

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Опыт использования
титанизованного сетчатого
эндопротеза при реконструкции
молочных желез*

*Вакуумно-аспирационная биопсия
в маммологической практике*

*Эффективность и безопасность
неoadъювантной химиотерапии
в режиме P1aTax у больных трижды
негативным раком молочной железы
II–III стадий*

*Вопросы диагностики эндометриоза
и пограничных опухолей яичников*

*Организационные и клинические
аспекты скрининга рака шейки матки*

*Иммунотерапия входит
в клиническую практику*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

2

2020 / том 16

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

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



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

2^{Том 16}
'20

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru

Редактор А.В. Лукина
Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных*

*технологий и массовых коммуникаций
ПИ №ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы»
обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2020. Том 16. № 2. 1–80

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19. Тираж 3000 экз.
Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Летягин Виктор Павлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

2 VOL.16
'20

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Editor A.V. Lukina
Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

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

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

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2020.
Volume 16. No. 2. 1–80

© PH "ABV-Press", 2020
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

M A M M O L O G Y**EDITOR-IN-CHIEF**

Letyagin Viktor P., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Chief Scientific Officer of the Surgical Department of Mammary Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ostapenko Valery M., *member of the RSOM, Dr. habil., President of Lithuanian Senological Society, Professor of Vilnius University, Head of the Department of Breast Diseases and Oncology, National Cancer Institute (Vilnius, Lithuania)*

Portnoy Sergey M., Member of the RSOM Board, Chairman of the Moscow Regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department of Tumors of the Female Reproductive System No. 8 of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow Region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)

Semiglazova Tatyana Yu., MD, Doctor of the Highest Category, Senior Researcher of the Division of Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Slonimskaya Elena M., Member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Khaylenko Victor A., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualifications, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

El-Ghazaly Hesham, Professor of the Clinical Oncology Department, Ain Shams University, President of Breast and Gynecological International Cancer Society (Cairo, Egypt)

Youssef Omar Zakaria, MD, PhD, Professor of National Cancer Institute of Egypt, Ex-President of Breast Surgery International (Cairo, Egypt)

EDITORIAL COUNCIL

Khasanov Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector of Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Borisov Vasily I., MD, PhD, Professor, Honored Physician, Winner of the Government Prize of Russia, Deputy Chief Medical Officer of Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No. 1, the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Vishnevskaya Yana V., MD, Leading Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gladilina Irina A., MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Komov Dmitriy V., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinskiy Nikolay E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of the Centralized Clinical and Laboratory Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nechushkin Mikhail I., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ratiani Murman S., MD, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)

Sobolevskiy Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery No. 12 of the Research Institute of Clinical Oncology (for adult patients), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department of the Division of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

Tupitsyn Nikolay N., MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

СО Д Е Р Ж А Н И Е

ОТ РЕДАКЦИИ 12

МАММОЛОГИЯ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

П. В. Криворотько, Р. С. Песоцкий, К. Ю. Зернов, А. А. Бессонов, Е. К. Жильцова, А. В. Комяхов, Т. Т. Табагуа, К. С. Николаев, К. Ю. Рычагов, В. Г. Иванов, Л. П. Гиголаева, О. А. Иванова, Г. А. Дашян, В. В. Семглазов, А. С. Емельянов, С. С. Ерещенко, А. С. Шишова, Э. Т. Мунаева, З. А. Асеева, В. Ф. Семглазов

Опыт использования титанизированного сетчатого эндопротеза при реконструкции молочных желез. 13

С. С. Скурихин, Ю. В. Суворова

Вакуумно-аспирационная биопсия в маммологической практике. Анализ 3-летнего опыта применения 19

О. О. Гордеева, И. В. Колядина, Л. Г. Жукова, И. П. Ганьшина, Г. В. Вышинская, М. А. Казанцева, М. В. Сухова, О. Е. Рябишина, Е. В. Лубенникова, Д. А. Филоненко, Е. И. Чичиков, И. Н. Полушкина, Е. И. Борисова, А. Н. Луд, А. А. Мещеряков

Эффективность и безопасность неоадьювантной химиотерапии в режиме P1aTах у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. 25

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И. В. Колядина, В. В. Кометова, Ю. В. Бикеев, С. В. Хохлова, В. В. Родионов

Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы) 38

ГИНЕКОЛОГИЯ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

О. Е. Нечаева, И. С. Груздев, Ю. В. Попов, А. Г. Кедрова, В. Н. Лесняк, Н. С. Носенко

