. – P. 4380–4385.

References

1. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')] / MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj // M. – 2022. (In Russ.)]

2. *Serra F., Pedrazzoli P., Brugnatelli S., Pagani A., Corallo S., Rosti G., Caccialanza R., Viganò J., Carminati O.* Nutritional support management in resectable gastric cancer. Drugs Context. 2022; 11: 2022-5-1. Doi: 10.7573/dic.2022-5-1.

3. *Baracos V.E.* Cancer-associated malnutrition. Eur J Clin Nutr. 2018; 72(9): 1255-1259. Doi: 10.1038/s41430-018-0245-4.

4. *West M.A., Wischmeyer P.E., Grocott M.P.W.* Prehabilitation and Nutritional Support to Improve Perioperative Outcomes. Curr Anesthesiol Rep. 2017; 7(4): 340-349. Doi: 10.1007/s40140-017-0245-2.

5. [Metodicheskie rekomendacii po ocenke dostovernosti dokazatel'stv i ubeditel'nosti rekomendacij / FEDERAL'NOE GOSUDARSTVENNOE BYuDZhETNOE UChREZhDENIE «Centr ekspertizy i kontrolya kachestva medicinskoj pomoshchi» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. M. 2017. (In Russ)]

6. *Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P. et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336: 924-926.

7. Gu*yatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A., et al.* Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008; 336: 1049-1051.

8. *Sultan S., Falck-Ytter Y., Inadomi J.M.* The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 3.

9. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., 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. Doi: 10.3322/caac.21660.

10. *Mulazzani G.E.G., Corti F., Della Valle S., Di Bartolomeo M.* Nutritional Support Indications in Gastroesophageal Cancer Patients: From Perioperative to Palliative Systemic Therapy. A Comprehensive Review of the Last Decade. Nutrients. 2021; 13(8): 2766. Doi: 10.3390/nu13082766.

11. [*Snegovoj A.V., Besova N.S., Veselov A.V., Kravcov S.A., Larionova V.B., Sel'chuk V.Yu., Sokurenko V.P., Homyakov V.M.* Prakticheskie rekomendacii po nutritivnoj podderzhke u onkologicheskih bol'nyh. 2016. Doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-434-450. (In Russ)]

12. [*Potapov A.L., Dorozhkin A.D., Gamayunov S.V., i dr.* Perioperacionnaya nutritivnaya podderzhka pri rake zheludka: sovremennoe sostoyanie voprosa. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2019; 18(6): 114-121. Doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-114-121. (In Russ)]

13. *Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D., et al.* GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019; 38(1): 1-9. Doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.

14. *Yin L., Chong F., Huo Z., Li N., Liu J., Xu H.* GLIM-defined malnutrition and overall survival in cancer patients: a meta-analysis. J Parenter Enteral Nutr. 2023; 47: 207-219. Doi: 10.1002/jpen.2463.

15. *Correia M.I.T.D., Tappenden K.A., Malone A., Prado C.M., Evans D.C., Sauer A.C., Hegazi R., Gramlich L.* Utilization and validation of the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): A scoping review. Clin Nutr. 2022; 41(3): 687-697. Doi: 10.1016/j.clnu.2022.01.018.

16. *Arends J., Strasser F., Gonella S.* Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Special Article. 2021: 100092. Doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092.

17. *Jie B., Jiang Z.M., Nolan M.T., et al.* Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. Nutrition. 2012; 28: 1022-1027. Doi: 10.1016/j.nut.2012.01.017.

18. *Saito H., Kono Y., Murakami Y., et al.* Postoperative serum albumin is a potential prognostic factor for older patients with gastric cancer. Yonago Acta Medica. 2018; 61(1): 72-78. Doi: 10.33160/yam.2018.03.010.

19. *Brown L.R., Laird B.J.A., Wigmore S.J., Skipworth R.J.E.* Understanding cancer cachexia and its implications in upper gastrointestinal cancers. Curr Treat Options Oncol. 2022; 23: 1732-1747. Doi: 10.1007/s11864-022-01028-1.

20. Onodera T., Goseki N., Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1984; 5: 1001-1005.

21. *Ulibarri J., Gonzalez-Madroño A., Villar N., et al.* CONUT: A tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. Nutrición Hosp. 2005; 20: 38-45.

22. *Aziz E.F., Javed F., Pratap B., et al.* Malnutrition as assessed by nutritional risk index is associated with worse outcome in patients admitted with acute decompensated heart failure: An ACAP-HF data analysis. Heart Int. 2011; 6: e2-e2. Doi: 10.4081/hi.2011.e2.

