

Роль нейронной сети поверхностного обучения в изучении первично-множественного рака, ассоциированного с раком молочной железы

С.А. Шевченко^{1, 2}, Н.И. Рожкова^{3, 4}, А.В. Дорофеев^{1, 2}, Е.Г. Штейнфер⁵

¹Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия;

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия;

⁴Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

⁵Уральский математический центр Уральского федерального университета им. первого президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия (проект № 075-02-2026-1315 от 20 февраля 2026 года)

Аннотация

Обоснование. В последние десятилетия отмечено увеличение случаев множественных злокачественных новообразований. Частота встречаемости этого варианта рака составляет 4,6–8,0 %. Последующие опухоли выявляются в сроки от 1,5 до 42 лет. Средний интервал между первичным и вторичным процессами составляет 6 лет. Более 80 % случаев первично-множественного рака (ПМР) приходится на возраст старше 60 лет.

Цель исследования – обобщение закономерностей развития ПМР, ассоциированного с раком молочной железы (РМЖ), прогнозирование факторов риска.

Методы. Ретроспективно изучены истории болезни 62 женщин с ПМР, с 2020 по 2022 г. обследованных и получивших лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере (г. Екатеринбург). Первично-множественный рак, ассоциированный с РМЖ, выявлен в 2 % случаев. В соответствии с критериями Warren–Gates из исследования исключены 3 женщины: две с метастазами, одна с туберкулезом молочной железы. Средний срок выявления вторичной опухоли составил 5,4 года (от 2 до 10 лет). Первично-множественный рак обнаруживали во второй молочной железе в 29 % случаев, поражение эндометрия диагностировано у 17,7 % пациенток, злокачественные новообразования яичников и почки – у 9,6 %. Прогрессирование заболевания в виде метастазов наблюдалось в 14,5 % случаев у больных старше 55 лет. Семейный анамнез как фактор риска имел значение в 36 % случаев, мутации в генах – в 18,5 %, гормональный статус – в 49,4 %, ожирение – в 45,6 %, статус лимфатических узлов – в 48,4 %, предшествующее лечение (химио- или лучевая терапия) – в 5 %, факторы окружающей среды – в 24,5 %. Для прогнозирования факторов риска развития ПМР использовалась нейронная сеть поверхностного обучения. Входные данные (диагностические признаки) были приведены к бинарному виду: значение «1» для признака означало его наличие, значение «0» – отсутствие. При обучении и тестировании нейронной сети целевой функцией было время возникновения вторичной опухоли при наличии уже известного РМЖ – также время прогрессирования процесса.

Результаты. Риск развития ПМР в течение 5 лет с чувствительностью 86 %, специфичностью 100 % и AUC = 0,929 (AUC – площадь под ROC-кривой) наблюдался у пациенток старше 60 лет с заболеванием T1–2N1 стадии при люминальном В и люминальном/HER2 (HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа). положительном РМЖ. Возникновение ПМР в срок более 5 лет после первичного процесса при чувствительности 64 %, специфичности 86 % и AUC = 0,714 возможно у больных моложе 60 лет с люминальным В молекулярным подтипом РМЖ и первичной опухолью со степенью злокачественности G₂.

Заключение. Не существует единого мнения о причинах развития ПМР (исключением не являются и единичные опухоли). Увеличение продолжительности жизни после возникновения первого злокачественного новообразования приводит к повышению частоты выявления вторых и последующих опухолей. Пациентов, у которых диагностирован ПМР, особенно при отягощенном семейном анамнезе и начале заболевания в молодом возрасте, следует направлять на консультацию к врачу-генетику.

Ключевые слова: рак молочной железы; первично-множественный рак; фактор прогноза; нейронная сеть поверхностного обучения.

Как цитировать: Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В., Штейнфер Е.Г. Роль нейронной сети поверхностного обучения в изучении первично-множественного рака, ассоциированного с раком молочной железы // Академия Практической Онкологии 2026;1(1):14–23. DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-1-14-23>

The role of surface learning neural network in the study of primary multiple breast cancer

Svetlana A. Shevchenko^{1,2}, Nadezda I. Rozhkova^{3,4}, Aleksander V. Dorofeev^{1,2}, Evgeny G. Shteynfer⁵

¹Sverdlovsk Regional Oncology Center, Yekaterinburg, Russia;

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴RUDN University, Moscow, Russia;

⁵Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia (Project no № 075-02-2026-1315 from February 20, 2026)

Abstract

BACKGROUND: In recent decades, there has been an increase in the incidence of multiple malignancies. The incidence of this type of cancer ranges from 4.6 to 8.0 %. Subsequent tumors are detected between 1.5 and 42 years. The average interval between the primary and secondary processes is 6 years. More than 80 % of cases of primary multiple cancer (PMC) occur in people over 60 years of age.

AIM: To generalize the patterns of development of PMC associated with breast cancer (BC), and to predict risk factors.

METHODS: We retrospectively reviewed the medical records of 62 women with VUR, examined and treated at the Sverdlovsk Regional Oncology Center (Yekaterinburg) from 2020 to 2022. VUR associated with breast cancer was detected in 2 % of cases. Three women were excluded from the study according to the Warren–Gates criteria: two with metastases and one with mammary tuberculosis. The average time to secondary tumor detection was 5.4 years (range, 2 to 10 years). PMC was detected in the other breast in 29 % of cases, endometrial lesions were diagnosed in 17.7 % of patients, and malignant ovarian and renal neoplasms were diagnosed in 9.6 %. Disease progression in the form of metastases was observed in 14.5% of cases in patients over 55 years of age. Family history was a significant risk factor in 36 % of cases, gene mutations in 18.5 %, hormonal status in 49.4 %, obesity in 45.6 %, lymph node status in 48.4 %, previous treatment (chemotherapy or radiation therapy) in 5 %, and environmental factors in 24.5 %. A shallow learning neural network was used to predict risk factors for the development of PMC. The input data (diagnostic features) were converted to binary form: a value of “1” for a feature indicated its presence, a value of “0” indicated its absence. When training and testing the neural network, the target function was the time of secondary tumor onset and, in the presence of known breast cancer, also the time of progression.