Ретроспективный анализ ультразвуковых критериев первично выявленного экстрагенитального эндометриоза при профилактических осмотрах женщин. 44

Т. Н. Чимитдоржиева

Рак шейки матки у женщин Дальневосточного федерального округа (заболеваемость и смертность). 50

М. А. Чекалова, И. Ю. Давыдова, А. И. Карселадзе, Л. А. Мещерякова, В. Н. Кузнецов, Е. Ю. Черкасов

Серозные пограничные опухоли яичников: особенности ультразвукового изображения. ... 55

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

В. И. Новик

Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы) 63

А. Г. Кедрова

Иммунотерапия у больных раком шейки матки. 72

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Одобрены два новых показания к применению пембролизумаба в России. 78

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 80

C O N T E N T S

EDITORIAL 12

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

P.V. Krivorotko, R.S. Pesotsky, K. Yu. Zernov, A.A. Bessonov, E.K. Zhiltsova, A.V. Komyakhov, T.T. Tabagua, K.S. Nikolaev, K. Yu. Rychagov, V.G. Ivanov, L.P. Gigolaeva, O.A. Ivanova, G.A. Dashyan, V.V. Semiglazov, A.S. Emelyanov, S.S. Yerechshenko, A.S. Shishova, E.T. Munaeva, Z.A. Aseeva, V.F. Semiglazov

Immediate breast reconstruction using titanised mesh 13

S.S. Skurikhin, Yu.V. Suvorova

Vacuum-assisted aspiration biopsy in mammology practice. Analysis of 3-year experience 19

O.O. Gordeeva, I.V. Kolyadina, L.G. Zhukova, I.P. Ganshina, G.V. Vyshinskaya, M.A. Kazantseva, M.V. Sukhova, O.E. Ryabishina, E.V. Lubennikova, D.A. Filonenko, E.I. Chichikov, I.N. Polushkina, E.I. Borisova, A.N. Lud, A.A. Meshcheryakov

Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlaTax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer 26

CLINICAL NOTE

I.V. Kolyadina, V.V. Kometova, Yu.V. Bikeev, S.V. Khokhlova, V.V. Rodionov

Radio-induced breast angiosarcoma: features of diagnostics and treatment (a clinical case and literature review) 38

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

O.E. Nechaeva, I.S. Gruzdev, Yu.V. Popov, A.G. Kedrova, V.N. Lesnyak, N.S. Nosenko

Retrospective analysis of ultrasound criteria for newly diagnosed extragenital endometriosis detected during preventive examinations 44

T.N. Chimitdorzhieva

Cervical cancer in women of the Far Eastern Federal District (morbidity and mortality) 50

M.A. Chekalova, I.Yu. Davydova, A.I. Karseladze, L.A. Mescheryakova, V.N. Kuznetsov, E.Yu. Cherkasov

Ovarian serous borderline tumors: specific characteristics of ultrasound images 55

REVIEWS

V.I. Novik

Controversial issues in cytological screening for cervical cancer (literature review) 63

A.G. Kedrova

Immunotherapy in patients with cervical cancer 72

PRESS RELEASE

Two new indications for pembrolizumab have been approved in Russia 78

INFORMATION FOR AUTHORS 80

О Т Р Е Д А К Ц И И

Уважаемые авторы и читатели!

Редакция журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» и издательство «АБВ-пресс» рады сообщить Вам о том, что решением Экспертного совета по отбору контента (Content Selection & Advisory Board) от 15 сентября 2020 г. наш журнал – его англоязычная версия (Opuholi ženskoj reproduktivnoj sistemy, ISSN/E-ISSN: 1994-4098/1999-8627) – официально включен в библиографическую и реферативную базу данных Scopus, крупнейшую базу мировой научной литературы, которая охватывает публикации более чем 5000 издательств.

Это событие имеет большое значение для нашего журнала и российской науки в целом, так как обеспечивает российских ученых дополнительной (помимо РИНЦ) платформой для сбора наукометрических данных, которая, что важно, дает им возможность сравнить собственные наукометрические показатели с показателями иностранных коллег и зарубежных научных центров. Сегодня Минобрнауки России признает данные Scopus надежными критериями общероссийской оценки эффективности деятельности высших учебных заведений. Публикации в журналах, включенных в Scopus, не только позволяют организациям и научным работникам решать отчетные задачи, повышают балльную оценку работы последних и оплату их труда, но и свидетельствуют о высоком уровне публикационной активности российских ученых, определяя возможности получения грантов от крупных международных научных фондов, а также представления результатов исследований перед мировой научной общественностью, что способствует налаживанию международного сотрудничества.