23. *Bouillanne O., Morineau G., Dupont C., et al.* Geriatric nutritional risk index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients. Am J Clin Nutr. 2005; 82: 777-783. Doi: 10.1093/ajcn/82.4.777.

24. *Lai P., Sud S., Zhang T., et al.* Palliative chemotherapy in advanced colorectal cancer patients 80 years of age and older. Curr Oncol. 2016; 23: 144-153. Doi: 10.3747/co.23.2996.

25. *Mikami K., Hirano K., Futami K., et al.* Gastrectomy with limited surgery for elderly patients with gastric cancer. Asian J Surg. 2018; 41: 65-72. Doi: 10.1016/j.asjsur.2016.09.002.

26. *Baitar A., Kenis C., Decoster L., et al.* The prognostic value of three commonly measured blood parameters and geriatric assessment to predict overall survival in addition to clinical information in older patients with cancer. Cancer. 2018; 124: 3764-3775. Doi: 10.1002/cncr.31580.

27. *Harimoto N., Yoshizumi T., Shimokawa M., et al.* Sarcopenia is a poor prognostic factor following hepatic resection in patients aged 70 years and older with hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2016; 46: 1247-1255. Doi: 10.1111/hepr.12674.

28. *Ma L.X., Taylor K., Espin-Garcia O., et al.* Prognostic significance of nutritional markers in metastatic gastric and esophageal adenocarcinoma. Cancer Medicine. 2021; 10: 199-207. Doi: 10.1002/cam4.3604.

29. *Neeman E., Gresham G., Ovasapians N., Hendifar A., Tuli R., Figlin R., Shinde A.* Comparing physician and nurse Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) ratings as predictors of clinical outcomes in patients with cancer. Oncologist. 2019; 24(12): e1460-e1466. Doi: 10.1634/theoncologist.2018-0882.

30. *Roeland E.J., Bohlke K., Baracos V.E., et al.* Management of cancer cachexia: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(21): 2438-2453. Doi: 10.1200/JCO.20.00611.

31. *Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., et al.* Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clinical Nutrition. 2003; 22: 321-326. Doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.

32. *Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Hofheinz R., et al.* Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol. 2008; 19: 1882–1887. Doi: 10.1093/annonc/mdn403.

33. *Kuroda D., Sawayama H., Kurashige J., et al.* Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. Gastric Cancer. 2018; 21(2): 204-212. Doi: 10.1007/s10120-017-0744-3.

34. *Akagunduz B., Demir M., Mustafa M., et al.* Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic factor for patients with gastric cancer treated by perioperative FLOT. J Gastrointest Cancer. 2022; 53(3): 571-580. Doi: 10.1007/s12029-021-00664-4.

35. *Gounden V., Vashisht R., Jialal I.* Hypoalbuminemia [Internet]. 2021. Apr. 1. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

36. [*Sivkov A.O., Lejderman I.N., Sivkov O.G., Girsh A.O.* Ocenka i prognosticheskaya znachimost' pokazatelej nutritivnogo statusa u travmatologicheskih i hirurgicheskih pacientov otdelenij reanimacii i intensivnoj terapii: sistematicheskij obzor. POLITRAVMA. 2021; 3:91-102. Doi: 10.24412/1819-1495-200.24412/1819-1495-2021-3-91-102. (In Russ)]

37. *Kendall H., Abreu E., Cheng A.L.* Serum albumin trend is a predictor of mortality in ICU patients with sepsis. Biol Res Nurs. 2019; 21(3): 237-244. Doi: 10.1177/1099800419827600.

38. *Jianyi Sun, Ying Mei, Qiutao Zhu, Chunhui Shou, Welda E.H. Tjhoi, Weili Yang, Hang Yu, Qing Zhang, Xiaosun Liu, Jiren Yu.* Relationship of prognostic nutritional index with prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Journal of Cancer. 2019; 10(12): 2679-2686. Doi: 10.7150/jca.32299.