RESULTS: The risk of developing PMC within 5 years with a sensitivity of 86%, a specificity of 100 %, and an AUC of 0.929 (AUC – area under the receiver operating characteristic curve) was observed in patients over 60 years of age with stage T1–2N1 disease and luminal B and luminal/HER2-positive breast cancer (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2). The development of PMC more than 5 years after the primary process, with a sensitivity of 64 %, a specificity of 86 %, and an AUC of 0.714, is possible in patients under 60 years of age with the luminal B molecular subtype of breast cancer and a primary tumor with a malignancy grade of G₂.

CONCLUSION: There is no consensus on the causes of PMC development (single tumors are not an exception). Increased survival after the onset of the first malignancy leads to an increased frequency of detection of second and subsequent tumors. Patients diagnosed with PMC, especially those with a strong family history and early onset of the disease, should be referred to a geneticist for consultation.

Keywords: breast cancer; primary multiple cancer; prognostic factor; shallow learning neural network.

To cite this article: Shevchenko S.A., Rozhkova N.I., Dorofeev A.V., Shteynfer E.G. The role of surface learning neural network in the study of primary multiple breast cancer. Academy for Practical Oncology 2026;1(1):14–23. DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-1-14-23>

Обоснование

В структуре онкологической заболеваемости женского населения рак молочной железы (РМЖ) в мире и России занимает 1-е место [1]. В последние десятилетия отмечено увеличение частоты развития множе-

ственных злокачественных новообразований (ЗНО). Так, по данным С.Ю. Сидоренко и соавт., частота первично-множественного рака (ПМР), ассоциированного с РМЖ, составляет 10–12 % [2]. Однако, по данным L. Xiao и соавт., этот показатель равен 1,4 % [3].

В целом частота встречаемости данного варианта рака составляет 4,6–8,0 %. Срок выявления последующих опухолей — от 1,5 до 42 лет. По данным S. Fayaz и соавт., средний интервал между первичным и вторичным процессами составляет 6 лет. Более 80 % случаев ПМР приходится на возраст старше 60 лет [4].

Под первично-множественными опухолями в настоящее время понимают одновременное или последовательное появление в организме нескольких независимых друг от друга очагов злокачественного роста, которые не являются метастазами или рецидивом [5].

Первично-множественный рак с двухсторонним поражением молочных желез впервые описан Абу Али ибн Сино (Авиценной). В 1793 г. J. Pearse представил случай возникновения у пациентки метакронного рака обеих молочных желез и матки. Позднее, в 1869 г., немецкий хирург Т. Бильрот дал научное определение этой патологии, отнес к ней независимые друг от друга опухоли в разных органах, имеющие различную гистологическую структуру и вызывающие собственные метастазы. При этом макроскопическая и микроскопическая картины опухоли должны быть типичными для органа, в котором она развивалась [6].

В России впервые статистическое обобщение патолого-анатомических материалов мировой литературы, касающихся ПМР, и попытка классификации этих опухолей были сделаны в 1926 гг. Г. Непряхиным [7].

Существует несколько классификаций ПМР. Так, Е.А. Цель выделяла первично-множественные злокачественные опухоли одного и того же органа или парных симметричных органов, первично-множественные злокачественные опухоли различных органов, функционально связанных друг с другом, первично-множественные злокачественные опухоли различных органов, не имеющих непосредственной зависимости друг от друга [8].

Н.Н. Петров предложил определять первичную множественность опухолей как местную (т. е. в одной области тела) и раздельную (в разных органах), симметричную, одновременную (синхронную) и последовательную (метакронную) [9].

И.М. Фролова и соавт. выделили следующие варианты ПМР:

- 1) синхронный РМЖ;
- 2) метакронный РМЖ;
- 3) мультицентрический РМЖ;
- 4) РМЖ с одновременным или последующим появлением опухоли в другом органе [10].

Вопрос временных границ между синхронностью и метакронностью длительное время был открытым. Синхронными считают 2 и более злокачественные опухоли, выявленные одновременно в срок до 2 мес, метасинхронными — выявленные в срок от 2 до 6 мес. В настоящее время большинство авторов считают наи-

более достоверным и приемлемым интервалом выявления метакронных опухолей период более 6 мес [11].

По данным Y. Liu и соавт чаще всего встречался метакронный процесс в молочной железе, при этом не было статистически значимых различий в общей выживаемости между группой пациенток с двусторонним первичным РМЖ и группой пациенток с ПМР другой локализации [12].

Однако С. Wu и соавт. предположили, что при метакронных опухолях наблюдаются худшие показатели выживаемости, чем при синхронных опухолях. Общая 5-летняя выживаемость пациенток с ПМР примерно на 4,7 % ниже, чем у больных только с РМЖ [13].

Первично-множественный рак чаще бывает двойной локализации, тройные опухоли встречаются в 5–8 % случаев. Наличие у 1 больного 4 ЗНО описали П.И. Давиденко и соавт. [14]. Пять и более опухолей — редкое явление и представляется казуистикой. X. Li и соавт. описали максимальное число поражений (9), выявленных на протяжении 38 лет у 1 пациентки [15].