Включение журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» в Scopus – свидетельство высокой оценки качества и потенциала нашего издания международным экспертным советом этой базы, а также признание научной значимости публикуемого нами контента. Это важное достижение и результат большой совместной организационной работы издательства и редколлегии с ориентацией на международные стандарты. На этом список задач не исчерпан, работа продолжается, в том числе по расширению круга авторов и рецензентов.

Процесс фактического индексирования статей в журнале начнется в течение 3–6 месяцев.

Мы выражаем искреннюю признательность нашим авторам и рецензентам, вклад которых в этот общий успех невозможно переоценить. И, безусловно, надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество!

Dear authors and readers!

The Editorial Board of the journal “Tumors of the Female Reproductive System” and publishing house “ABV-press” are happy to inform you that our journal, its English version (Opuholi ženskoj reproduktivnoj sistemy, ISSN/E-ISSN: 1994-4098/1999-8627), has been included in Scopus, the largest abstract and citation database covering journals from more than 5,000 international publishers (decision of the Content Selection & Advisory Board dated September 15, 2020).

This event is very important for our journal and Russian science in general, because it provides Russian scientists with an additional platform (in addition to the RSCI) for exploring scientometric data, which gives them the opportunity to compare their own scientometric indices with those of foreign colleagues and foreign research centers. Publications in journals indexed by Scopus not only help scientific institutions and researchers to fulfill their reporting tasks, increase the score of their work and payments, but also indicate a high level of publication activity of Russian scientists, giving an opportunity to receive grants from major international scientific foundations, as well as to present the results to the world scientific community, which contributes to the establishment of international cooperation.

The inclusion of “Tumors of the Female Reproductive System” in Scopus is a sign of high quality and potential of our journal admitted by the international expert council, as well as recognition of the scientific significance of the content we publish. This is an important achievement and the result of a great organizational work of the publishing house and the editorial board with a focus on international standards. We still have a lot of plans and continue our work, which will include the involvement of new authors and reviewers.

The process of actual indexing of articles will be initiated within 3–6 months.

We are very thankful to our authors and reviewers, whose contribution to this overall success cannot be overestimated. And, of course, we hope for further fruitful collaboration!

Опыт использования титанизированного сетчатого эндопротеза при реконструкции молочных желез

П. В. Криворотко^{1, 2}, Р. С. Песоцкий¹, К. Ю. Зернов¹, А. А. Бессонов¹, Е. К. Жильцова¹, А. В. Комяхов¹, Т. Т. Табагуа¹, К. С. Николаев¹, К. Ю. Рычагов¹, В. Г. Иванов¹, Л. П. Гиголаева¹, О. А. Иванова¹, Г. А. Дашян¹, В. В. Семиглазов¹, А. С. Емельянов¹, С. С. Ерещенко¹, А. С. Шишова¹, Э. Т. Мунаева¹, З. А. Асеева¹, В. Ф. Семиглазов^{1, 2}

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Роман Сергеевич Песоцкий shipteback@gmail.com

Дополнительное укрытие нижнего полюса алломатериалом или его синтетическими аналогами при реконструкции молочных желез с помощью грудных имплантатов используется в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России на протяжении 7 лет. В первые годы это в основном был так называемый деэпидермизированный лоскут, также имелся опыт использования ацеллюлярного дермального матрикса в рамках клинической апробации. Средняя частота осложнений у пациенток с дополнительным укрытием нижнего полюса деэпидермизированным лоскутом варьирует от 20 до 35 % вследствие нарушения кровообращения.

Начиная с 2018 г. в отделении опухолей молочной железы впервые был использован титанизированный сетчатый эндопротез (TiLOOP® Bra) для дополнительного укрытия нижнего полюса при реконструкции молочных желез грудными имплантатами. Благодаря свойствам покрытия данного эндопротеза значительно снизилась частота фатальных осложнений.