39. [Rukovodstvo po klinicheskomu pitaniyu / pod red. professora Lufta V.M. Sankt-Peterburg, 2016: 484 s. (In Russ)]

40. [*Gorbunova E.A., Zukov R.A., Medvedeva N.N.* Nutritivnaya nedostatochnost' i nutritivnaya podderzhka bol'nyh rakom zheludka (obzor). Rosoncoweb. 2020. (In Russ)]

41. [*Kubyshkin V.A., Samohodskaya L.M., Korolev Yu.M.* Rol' markerov sistemnogo vospalitel'nogo otveta v posleoperacionnom periode: obzor. Hirurgicheskaya praktika. 2021; 1(45): 30-38. Doi: 10.38181/2223-2427-2022-3-20-31. (In Russ)]

42. *Joliat G.R., Schoor A., Schäfer M., Demartines N., Hübner M., Labgaa I.* Postoperative decrease of albumin (ΔAlb) as early predictor of complications after gastrointestinal surgery: a systematic review. Perioper Med (Lond). 2022; 11(1); 7. Doi: 10.1186/s13741-022-00238-3.

43. *Labgaa I., Joliat G.R., Kefleyesus A., Mantziari S., Schäfer M., Demartines N., Hübner M.* Is postoperative decrease of serum albumin an early predictor of complications after major abdominal surgery? A prospective cohort study in a European centre. BMJ Open. 2017; 7(4): 1-8. Doi: 10.1136/bmjopen-2016-013966.

44. *Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., Compher C., Correia I., Higashiguchi T., Holst M., et al.* ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017; 36: 49-64. Doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.

45. *Constansia R.D., Hentzen J.E., Hogenbirk R.N., van der Plas W.Y., Campmans-Kuijpers M.J., Buis C.I., Kruijff S., Klaase J.M.* Actual postoperative protein and calorie intake in patients undergoing major open abdominal cancer surgery: A prospective, observational cohort study. Nutr Clin Pract. 2021. Doi: 10.1002/ncp.10678.

46. *Kimura Y., Nishikawa K., Kishi K., Inoue K., Matsuyama J., Akamaru Y. et al.* Long-term effects of an oral elemental nutritional supplement on post-gastrectomy body weight loss in gastric cancer patients (KSES002). Ann Gastroenterol Surg. 2019; 3(6): 648–656. Doi: 10.1002/ags3.12290.

47. *Cheng Y., Zhang J., Zhang L., Wu J., Zhan Z.* Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2018; 18(1): 11. Doi: 10.1186/s12876-018-0741-y.

48. *Qiang H., Hang L., Shui S.Y.* The curative effect of early use of enteral immunonutrition in postoperative gastric cancer: a meta-analysis. Minerva Gastroenterol Dietol. 2017; 63(3): 285-292. Doi: 10.23736/S1121-421X.16.02322-9.

49. *Kubota T., Shoda K., Konishi H., Okamoto K., Otsuji E.* Nutrition update in gastric cancer surgery. Ann Gastroenterol Surg. 2020; 4(4): 360-368. Doi: 10.1002/ags3.12351.

50. *Choi M., Kim J.Y., Kang H.H., Park E., Shim S.R.* Oral nutritional supplements reduce body weight loss after gastrectomy in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients. 2023; 15(18): 3924. Doi: 10.3390/nu15183924.

51. *Wobith M., Weimann A.* Oral nutritional supplements and enteral nutrition in patients with gastrointestinal surgery. Nutrients. 2021; 13: 2655. Doi: 10.3390/nu13082655.

52. *Sargent D.J., Köhne C.H., Sanoff H.K., et al.* Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009; 27: 1948-1955. Doi: 10.1200/JCO.2008.20.2879.

53. [*Potapov A.L., Horonenko V.E., Gameeva E.V., Hajlova Zh.V., Dorozhkin A.D., Skoropad V.Yu.* Dopolnitel'noe peroral'noe pitanie pri rake zheludka – obzor sovremennoj dokazatel'noj bazy. Research\'n Practical Medicine Journal. 2021; 8(1): 53-61. Doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-8. (In Russ)]

54. [*Gorbunova E.A., Fil'kin G.N., Medvedeva N.N., Zukov R.A.* Vliyanie enteral'nogo pitaniya na klinicheskoe techenie posleoperacionnogo perioda u bol'nyh rakom zheludka. Effektivnaya farmakoterapiya. 2021; 17(2): 30-36. Doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-2-30-36 (In Russ)]

55. *Hsu P.-I, Chuah S.-K, et al.* Taiwan nutritional consensus on the nutrition management for gastric cancer patients receiving gastrectomy. Journal of the Formosan Medical Association. 2021. Doi: 10.1016/j.jfma.2019.11.014.

56. *Luu C., Arrington A.K., Falor A.* Impact of gastric cancer resection on body mass index. Am Surg. 2014; 80(10): 1022-1025.