Следует отметить, что при ПМР, ассоциированном с РМЖ, повышается риск развития рака толстой кишки, тела матки и яичников. Развитие в одном организме множественных злокачественных опухолей свидетельствует об индивидуальных особенностях больного или о специфическом влиянии на организм среды его обитания. По мнению S.W. Cheo и соавт., ПМР является показателем потенциальной наследственной предрасположенности к раку [16].

Важно подчеркнуть, что существует геномная гетерогенность различных вариантов ПМР. Так, S. Ahn и соавт. обнаружили, что геномные различия между очагами выявлены более чем у 1/3 пациенток. Следовательно, несмотря на схожие гистологические характеристики при проведении геномного теста при ПМР, ассоциированном с РМЖ, необходимо учитывать гетерогенность генома между очагами [17].

Расширенное генетическое тестирование выявило большое количество патогенных герминальных вариантов (PGV) при ПМР в менее известных генах предрасположенности к раку, таких как *CFTR*, *SPINK1*, *TNFRSF13B*, *TET2*, *ADA*, *CDKN1C*, *CTNNA1*, *DDX41*, *HAX1*, *RECQL4* и *MBD4* [18].

Национальная всеобщая онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендует проводить тестирование на мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* у женщин с множественными новообразованиями молочных желез, если возраст при первичном установлении диагноза был меньше 50 лет.

J. Corredor и соавт. обследовали 85 женщин с ПМР, и в 38,8 % случаев были выявлены *BRCA*-мутации, в 17,6 % — другие мутации в других генах (*ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *PTENP53*). Таким образом, авторы подчеркивают необходимость

генетического тестирования при ПМР на различные соматические мутации [19]. По данным Y. Iio и соавт., нестабильность микросателлитов чаще встречается при ПМР, чем при спорадическом раке, что свидетельствует о ее вероятном влиянии на патогенез развития этого процесса [20].

Еще одним фактором риска развития ПМР, по мнению С.Я. Максимова, является выраженная хроническая гиперэстрогения, что особенно характерно для больных раком тела матки, молочной железы и яичников. Больные раком толстой кишки не имеют достоверных признаков эстрогенной зависимости. Таким образом, патогенетическая общность гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы и рака толстой кишки (особенно рака ободочной кишки) объясняется эндокринными нарушениями метаболического характера [21].

По данным С. Nimbert и соавт., еще одним фактором риска развития ПМР является нарушение передачи сигналов рецепторами эстрогена, что может способствовать развитию РМЖ, рака эндометрия и яичников [22].

Кроме того, образ жизни и поведенческие факторы существенно влияют на возникновение, развитие и лечение ПМР, ассоциированного с РМЖ. Диета с высоким содержанием жиров может привести к колебаниям уровня эстрогена, что, в свою очередь, способно вызвать возникновение различных вариантов ПМР. Касательно табачной зависимости отмечено, что отказ от курения после первоначального диагноза ЗНО может задержать развитие вторичного процесса [23].

Возраст также играет роль в прогнозировании развития ПМР. У молодых женщин вторичный процесс развивается чаще, чем у женщин старше 50 лет, в том числе, по данным Z. Li и соавт., и вторичный рак женской репродуктивной системы [24].

Необходимо понимать, что 10-летняя выживаемость женщин в возрасте 20–29 лет с ПМР, ассоциированным с РМЖ, примерно на 50 % ниже, чем у больных только РМЖ. Таким образом, лечение молодых пациенток требует дополнительного внимания и исследований [25].

Риск развития вторых и последующих опухолей в 1,3 раза выше у пролеченных пациентов с ЗНО по сравнению с популяцией здоровых лиц [26]. Заболеваемость индуцированным раком после проведенной лучевой терапии у больных с ПМР на 14 % выше, чем в общей популяции в целом [27, 28].

Таким образом, факторами, влияющими на рост заболеваемости ПМР, являются увеличение средней продолжительности жизни как в целом, так и после успешного лечения онкологических заболеваний, возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности.

Недостаточная информированность врачей о возможности множественного опухолевого поражения зачастую является причиной того, что после выявления одной злокачественной опухоли не принимается во внимание вероятность существования других опухолей, поэтому в некоторых случаях не проводится целенаправленное исследование остальных отделов органа, в котором развилась опухоль, а также других органов.

Цель исследования — обобщение закономерностей развития ПМР, ассоциированного с РМЖ, прогнозирование факторов риска.

Методы

Ретроспективно изучены истории болезни 62 женщин с ПМР, с 2020 по 2022 г. обследованных и получивших лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере (г. Екатеринбург). ПМР, ассоциированный с РМЖ, выявлен в 2 % случаев.

Для отбора пациентов применялись критерии Warren–Gates, ключевыми из которых были различия в гистологическом строении опухолей, имеющих признаки ЗНО, их «географическое» разделение, подразумевающее возникновение в различных, анатомически изолированных органах, при множественных ЗНО в 1 органе — также разное гистологическое строение и то, что они не являлись метастазами друг друга [29].

Из исследования исключены 3 женщины, у 2 из которых вторичные опухоли оказались метастазами, у 1 при дообследовании выявлен туберкулез молочной железы.

Средний срок выявления вторичной опухоли составил 5,4 года (от 2 до 10 лет). При этом в 49,6 % случаев ПМР диагностирован через 2 года, в 19,3 % — более чем через 10 лет.