Ключевые слова: реконструкция молочных желез, нижний полюс, мастэктомия, рак молочной железы

Для цитирования: Криворотко П. В., Песоцкий Р. С., Зернов К. Ю. и др. Опыт использования титанизированного сетчатого эндопротеза при реконструкции молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):13–8.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-13-18



Immediate breast reconstruction using titanised mesh

P. V. Krivorotko^{1, 2}, R. S. Pesotskiy¹, K. Yu. Zernov¹, A. A. Bessonov¹, E. K. Zhiltsova¹, A. V. Komyakhov¹, T. T. Tabagua¹, K. S. Nikolaev¹, K. Yu. Rychagov¹, V. G. Ivanov¹, L. P. Gigolaeva¹, O. A. Ivanova¹, G. A. Dashyan¹, V. V. Semiglazov¹, A. S. Emelyanov¹, S. S. Yerechshenko¹, A. S. Shishova¹, E. T. Munaeva¹, Z. A. Aseeva¹, V. F. Semiglazov¹

¹N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;

68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;

41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Additional covering of the lower pole with allomaterial or its synthetic analogues during immediate breast reconstruction is being performed at the N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, for last 7 years. Initially, epidermal flap was the only option for lower pole coverage; later acellular dermal matrix was used as part of clinical approbation. Average complication rate ranges from 20–35 % due to blood circulatory (supply) disorders.

Since 2018, a titanised mesh been used as an additional coverage of the lower pole in the department of breast tumors. Through coating characteristics and its structure the frequency of fatal complications significantly decreased.

Key words: breast reconstruction, lower pole, mastectomy, breast cancer

For citation: Krivorotko P. V., Pesotskiy R. S., Zernov K. Yu. et al. Immediate breast reconstruction using titanised mesh. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):13–8. (In Russ.).

Введение

В России в 2018 г. зарегистрировано 70 376 случаев впервые диагностированных злокачественных новообразований молочных желез, из которых 26,5 % пришлось на I стадию заболевания, 44,7 % – на II стадию, 20,6 % – на III стадию и 7,8 % – на IV стадию [1].

Благодаря современным методам диагностики и скрининга рака молочной железы (РМЖ) увеличивается специфичность исследований в отношении мультицентричного и мультифокального РМЖ [2].

Показания к проведению полного удаления ткани молочной железы согласно ASBrS Performance and Practice Guidelines for Mastectomy на сегодняшний день таковы [3]:

- 1) злокачественное новообразование, при котором проведение органосохраняющей операции нецелесообразно:
 - большой размер опухоли по отношению к объему молочной железы;
 - недостаточный ответ опухоли на неоадьювантную химио- или гормонотерапию;
 - положительные края резекции после эксцизионной биопсии;
 - наличие большого количества мелких рассеянных микрокальцинатов (>10 на 1 см²);
 - носительство генетических мутаций или отягощенный семейный анамнез по РМЖ;
 - местный рецидив после органосохраняющей операции и лучевой терапии;
 - противопоказания к проведению лучевой терапии;
- 2) профилактика у пациенток группы высокого риска:
 - носительство генетических мутаций или отягощенный семейный анамнез по РМЖ;
 - лучевая терапия в анамнезе (в рамках лечения при лимфоме Ходжкина);
- 3) предпочтение пациентки.

Мастэктомия является эффективным методом лечения, который максимально увеличивает безрецидивный период при РМЖ, а различные варианты реконструкции позволяют получить хороший эстетический результат.

Актуальными вопросами при реконструкции молочных желез имплантатом являются правильное его укрытие и установка.

Грудной имплантат обычно устанавливается в субпекторальное пространство. Большая грудная мышца обеспечивает укрытие имплантата в верхнем и нижне-медиальном полюсах. В нижнем и нижнелатеральном секторе поддержку имплантата обычно обеспечивает кожно-жировой лоскут. Недостаточная или избыточная диссекция мышечного кармана может привести к мальпозиции грудного имплантата. Мобилизация фасции прямой мышцы живота, зубчатой мышцы или ее фасции может обеспечить дополнительное укрытие грудного имплантата, однако неизбежно

приведет к увеличению травматичности оперативного вмешательства.


Кроме того, дополнительное укрытие грудного эндопротеза может быть достигнуто с помощью ацеллюлярно-дермального матрикса (недоступно в РФ) или его синтетических аналогов, например титанизированного сетчатого имплантата.

Это позволяет создать единый стабильный карман между большой грудной мышцей и субмаммарной складкой, обеспечить эффективную поддержку нижнего и нижнелатерального полюсов и избежать избыточной травматизации, так как в данном случае нет необходимости в использовании фасции прямой мышцы живота, зубчатой мышцы или ее фасции [4–6].