57. *Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R., Waitzberg D., Bischoff S.C., Singer P.* ESPEN Guideline: Clinical Nutrition in Surgery. Clin Nutr. 2017. Doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.

58. *Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017; 36: 11-48. Doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.

59. *Li K., Zeng Z., Zhang Z., Ye X., Yu J., Kang W.* Comparisons of nutritional status and complications between patients with and without postoperative feeding jejunostomy tube in gastric cancer: a retrospective study. J Gastrointest Oncol. 2023; 14(1): 97-109. Doi: 10.21037/jgo-22-847.

60. *Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J., et al.* Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg. 1993; 218: 583-92. Doi: 10.1097/00000658-199321850-00002.

61. *Aoyama T., Kawabe T., Fujikawa H., et al.* Loss of lean body mass as an independent risk factor for continuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2015; 22: 2560. Doi: 10.1245/s10434-014-4296-z.

62. *Brenkman H.J.F., Roelen S.V.S., Steenhagen E., Ruurda J.P., van Hillegersberg R.* Postoperative complications and weight loss following jejunostomy tube feeding after total gastrectomy for advanced adenocarcinomas. Chin J Cancer Res. 2017; 29(4): 333-340. Doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.06.

63. *Patel S.H., Kooby D.A., Staley C.A. 3rd, et al.* An assessment of feeding jejunostomy tube placement at the time of resection for gastric adenocarcinoma. J Surg Oncol. 2013; 107: 728-34. Doi: 10.1002/jso.23324.

64. Blakely A.M., Ajmal S., Sargent R.E., Ng T.T., Miner T.J. Critical analysis of feeding jejunostomy following resection of upper gastrointestinal malignancies. World J Gastrointest Surg. 2017; 9(2): 53-60. Doi: 10.4240/wjgs.v9.i2.53.

65. *Mortensen K., Nilsson M., Slim K., et al.* Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Br J Surg. 2014; 101(10): 1209-29. Doi: 10.1002/bjs.9582.

66. *Álvarez-Sarrado E., et al.* Feeding jejunostomy after esophagectomy cannot be routinely recommended. Analysis of nutritional benefits and catheter-related complications. Am J Surg. 2019; 217(1): 114-120. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.08.027.

67. *Sun H.B., Li Y., Liu X.B., et al.* Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. Ann Surg. 2018; 267(3): 435-442. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002304.

68. *Steenhagen E., van Vulpen J.K., van Hillegersberg R., et al.* Nutrition in peri-operative esophageal cancer management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 11(7): 663-672. Doi: 10.1080/17474124.2017.1325320.

69. *Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007; 357: 1810-1820. Doi: 10.1056/NEJMoa072252.

70. *Bang Y.-J., Kim Y.-W., Yang H.-K., et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012; 379: 315-321. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.

71. *Anandavadivelan P., Homann N., Pauligk C., et al.* Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019; 393: 1948-1957. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

72. *Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001; 345: 725-730. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741.

73. *Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G., et al.* Updated analysis of SWOG-directed Intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol. 2012; 30: 2327-2333. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585691.

74. *Park S.H., Sohn T.S., Lee J., et al.* Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy In Stomach Tumors trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol. 2015; 33: 3130-3136. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559811.

75. *Park S.H., Lim D.H., Sohn T.S., et al.* A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S-1, S-1 with oxaliplatin and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: The ARTIST 2 trial. Ann Oncol. 2021; 32(3): 368-374. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.017.

76. *Kim I.-H., Park S.-S., Lee Ch.-M., et al.* Efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for patients with gastric cancer after D2 lymph node dissection: A retrospective, multi-center observational study. Ann Surg Oncol. 2018; 25(5): 1176-1183. Doi: 10.1245/s10434-018-6375-z.

77. *Hall P.S., Swinson D., Cairns D.A., et al.* Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: The GO2 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021; 7(6): 869-877. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0848.

78. *Ding D., Feng Y., Song B., Gao S., Zhao J.* Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients. Turk J Gastroenterol. 2015; 26(2): 181-185. Doi: 10.5152/tjg.2015.3993.

79. *Mariette C.* Role of the nutritional support in the ERAS programme. J Vis Surg. 2015. Doi: 10.1016/S1878-7886(15)30006-0.