Чаще всего ПМР выявляли во второй молочной железе (29 % случаев), поражение эндометрия отмечено у 17,7 % пациенток, ЗНО яичников и почки, ассоциированные с РМЖ, — у 9,6 %. Наиболее редкой локализацией ПМР была щитовидная железа (1,6 % случаев).

Прогрессирование заболевания в виде появления метастатических опухолей наблюдалось в 14,5 % случаев у пациентов старше 55 лет.

Самой многочисленной была группа пациенток 61–70 лет (22 (35,4 %) случая) с люминальным В типом РМЖ, из них у 4 (18,1 %) больных выявлена HER2-положительная опухоль (HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа). У 10 (45,4 %) пациенток был РМЖ I стадии. Наиболее частой локализацией второй опухоли оказался эндометрий (6 (27,2 %) случаев). В возрастной группе до 40–50 лет ПМР выявлен у 10 (16,1 %) пациенток. В этой группе чаще встречался РМЖ люминального В подтипа T1–3 стадии (70 % случаев). В основном была поражена вторая молочная же-

леза — синхронный мультицентрический процесс. Только у 1 пациентки в возрасте до 40 лет был выявлен синхронный ПМР молочных желез Т2 стадии, нелюминального типа, HER2-положительный (табл. 1).

Согласно данным, представленным в табл. 1, РМЖ Т1 выявлен у 41,9 % пациенток, Т2 — у 30 %, Т3 — у 20,1 %, Т4 — у 8 %. Люминальный В тип РМЖ встречался чаще при ПМР — в 53,2 % случаев, люминальный тип А и HER2-положительный тип — в 24,1 и 22,5 % соответственно. Сильнее всего ассоциирован с одновременным развитием ПМР был трижды негативный РМЖ ($p = 0,018$) в группе старше 60 лет ($p = 0,029$).

Развитие ПМР в срок более 5 лет прогнозировалось у пациенток 60 лет и старше ($p = 0,04$) в случаях первичного РМЖ G₂ ($p = 0,018$) и G3 ($p = 0,036$) и метасинхронного процесса в молочной железе ($p = 0,049$).

Важно отметить, что предшествующее лечение (химиолучевая терапия) в 35 % случаев не исключало развитие ПМР, семейный анамнез в 36 % случаев оказывал влияние на развитие второго и последующего ЗНО, при этом влияние стадии РМЖ на возникновение данной патологии было умеренным (при установленном пороге в 10 % было равно 12 %).

На последующее прогрессирование заболевания оказывали влияние степень злокачественности первичной опухоли (G3; $p = 0,03$), размер опухоли (>40 мм; $p = 0,05$), локализация вторичной опухоли (придатки; $p = 0,05$), молекулярный подтип (трижды негативный РМЖ; $p = 0,05$, HER2 3+ ($p = 0,045$)).

В настоящей работе для прогнозирования факторов риска развития ПМР использовалась нейронная сеть поверхностного обучения. Перед началом иссле-

Таблица 1. Распределение пациентов с первично-множественным раком, ассоциированным с раком молочной железы, в зависимости от возраста, *n*

Table 1. Distribution of the patients with multiple primary cancers associated with breast cancer per age, *n*

Показатель Parameter	<40 лет <40 years	40–50 лет 40–50 years	51–60 лет 51–60 years	61–70 лет 61–70 years	>70 лет >70 years	Всего Total
Локализация: Location:						
молочная железа breast	1	7	5	5	4	22
матка uterus	—	—	3	6	4	13
придатки adnexa	—	1	2	2	1	6
шейка матки cervix	—	—	1	2	1	4
кишечник intestine	—	—	—	1	—	1
почка kidney	—	2	—	4	—	6
кожа skin	—	—	—	2	2	4
легкое lung	—	—	3	—	—	3
щитовидная железа thyroid	—	—	4	—	—	4
Стадия: Stage:						
T1	—	5	5	10	6	26
T2	1	3	6	5	3	18
T3	—	2	4	4	3	13
T4	—	—	2	3	—	5
Гистологический тип опухоли: Histological type of the tumor:						
люминальный В luminal B	—	6	2	17	8	33
люминальный А luminal A	—	—	8	4	3	15
HER2+	1	4	7	1	1	14

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

При обучении и тестировании нейронной сети поверхностного обучения целевой функцией было время возникновения вторичной опухоли, при наличии уже известного РМЖ — время прогрессирования процесса. Выделены 2 временных интервала возможного возникновения ПМР: <5 и >5 лет.

Для обучения модели использован алгоритм градиентного бустинга (GradientBoostingRegressor). Процесс обучения проводили по сценарию кросс-валидации StratifiedKFold путем 3-кратной перекрестной проверки.

Формирование на общем массиве данных обучающей и тестовой выборок выполнено в соотношении 85 и 15 % в связи с малочисленностью исследуемой группы. Оценка эффективности обучения модели выполнялась с использованием следующих метрик: чувствительности, специфичности, точности, площадь, под ROC-кривой (AUC).

Результаты и обсуждение

Риск развития ПМР в течение 5 лет с чувствительностью 86 %, специфичностью 100 % и AUC = 0,929 (AUC — площадь под ROC-кривой) наблюдался у пациенток старше 60 лет с заболеванием T1–2N1 стадии при люминальном В и люминальном HER2-положительном РМЖ. Возникновение ПМР в срок более 5 лет после первичного процесса при чувствительности 64 %, специфичности 86 % и AUC = 0,714 возможно у больных моложе 60 лет с люминальным В молекулярным подтипом РМЖ и первичной опухолью G₂.

Развитие ПМР в срок более 5 лет после возникновения первичного процесса при чувствительности 64 %, специфичности 86 % и AUC = 0,714 возможно у женщин моложе 60 лет с люминальным В молекулярным типом РМЖ и первичной опухолью G (рис. 1).