Дополнительным полезным свойством титанизированного сетчатого эндопротеза является его способность привлекать фибробласты, тем самым обеспечивая еще более надежное укрытие нижнего и нижнелатерального полюсов грудного эндопротеза. Все вышеперечисленное в сумме придает реконструированной молочной железе естественный вид и снижает риск осложнений [7].

Ацеллюлярный дермальный матрикс или его синтетические аналоги (сетчатые эндопротезы и др.) помогают снизить риск полной потери эндопротезов у пациенток группы высокого риска хирургических осложнений. К группе высокого риска хирургических осложнений относятся пациентки с выраженной сопутствующей патологией, высоким индексом массы тела (ИМТ) и др.

Более того, использование титанизированного сетчатого эндопротеза рекомендуется экспертной группой AGO (рис. 1).



Muscle Fixation for Immediate Reconstruction after Mastectomy

	Oxford / AGO LoE / GR
> Autologous tissue (e.g. LDF*)	3b C +†
> Acellular dermal matrix (ADM)	2b B +†
> No significant increase of long-term complication rate compared to implant without ADM	2b C
> Less capsular contracture compared to two-stage expander/implant without ADM	2b C
> Synthetic mesh	2b B +†

* LDF = Latissimus dorsi flap

Рис. 1. Рекомендации экспертной группы AGO, в. 2014.1

Fig. 1. AGO guidelines v. 2014.1

Важным моментом является фиксация титанизированного сетчатого эндопротеза к большой грудной мышце.

Авторский коллектив считает, что фиксация имплантата непрерывной нитью имеет преимущество перед узловым швом. При последнем в проекции швов

появлялись уплотнения, которые визуально снижали эстетический результат (особенно при тонких кожных лоскутах), а также вызывали беспокойство у пациенток в отношении рецидива заболевания, что, безусловно, приводило к снижению удовлетворенности пациенток операцией. В некоторых случаях фиксация узловым швом также приводит к развитию нитевых свищей.

Материалы и методы

В ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России за период с июля 2018 г. по апрель 2019 г. было выполнено 103 реконструкции молочных желез с помощью титанизированного сетчатого имплантата large size, extra light 16 г/м².

Все операции выполнялись по поводу злокачественных новообразований молочных желез, из них в 94 случаях операции были проведены по поводу унилатеральной карциномы молочной железы, 9 – по поводу билатеральной карциномы молочных желез. Семьдесят четыре пациентки получили неoadъювантную системную терапию, 31 – адъювантную системную терапию, 17 пациенткам потребовалась лучевая терапия (см. таблицу).

Характеристики пациенток, n = 103

Patient characteristics, n = 103

Показатель Parameter	Значение* Value*
Средний возраст, лет Mean age, years	42,5 (± 2)
Мастэктомия, n: Mastectomy, n:	
унилатеральная unilateral	94
билатеральная bilateral	9
Химиотерапия, n: Chemotherapy, n:	
неoadъювантная neoadjuvant	74
адъювантная adjuvant	31
Адъювантная лучевая терапия, n Adjuvant radiotherapy, n	17

*Усредненные значения.

*Mean values.

Описание продукта. Имплантаты изготовлены из полипропиленовой сетки 1a (макропористой, светлой и моносити) с титанизированной гидрофильной поверхностью. По сравнению с простым полипропиленом это дает ряд преимуществ:

- лучшая жизнеспособность клеток;
- снижение риска воспаления;

- снижение грубости рубцов;
- меньшая частота провисания сетки.

Входящий в состав полилактид имеет превосходную биосовместимость и снижает частоту воспалительных реакций благодаря титанизированному покрытию (4–5 мелвин). Гистологическая интеграция фибробластов в титанизированный сетчатый эндопротез происходит равномерно по всей поверхности, и к концу 3-го месяца определяется слабая остаточная воспалительная реакция [7] (рис. 2).