80. *Lejderman I.N., Grican A.I., Zabolotskih I.B., Mazurok V.A., Polyakov I.V., Potapov A.L., Sytov A.V., Yarosheckij A.I.* Perioperacionnaya nutritivnaya podderzhka. Metodicheskie rekomendacii Federacii anesteziologov i reanimatologov. Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova. 2021; 4: 7-20. Doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20.

81. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration / Anesthesiology. 2017; 126(3): 376-393. Doi: 10.1097/ALN.0000000000001452.

82. *Kotfis K., Jamioł-Milc D., Skonieczna-Żydecka K., Folwarski M., Stachowska E.* The Effect of Preoperative Carbohydrate Loading on Clinical and Biochemical Outcomes after Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Nutrients. 2020; 12(10): 3105. Doi: 10.3390/nu12103105.

83. *Gianotti L., Biffi R., Sandini M., Marrelli D., Vignali A., Caccialanza R., Vigano J., Sabbatini A., Di Mare G., Alesiani M., Antomarchio F., Valsecchi M.G., Bernasconi D.P.* Preoperative oral carbohydrate load versus placebo in major elective abdominal surgery (PROCY): A randomized placebo-controlled multicenter phase III trial. Ann Surg. 2018; 267: 623-630. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002325.

84. *Jo D.H., Jeong O., Sun J.W., Jeong M.R., Ryu S.Y., Park Y.K.* Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma. J Gastric Cancer. 2011; 11(2): 101-108. Doi: 10.5230/jgc.2011.11.2.101.

85. *Leyderman I., Yaroshetskiy A., Klek S.* Protein requirements in critical illness: Do we really know why to give so much? J Parenter Enter Nutr. 2020; 44(4): 589-598. Doi: 10.1002/jpen.1792.

86. *Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T.S., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J.C., Bischoff S.C.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021; 40(5): 2898-2913. Doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

87. *Horoshilov I.E.* Kaheksiya i sarkopeniya u onkologicheskih pacientov: diagnostika i lechebnaya taktika. Klinicheskoe pitanie i metabolizm. 2020; 1(1): 36-46. Doi: 10.36425/clinnutrit20650.

88. *Snegovoĭ A.V., Kononenko I.B., Larionova V.B., Saltanov A.I., Sel'chuk V.Yu.* Sindrom anoreksii-kaheksii u onkologicheskih bol'nyh. Klinicheskaya onkogematologiya. 2015; 2: 185-190.

89. *Rosania R., Chiapponi C., Malfertheiner P., Venerito M.* Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. Gastrointest Tumors. 2016; 2(4): 178-87. Doi: 10.1159/000445188.

90. *Poisson J., Martinez-Tapia C., Heitz D., et al.* Prevalence and prognostic impact of cachexia among older patients with cancer: A nationwide cross-sectional survey (NutriAgeCancer). J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021; 12(6): 1477-1488. Doi: 10.1002/jcsm.12776.

91. *Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T., Band P.R.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med. 1980; 69(4): 491-497. Doi: 10.1016/s0149-2918(05)80001-3.

92. *Fukuda Y., Yamamoto K., Hirao M., et al.* Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. Ann Surg Oncol. 2015; 22(Suppl 3): S778-85. Doi: 10.1245/s10434-015-4820-9.

93. *Migita K., Matsumoto S., Wakatsuki K., et al.* A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. Surg Today. 2017; 47(8): 1018-1026. Doi: 10.1007/s00595-017-1469-y.

94. *Sun J., Wang D., Mei Y., et al.* Value of the prognostic nutritional index in advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy. J Surg Res. 2017; 209: 37-44. Doi: 10.1016/j.jss.2016.09.050.

95. *Homyakov V.M., Horonenko V.E., Ermoshina A.D.* Problema nutritivnoj nedostatochnosti i metody ee korrekcii u bol'nyh so zlokachestvennymi opuholyami pishchevoda i zheludka. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2016; 5: 33-37.

96. *Yang Y., Gao P., Song Y., et al.* The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(8): 1176-82. Doi: 10.1016/j.ejso.2016.05.029.

97. *Li Z., Bai B., Zhao Y., et al.* Severity of complications and long-term survival after laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: A propensity score-matched, case-control study. Int J Surg. 2018; 54(Pt A): 62-69. Doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.034.

98. *Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., et al.* Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr ESPEN. 2020; 38: 28-42. Doi: 10.1016/j.clnesp.2020.05.007.

99. *Sexton R.E., Al Hallak M.N., Diab M., Azmi A.S.* Gastric Cancer: A Comprehensive Review of Current and Future Treatment Strategies. Cancer Metastasis Rev. 2020; 39(4): 1179-1203. Doi: 10.1007/s10555-020-09925-3.