Достоверно спрогнозировать локализацию вторичной опухоли не удалось в связи с малым размером обучающей выборки.

По данным S. Ge и соавт., наиболее распространенными парами опухолей были молочная железа — молочная железа (33,2 % случаев), молочная железа — яичник (8,9 % случаев), молочная железа — эндометрий (4,6 % случаев) и эндометрий — яичник (4,6 % случаев), что не противоречило нашим результатам. Самой частой локализацией ПМР оказалась вторая молочная железа (29 % случаев), при этом чаще встречалось поражение эндометрия (17,7 % случаев), ЗНО яичников и почки, ассоциированные с РМЖ (9,6 % случаев). Общая выживаемость пациентов через 12, 36 и 60 мес составила 86,4; 74,3 и 69,8 % соответственно. У боль-

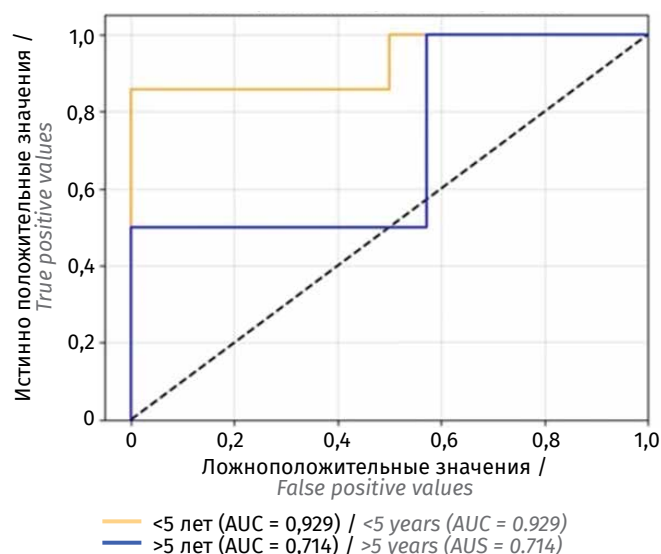


Рис. 1. Результаты прогнозирования развития первично-множественного рака (площадь под ROC-кривой, AUC)

Fig. 1. Results of prediction of multiple primary cancer development (area under the ROC curve, AUC)

ных женского пола неблагоприятный прогноз был связан со стадией заболевания (T3–4) ($p = 0,046$), нерадикальным хирургическим вмешательством ($p = 0,002$) и типом последней опухоли (РМЖ или ЗНО половых органов) ($p = 0,019$) [30].

По данным настоящего исследования, прогрессирование процесса было также ассоциировано со стадией заболевания (T3; $p = 0,05$), молекулярным подтипом опухоли молочной железы (трижды негативным ($p = 0,05$) и нелюминальным HER2-положительным ($p = 0,45$) РМЖ) и локализацией вторичной опухоли в яичниках ($p = 0,05$).

По данным T. Grantzau и соавт., пациенты, которым в молодом возрасте проведено облучение грудной клетки, и те, у кого диагностирован рак щитовидной железы или толстой кишки, должны пройти скрининг на РМЖ [31]. В нашем исследовании предшествующая лучевая терапия в 35 % случаев не исключала развития ПМР.

По данным В.К. Kim и соавт., медиана до установления последующего диагноза зависит от возраста обнаружения первого ЗНО (табл. 2).

Согласно данным, представленным в табл. 2, у пациенток моложе 50 лет наибольший промежуток времени проходит от выявления РМЖ до развития колоректального рака и рака желудка. Чем старше больная, тем больше уменьшается срок выявления второго и последующих ЗНО. При этом риск развития вторичного процесса снижается с увеличением возраста

Таблица 2. Сроки развития первично-множественного рака в зависимости от возраста выявления первичного процесса, лет
Table 2. Timeline of multiple primary cancers development depending on the time of primary process detection, years

Возраст, лет Age, years	Колоректальный Colorectal cancer	Рак яичников Ovarian cancer	Рак желудка Stomach cancer	Рак молочной железы Breast cancer
<50	18	11	15	11
50–70 лет и старше 50–70 years and older	4	4	3	5

при установлении первого диагноза и с повышением безрецидивной выживаемости после выявления ЗНО [32].

Мы получили другие данные: у женщин моложе 50 лет наиболее частой локализацией ПМР была вторая молочная железа (70 % случаев), а в старшей возрастной группе преобладали ЗНО эндометрия (27,2 % случаев).

По мнению J. Lee и соавт., у выживших после ЗНО пациенток общий уровень заболеваемости раком был выше, чем в общей популяции: стандартизированное отношение заболеваемости (standardised incidence ratios, SIR) равно 1,31 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,25–1,38). Эта разница исчезала, когда учитывался только метакхронный ПМР (SIR = 1,02; 95 % ДИ 0,96–1,08). Пятилетний кумулятивный риск развития метакхронного РМЖ у пациентов с ПМР составил 3–5 %. Таким образом, у больных, перенесших рак, наблюдался более высокий уровень заболеваемости множественным раком, чем в общей популяции, особенно из-за диагнозов, установленных в первые месяцы после первичного лечения ЗНО.

Выявленные тенденции и закономерности свидетельствуют о том, что при возникновении первых признаков неблагополучия в органах, служащих наиболее частой мишенью развития ПМР (репродуктивные органы, легкие, щитовидная железа), необходимо немедленно принять радикальные меры для предотвращения прогрессирования заболевания [33].