100. *Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006; 355: 11-20. Doi: 10.1056/NEJMoa055531.

101. *Ychou M., Boige V., Pignon J.-P., et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011; 29: 1715-1721. Doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

102. *Kaltenmeier C., Althans A., Mascara M., et al.* Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Therapy for Gastric Adenocarcinoma: A National Cancer Database Analysis on Incidence, Predictors, and Outcomes. Am Surg. 2020; 87(7): 1145-1154. Doi: 10.1177/000313482097208.

103. *Correia M., Moreira I., Cabral S., Castro C., Cruz A., Magalhães B., Santos L.L., Irving S.C.* Neoadjuvant gastric cancer treatment and associated nutritional critical domains for the optimization of care pathways: A systematic review. Nutrients. 2023; 15(10): 2241. Doi: 10.3390/nu15102241.

104. *Awad S., Tan B.H., Cui H., et al.* Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. Clin Nutr. 2012; 31(1): 74-77. Doi: 10.1016/j.clnu.2011.08.008.

105. *Zhang Y., Li Z., Jiang L., et al.* Marked loss of adipose tissue during neoadjuvant therapy as a predictor for poor prognosis in patients with gastric cancer: A retrospective cohort study. J Hum Nutr Diet. 2021; 34(3): 585-594. Doi: 10.1111/jhn.12861.

106. *Mirkin K.A., Luke F.E., Gangi A., et al.* Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: A multi-institutional analysis. J Gastrointest Oncol. 2017; 8(3): 589-595. Doi: 10.21037/jgo.2017.03.02.

107. *Karabulut S., Dogan I., Usul Afsar C., et al.* Does nutritional status affect treatment tolerability, chemotherapy response and survival in metastatic gastric cancer patients? Results of a prospective multicenter study in Turkey. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2022; 28(1): 127-134. Doi: 10.1177/1078155220987291.

108. *Kita R., Miyata H., Sugimura K., et al*. Clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on the preservation of skeletal muscle mass in patients with esophageal cancer. Clin Nutr. 2021; 40(6): 4380-4385. Doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.007.

Приложение 1.

Критерии глобальной инициативы лидеров по проблемам нутритивной недостаточности (Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM)

Фенотипические критерии	Этиологические критерии
Потеря веса • >5% в течение последних 6 мес. • >10% в срок, превышающий 6 мес.	*Уменьшение потребления или усвоения пищи*** • 50% от суточной энергетической потребности в течение >1 недели • любое сокращение приема пищи на протяжении >2 недель • любое хроническое заболевание ЖКТ, которое отрицательно влияет на усвоение или всасывание пиши
Низкий ИМТ • <20, если возраст больного меньше 70 лет • <22, если возраст больного больше 70 лет для стран Азии: • <18, если возраст больного меньше 70 лет • <20, если возраст больного больше 70 лет	*Воспаление**** • острое заболевание/повреждение • хроническое заболевание
Потеря мышечной массы снижение массы, подтвержденное валидированными методами*	

Примечания.

* Лучше всего мышечную массу можно оценить с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (DXA), анализа биоэлектрического импеданса (BIA), компьютерной томографии или МРТ. В качестве альтернативы могут быть использованы стандартные методики, такие как определение окружности плеча или икры. Функциональные оценки, такие как определение силы хвата, могут использоваться как вспомогательная мера.

** Рекомендуется рассматривать любые желудочно-кишечные симптомы (дисфагию, тошноту, рвоту, понос, боли в области живота) как предикторы нарушения потребления или всасывания пищи. Снижение усвояемости пищи/питательных веществ ассоциируется с такими состояниями, как синдром короткого кишечника, недостаточность поджелудочной железы, стриктуры пищевода, гастропарезы, псевдообструкция кишечника.

*** Тяжелое воспаление может быть связано с серьезной инфекцией, ожогами, травмой или закрытой черепно-мозговой травмой. Хроническое или рецидивирующее воспаление легкой или умеренной степени тяжести может быть связано со злокачественными новообразованиями, хронической обструктивной болезнью легких, застойной болезнью сердца, хронической болезнью почек и др. Следует иметь в виду, что транзиторное воспаление не соответствует этиологическому критерию. С-реактивный белок может быть использован в качестве вспомогательного лабораторного показателя.

Приложение 2.