Результаты исследования N. Brook и соавт. продемонстрировали, что фактор, производимый пигментным эпителием (pigment epithelium-derived factor, PEDF), ингибирует пролиферацию клеток и уменьшает клеточную инвазию, а также может предотвращать лекарственную устойчивость при РМЖ, раке эндометрия и яичников [34]. Также J. M Metzler и соавт. обнаружили, что ибрутиниб обладает различными противоопухолевыми эффектами [35]. Это доказано в отношении опухолей яичников, эндометрия, молоч-

ной железы в моделях на животных. Несомненно, данный препарат можно использовать при ПМР, ассоциированном с РМЖ.

У больных раком в анамнезе сохраняется более высокий уровень заболеваемости ЗНО, чем в популяции в целом. При этом при ПМР риск развития новых видов ЗНО увеличивается на 17 %, вероятность возникновения метакхронного или синхронного РМЖ – в 3 раза.

Анализ риска развития ПМР основывается на учете ряда факторов, в числе которых:

- 1) возраст пациентов;
- 2) временной интервал между развитием разных вариантов ПМР;
- 3) органная принадлежность возникновения рака;
- 4) кривая выживаемости;
- 5) время до прогрессирования;
- 6) особенности роста опухоли (*in situ* или инвазивный);
- 7) гистологическая и иммуногистохимическая характеристики опухолей.

Необходимо подчеркнуть, что основой ранней диагностики является не только инструментальное исследование, но и определение показаний к его проведению и четкое установление сроков [36]. Профилактические осмотры, по мнению Е.П. Рыбина и соавт., должны проводиться не реже двух раз в год с целью своевременного выявления метакхронного образования [37]. Значительный временной интервал возникновения метакхронных опухолей обуславливает необходимость диспансерного наблюдения на протяжении всей жизни больного. При первичном РМЖ необходимо обследовать другую молочную железу, матку, желудок, кожу, яичники [37].

Предоперационная диагностика не всегда позволяет выявить вторую опухоль, и нередко синхронное новообразование выявляется метакхронно. Особенно это касается опухолей кишечника. При этом рак толстой кишки при первично-множественных ЗНО у женщин диагностируют в 65,4 % случаев, а в сочетании с новообразованиями репродуктивной сферы (половые органы и молочные железы) – в 63,5 % [38].

Заключение

Бурный технический прогресс привел к развитию высокоинформативных диагностических и эффективных лечебных технологий, что обусловило рост продолжительности жизни населения и выживаемости больных раком после лечения первичного заболевания. Оказание медицинской помощи стало более доступным, что улучшило выявляемость вторых и последующих опухолей.

Наблюдается неуклонная тенденция к росту заболеваемости ПМР, однако до настоящего времени не существует единого мнения о причинах его развития (исключением не являются и единичные опухоли).

Информационные технологии активно внедряются в медицинскую практику и в корне меняют вектор научных исследований в сторону получения новых возможностей изучения механизмов канцерогенеза и поиска путей снижения туморогенных тенденций, вызывающих рост ЗНО, в том числе ПМР.

Результаты проведенного нами анализа обследования больных ПМР, ассоциированным с РМЖ, на основе использования методов поверхностного обучения нейронных сетей показали возможность получения более достоверной информации о влиянии того или иного фактора риска на возникновение данной патологии. К факторам, влияющим на возникновение ПМР, относят семейный анамнез (36 % случаев), мутации в генах (18,5 % случаев), гормональный статус (49,4 % случаев), ожирение (45,6 % случаев), статус

лимфатических узлов при первичном РМЖ (48,4 % случаев), влияние предшествующего лечения (в основном лучевой терапии, проводимой в молодом возрасте) (35 % случаев), факторы окружающей среды (24,5 % случаев).

Риск развития вторых и последующих опухолей в 1,3 раза выше у пролеченных пациентов с ЗНО по сравнению с популяцией здоровых лиц. Это можно объяснить уже начавшейся общей поломкой программы жизнеобеспечения человека, появлением генетических повреждений, особенно в сочетании с усиленной канцерогенной нагрузкой, и снижением иммунитета после специфического противоопухолевого лечения. Заболеваемость индуцированным раком после лучевой терапии у пациентов с ПМР на 14 % выше, чем в общей популяции, хотя сама по себе противоопухолевая химио- или лучевая терапия чаще всего повышает вероятность развития метакронных новообразований лишь при наличии других неблагоприятных условий.

Больных, перенесших ПМР, особенно с отягощенным семейным анамнезом и при возникновении заболевания в молодом возрасте, следует направлять на консультацию к врачу-генетику. Профилактические осмотры должны проводиться не реже двух раз в год с целью своевременного выявления метакронного образования. Значительный временной интервал возникновения метакронных опухолей обуславливает необходимость диспансерного наблюдения на протяжении всей жизни больного.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.
Funding source. The authors declare that there was no external funding for the preparation of this publication.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). С.А. Шевченко – получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Н.И. Рожкова – разработка дизайна исследования, научное редактирование; А.В. Дорофеев – разработка дизайна исследования; Е.Г. Штейнфер – статистическая обработка данных, формирование данных для обучения нейронных сетей, научное редактирование.

Authors' contribution. All authors confirm that they meet the international ICMJE criteria for authorship (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, and have read and approved the final version before publication). S.A. Shevchenko – obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing; N.I. Rozhkova – development of research design, scientific editing; A.V. Dorofeev – development of research design; E.G. Shteinfer – statistical data processing, data generation for training neural networks, scientific editing.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Уральскому математическому центру (проект № 075-02-2025-1719/1) за помощь в статистическом анализе и оценке эффективности работы нейронной сети.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Ural Mathematical Center (project no. 075-02-2025-1719/1) for assistance with statistical analysis and evaluation of the neural network's performance.