Шкала ESMO-2008

Шкала ESMO, принятая в 2008 г., предусматривает оценку следующих показателей в баллах:

А. ***Отметили ли Вы снижение массы тела (самопроизвольное, спонтанное) за последнее время?***

Нет – 0 баллов.
Да – 2 балла.

Б. ***Если ДА, то на сколько?***

1–5 кг – 1 балл.
6–10 кг – 2 балла.
11–15 кг – 3 балла.
Более 15 кг – 4 балла.
Неизвестно – 2 балла.

В. ***Снижен ли у Вас аппетит и, как следствие, объем питания?***

Нет – 0 баллов.
Да – 1 балл.

⇩

Оценка:
>2 балла – показана нутритивная поддержка.
0–2 балла – не показана нутритивная поддержка, проводится мониторинг.

В том случае, если по скрининговой шкале пациент набирает количество баллов, подтверждающее **наличие риска развития нутритивной недостаточности**, у него определяют степень ее выраженности на основе маркеров:

- соматометрических (ИМТ, окружность плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом, окружность мышц плеча);
- лабораторных (общий белок, альбумин, трансферрин сыворотки крови, абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови).

Приложение 3.

ШКАЛА NRS 2002 (СКРИНИНГ ПИТАТЕЛЬНОГО СТАТУСА)

Блок 1. Первичная оценка

Индекс массы тела менее 20,5

Да ⇩ Нет

Больной потерял массу тела за последние 3 месяца

Да ⇩ Нет

Имеется недостаточное питание за последнюю неделю

Да ⇩ Нет

Состояние больного тяжелое (или он находится в отделении реанимации и интенсивной терапии)

Да ⇩ Нет

Если при первичной оценке все ответы «Нет», то повторный скрининг проводится через неделю.

Если при первичной оценке хотя бы на один вопрос есть ответ «Да», то следует перейти к блоку 2.

Блок 2. Финальная оценка

Нутритивный статус (НС)

1 балл (легкие нарушения НС):

Потеря массы более 5% за последние 3 месяца или потребление пищи в объеме 50–75% от нормальной в предшествующую неделю.

2 балла (средние нарушения НС):

Потеря массы более 5% за последние 2 месяца или ИМТ 18,5–20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 25–60% от нормальной в предшествующую неделю.

3 балла (тяжелые нарушения НС):

Потеря массы более 5% за один последний месяц (или более 15% за 3 месяца), или ИМТ менее 18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 0–25% от нормальной потребности в предшествующую неделю.

Тяжесть заболевания – повышенные потребности в нутриентах

1 балл:

Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет.

2 балла:

Радикальная абдоминальная хирургия, инсульт, тяжелая пневмония, гемобластоз.

3 балла:

Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (APACHE-II>10).

Если возраст больного – 70 лет и более, то необходимо добавить еще 1 балл к общей сумме.

⇩

Более 3 баллов – высокий риск нутритивной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки.

Менее 3 баллов – повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки.

2 балла – высокая степень риска развития истощения: повторный скрининг 1 раз в неделю в стационаре или 1 раз в месяц амбулаторно, составление программы нутритивной поддержки, контроль за белковым и энергетическим балансом.

Приложение 4.

Шкалы оценки нутритивного статуса, использующие маркеры нутритивной недостаточности

Шкала	Показатели	Негативный прогноз
PNI	10×альбумин (г/дл)+0,005×лимфоциты (мм3)	<40–45
CONUT	Альбумин (г/л): ≥35 – 0 баллов, 30–34,9 – 2 балла, 25–29,9 – 4 балла, <25 – 6 баллов Лимфоциты (мм3): ≥1600 – 0 баллов, 1200–1599 – 1 балл, 800–1199 – 2 балла, <800 – 3 балла Холестерин (мг/дл): ≥180 – 0 баллов, 140–179 – 1 балл, 100–139 – 2 балла, <100 – 3 балла CONUT = альбумин (баллы) + лимфоциты (баллы) + холестерин (баллы)	<3–4 баллов
NRI	(1,519×альбумин (г/дл))+(41,7×вес (кг)/идеальный вес (кг))	<97,5
GNRI	(1,489×альбумин (г/дл))+(41,7×вес (кг)/потеря веса (кг))	<92–98

Приложение 5.