Список литературы / References

1. 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. 275 с. The state of oncological care for the Russian population in 2024. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 275 p. (In Russ.).
2. Сидоренко Ю.С., Шелякина Т.В., Титова Е.В. и др. Проблемы первично-множественных процессов у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2010;1(37):18–22. Sidorenko Yu.S., Shelyakina T.V., Titova E.V. et al. Problems of primary multiple processes at patients with cancer of a mammary gland. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncology Journal 2010;1(37):18–22. (In Russ.).
3. Xiao L., Cao T., Ou J. et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of multiple primary malignant neoplasms in female patients with breast cancer or genitalia malignancies. Peer J 2022;10:e13528. DOI: 10.7717/peerj.13528
4. Fayaz S., Demian G.A., Eissa H.E. et al. Second primary tumors associated with breast cancer: kuwait cancer control center experience. Gulf J Oncolog 2017;1(25):35–40.
5. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневский В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). Медицинская визуализация 2015;6:98–102. Stepanova Yu.A., Kalinin D.V., Vishnevsky V.A. Primary multiple tumors (literature review). Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization 2015;6:98–102. (In Russ.).
6. Billroth T. Die allgemeine Chirurgie, Pathologie und Therapie. Berlin, 1889. 908 p.
7. Непряхин Г.Г. К вопросу о множественных злокачественных опухолях и их сочетаниях. Казанский медицинский журнал 1926;5(22):516–23. Nepryakhin G.G. On the issue of multiple malignant tumors and their combinations. Kazan Medical Journal 1926;5(22):516–23. (In Russ.).
8. Гореликова О.Н. Первично-множественные злокачественные опухоли // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 1992. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichno-mnozhestvennyye-zlokachestvennye-opuholi> (дата обращения: 10.04.2026). Gorelikova O.N. Primary multiple malignant tumors // Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. 1992. No. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichno-mnozhestvennyye-zlokachestvennye-opuholi> (date of access: 10.04.2026). (In Russ.).
9. Петров Н.Н. Первичная одиночность и множественность злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли. Т. 1. Ч. 1. Л., 1947. С. 260–263. Petrov N.N. Primary solitariness and multiplicity of malignant tumors. Malignant tumors. Vol. 1. Part 1. Leningrad, 1947. Pp. 260–263. (In Russ.).
10. Фролов И.М., Кудинова Е.А., Рожкова Н.И. Клинические и молекулярно-генетические особенности первично-множественного рака (литературный обзор). ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития России, 2012. Доступно по: https://cyberleninka.ru/viewer_images/13922779/f/1.png Frolov I.M., Kudina E.A., Rozhkova N.I. Clinical and molecular genetic features of primary multiple cancer (literature review). Federal State Budgetary Institution “Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology” of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2012. (In Russ.). Available at: https://cyberleninka.ru/viewer_images/13922779/f/1.png
11. Агапов М.А., Донченко К.А., Кубышкин В.А. и др. Первично-множественные синхронные злокачественные опухоли сигмовидной кишки и молочной железы в сочетании с менингиомой спинного мозга. Хирургическая практика 2021;(2):48–60. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-2-48-60> Agapov M.A., Donchenko K.A., Kubyshkin V.A. et al. Primary multiple synchronous malignant tumors of the sigmoid colon and mammary gland in combination with spinal cord meningioma. Surgical practice 2021;(2):48–60. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-2-48-60> (In Russ.).
12. Liu Y., Dong C., Chen L. The clinicopathological features of second primary cancer in patients with prior breast cancer. Medicine (Baltimore) 2017;96(16):e6675. DOI: 10.1097/MD.0000000000006675
13. Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H. et al. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer. Hepatogastroenterology 2006;53(69):463–7.
14. Давыденко П.И., Дубова Е.А., Егоров В.И. и др. Первично-множественный синхронный рак: обзор литературы и клинические наблюдения. Медицинская визуализация 2010;6:133–5. Davydenko P.I., Dubova E.A., Egorov V.I. et al. Primary multiple synchronous cancer: review of literature and clinical supervision. Medical Imaging 2010;6:133–5. (In Russ.).
15. Li X., Kang J., Pan Q. et al. Genetic analysis in a patient with nine primary malignant neoplasms: a rare case of Li-Fraumeni syndrome. Oncol Rep 2016;35(3):1519–28. DOI: 10.3892/or.2015.4501
16. Cheo S.W., Zhao J.J., Ong P.Y. et al. Pathogenic germline variants in cancer predisposition genes in patients with multiple primary cancers in an Asian population and the role of extended panel genetic testing. ESMO Open 2025;10(3):104495. DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.104495
17. Ahn S., Kim H.J., Kang E. et al. Genomic profiling of multiple breast cancer reveals inter-lesional heterogeneity. Br J Cancer 2020;122(5):697–704. DOI: 10.1038/s41416-019-0713-1
18. Review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Workshop proceedings from december 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey. Ed. by H.L. Howe Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, 2003. 40 p.
19. Corredor J., Woodson A.H., Gutierrez Barrera A. et al. Multigene panel testing results in patients with multiple breast cancer primaries. Breast J 2020;26(7):1337–42. DOI: 10.1111/tbj.13762
20. Iioka Y., Tsuchida A., Okubo K. et al. Metachronous triple cancers of the sigmoid colon, stomach, and esophagus: report of a case. Surg Today 2000;30:368–71. DOI: 10.1007/s005950050602
21. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы. Практическая онкология 2009;10(2):117–23. Maksimov S. Ya. Primary multiple tumors of the reproductive system. Practical Oncology 2009;10(2):117–23. (In Russ.).
22. Himbert C., Delphan M., Scherer D. et al. Signals from the adipose microenvironment and the obesity – cancer link – a systematic review. Cancer Prev Res (Phila) 2017;10:494–506. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0322
23. Romaszko-Wojtowicz A., Bucinski A., Doboszynska A. Impact of smoking on multiple primary cancers survival: a retrospective analysis. Clin Exp Med 2018;18:391–7. DOI: 10.1007/s10238-018-0498-1
24. Li Z., Wang K., Shi Y. et al. Incidence of second primary malignancy after breast cancer and related risk factors-is breast-conserving surgery safe? A nested case-control study. Int J Cancer 2020;146:352–62. DOI: 10.1002/ijc.32259
25. Raymond J.S., Hogue C.J. Multiple primary tumours in women following breast cancer, 1973–2000. Br J Cancer 2006;94:1745–50. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603172