Общее состояние больного (Performance Status) по шкале Карновского и ECOG–ВОЗ

Шкала Карновского, активность в процентах	**%**	**Баллы**	**ECOG–ВОЗ, активность в баллах**
Состояние нормальное, жалоб нет	100	0	Нормальная активность
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	1	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию
Нормальная активность с усилием	80		–
Обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	2	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа
Порой нуждается в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		–
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	3	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской	40		–
Тяжелая инвалидность. Показана госпитализация	30	4	Не способен себя обслуживать. Прикован к постели
Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение	20		–
Умирающий	10		

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® Volume 26, №4, 2025

The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD.

CONTENTS

NEW DATA ON THE PATHOGENESIS OF BREAST CANCER
A.O. Damenia, B.N. Isich, E.M. Bit-Sava, V.M. Moiseenko **327**

APPLICATION OF AI ALGORITHMS IN BREAST CANCER SCREENING
V.A. Amosova, M.S. Karpova, A.V. Petrovsky **345**

NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY FOR EARLY BREAST CANCER
P.V. Krivorotko, N.S. Amirov, A.S. Emelyanov, A.E. Zolotukhina, A.O. Gorina, R.V. Donskikh, V.F. Semiglazov **358**

BIOLOGICAL RATIONALE FOR BREAST CANCER SURGERY
E.M. Bit-Sava, A.M. Habicheva, A.O. Damenia, M.A. Monogarova, M.G. Kurbanova, Ts.S. Dzhukaeva, B.N. Isich, V.M. Moiseenko **380**

PREGNANCY-ASSOCIATED BREAST CANCER: RELEVANCE, DIAGNOSIS AND TREATMENT
A.A. Parokonnaya **395**

FREQUENCY AND NATURE OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF SINGLE-STAGE RECONSTRUCTIVE AND PLASTIC SURGERIES IN BREAST CANCER PATIENTS
M.A. Monogarova, E.M. Bit-Sava, B.N. Isich, M.G. Kurbanova, A.O. Damenia, M.K. Borisov, A.M. Khabicheva, T.S. Dzukaeva, V.M. Moiseenko **407**

LONG-TERM DYNAMICS OF BREAST CANCER INDICATORS IN AN INDUSTRIALLY DEVELOPED REGION (REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN)
A.E. Anichkova, Sh.R. Kzyrgalin, Sh.Kh. Gantsev **416**

STAGES OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE DEVELOPMENT IN MAMMOGRAPHIC IMAGE ANALYSIS: DOMESTIC AND FOREIGN EXPERIENCE
V.V. Chernobrivtseva, A.A. Maslova, A.A. Bolotina **422**

MULTIVISCERAL RESECTIONS FOR PRIMARY RETROPERITONEAL SARCOMAS: IMPACT OF TUMOR MULTIFOCALITY ON SURGICAL AND ONCOLOGICAL OUTCOMES
M.S. Molchanov, V.V. Egorenkov, K.A. Andreychuk, E.V. Kuleshova, V.M. Moiseenko **429**

DOSE-DEPENDENT INHIBITION OF TUMOR SPHEROID GROWTH BY SODIUM BICARBONATE
A.A. Bogdanov, An.A. Bogdanov, K.A. Mitusova, V.M. Moiseenko **442**

DESENSITIZATION THERAPY FOR OVERCOMING HYPERSENSITIVITY REACTIONS IN OVARIAN CANCER: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY
A.A. Rumyantsev, A.Yu. Anokhin, S.L. Gutorov, M.E. Abramov, T.E. Tikhomirova, S.A. Tjulandin **448**

RUSSIAN CONSENSUS ON PERIOPERATIVE NUTRITION SUPPORT FOR RESECTABLE GASTRIC CANCER
I.E. Khatkov, V.V. Subbotin, T.N. Kuzmina et al. **455**

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief – V.M. Moiseenko, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
Deputy Chief Editor – S.A. Tjulandin, Doctor of Medicine, Professor (Moscow)
Executive Secretary of the journal – N.K. Abduloeva, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

Members of the Editorial Board:
A.A. Bogdanov, PhD (Saint Petersburg)
V.A. Chubenko, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
Sh.Kh. Gantsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (Ufa)
N.V. Dengina, Candidate of Medicine (Ulyanovsk)
E.N. Imyanitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
S.Ja. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
F.V. Moiseenko, Doctor of Medicine (Saint Petersburg)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
N.M. Volkov, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

The journal was established by «Center TOMM» Ltd, Director D.V. Pehovsky
The journal was founded in 2000. The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website: http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 5.12.2025.
Circulation is 1000 copies.
Volume is 19,25 printer's sheets.
Distributed by subscription.