26. Торба А.В., Рябцева О.Д., Перцова Ю.Г. и др. Первично-множественные опухоли. Новообразование 2021;13(1):34–47. DOI: 10.26435/neoplasm.v13i1.363
Torba A.V., Ryabtseva O.D., Pertsova Yu.G. et al. Primary multiple tumors opukholi. Neoplasm 2021;13(1):34–47. (In Russ.). DOI: 10.26435/neoplasm.v13i1.363
27. Вазенин А.В., Шаназаров Н.А., Шунко Е.Л. Некоторые особенности развития первичных множественных метакронных опухолей и выживаемость пациентов после химиотерапии первой опухоли. Медицинская наука и образование Урала 2015;3:135–8. Vazhenin A.V., Shanazarov N.A., Shunko E.L. Some features of the development of primary-multiple metachronous tumors and patient survival after chemotherapy of the first tumor. Medical Science and Education of the Urals 2015;3:135–8. (In Russ.).
28. Морозов О.В., Хасанов Р.Ш. Первично-множественные злокачественные новообразования (обзор литературы). Приволжский онкологический вестник 2025;16(4). Morozov O.V., Khasanov R.Sh. Primary multiple malignant neoplasms (literature review). Volga Region Oncology Bulletin 2025;16(4). (In Russ.).
29. Shivakumar T. Second primary tumor criteria in patients with head-and-neck cancer: the unsolved puzzle. Cancer Res Stat Treat 2023;6(1):166–7. DOI: 10.4103/crst.crst_57_23
30. Ge S., Wang B., Wang Z. et al. Common multiple primary cancers associated with breast and gynecologic cancers and their risk factors, pathogenesis, treatment and prognosis: a review. Front Oncol 2022;12:840431. DOI: 10.3389/fonc.2022.840431
31. Grantzau T., Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. Radiother Oncol 2015;114:56–65. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.10.004
32. Kim B.K., Oh S.J., Song J.Y. et al. Korean breast cancer society. Clinical characteristics and prognosis associated with multiple primary cancers in breast cancer patients. J Breast Cancer 2018;21(1):62–9. DOI: 10.4048/jbc.2018.21.1.62
33. Lee J., Park S., Kim S. et al. Characteristics and survival of breast cancer patients with multiple synchronous or metachronous primary cancers. Yonsei Med J 2015;56(5):1213–20. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.5.1213
34. Brook N., Brook E., Dass C.R. et al. Pigment epithelium-derived factor and sex hormone-responsive cancers. Cancers (Basel) 2020;12:3483–95. DOI: 10.3390/cancers12113483
35. Metzler J.M., Burla L., Fink D. et al. Ibrutinib in gynecological malignancies and breast cancer: a systematic review. Int J Mol Sci 2020;21:4154–70. DOI: 10.3390/ijms21114154
36. Dunneram Y., Greenwood D.C., Cade J.E. et al. Menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. Proc Nutr Soc 2019;78:438–48. DOI: 10.1017/S0029665118002884
37. Рыбин Е.П., Мосидзе Б.А., Немсадзе Г.Г. Первично-множественные злокачественные опухоли толстой кишки, матки и молочной железы. Вопросы онкологии 1986;32(9):43–7. Rybin E.P., Mosidze B.A., Nemsadze G.G. Primary multiple malignant tumors of the colon, uterus, and mammary gland. Oncology Issues 1986;32(9):43–7. (In Russ.).
38. Patel H.K., Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. Pharmacol Ther 2018;186:1–24. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.12.012

Об авторах / Authors' info

Шевченко Светлана Анатольевна, канд. мед. наук;

Svetlana A. Shevchenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8732-9500; e-mail: sv_maxson@mail.ru

Рожкова Надежда Ивановна, д-р мед. наук, профессор;

Nadegda I. Rozhkova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-0920-1549; e-mail: nrozhkova2013@yandex.ru

Дорофеев Александр Владимирович, д-р мед. наук;

Aleksandr V. Dorofeev, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0009-0001-4610-2120; e-mail: avdonco@gmail.com

Штейнфер Евгений Геннадьевич, канд. тех. наук;

Evgeny G. Shteynfer, MD, Cand. of Technical Sci.;

ORCID: 0009-0000-2991-5886; e-mail: evg_sht@mail.ru

Рукопись получена: 25.04.2026. **Рукопись одобрена:** 21.05.2026. **Опубликована онлайн:** 30.06.2026.

Submitted: 25.04.2026. **Accepted:** 21.05.2026. **Published online:** 30.06.2026.

*Автор, ответственный за переписку

*Corresponding author