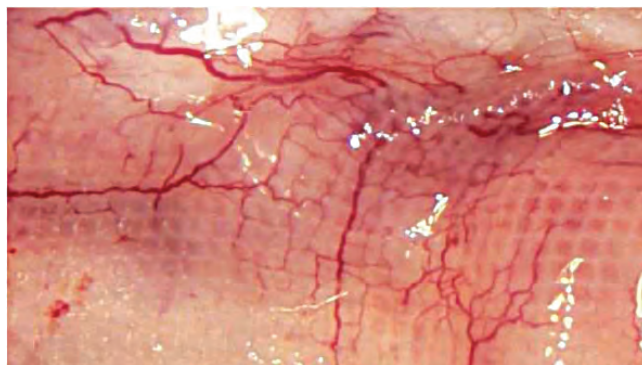


Рис. 2. Неофасция. 12 нед после установки сетчатого имплантата. Неваскуляризация

Fig. 2. Neofascia. Twelve weeks following the installation of a mesh pocket. Neovascularization

Показания к использованию титанизированного сетчатого эндопротеза 35 г/м²:

- высокий ИМТ;
- плохое состояние местных тканей;
- большой объем грудного имплантата по отношению к ИМТ пациентки.

Показания к использованию титанизированного сетчатого эндопротеза 16 г/м²:

- нормальный ИМТ;
- хорошее состояние местных тканей;
- баланс между объемом грудного имплантата и ИМТ пациентки.

Хирургическая техника. Пациенткам выполняли операцию в объеме кожесохраняющей или подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией грудным силиконовым эндопротезом и укрытием нижнего полюса титанизированным сетчатым имплантатом [1] (рис. 3).

Грудные эндопротезы устанавливали следующим образом: верхний полюс имплантатов укрывали большой грудной мышцей, нижний полюс – титанизированным сетчатым эндопротезом (рис. 4).

Фиксацию сетчатого эндопротеза к большой грудной мышце проводили либо непрерывным швом с помощью многонитчатого шовного материала (викрил 4.0), либо узловыми швами (монокрил 3.0) согласно официальной инструкции PFM Medical, фиксацию в каудальном и стернальном краях – с помощью узлового шва нитью викрил 4.0 для достижения эффекта гамака [8] (рис. 5).

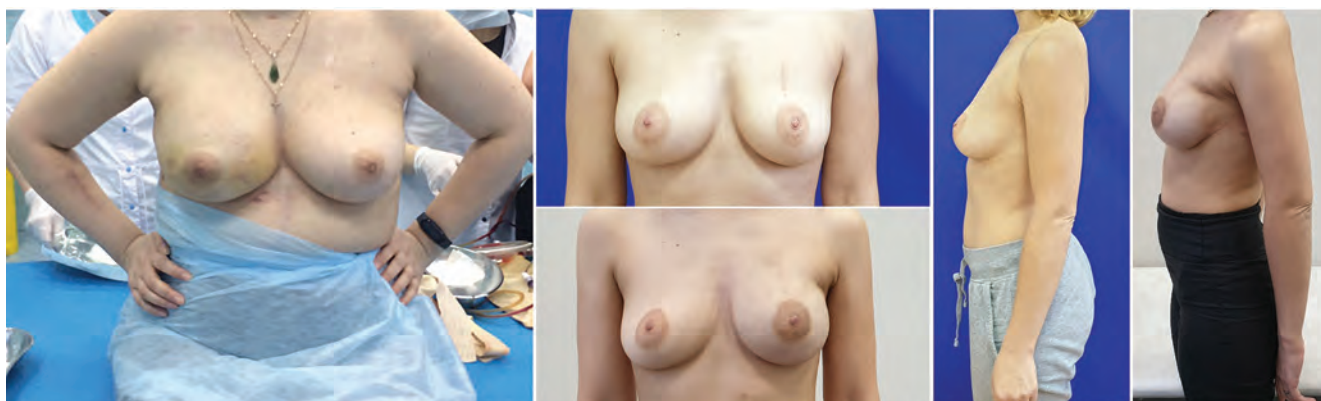


Рис. 3. Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией грудным эндопротезом и укрытием нижнего полюса титанизированным сетчатым имплантатом

Fig. 3. Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction using a breast implant and covering of the lower pole with a titanised mesh pocket

Далее согласно адаптированному алгоритму в сформированный карман выполняли установку грудного имплантата в 1-м хирургическом отделении опухолей молочной железы ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Алгоритм, позволяющий снизить частоту осложнений, включал следующие действия и условия:

- обработка антибиотиком имплантатов (интраоперационно);
- минимальный контакт имплантата с воздухом;
- обработка операционной раны раствором с антибиотиком (цефуросим 1,5 мг на 250 мл NaCl 0,9 %);
- введение раствора с антибиотиком в коробку с имплантатом с помощью тонкой иглы;
- смена перчаток всей операционной бригады перед установкой имплантата;

- обработка кармана имплантата раствором бетадина с хлоргексидином 0,05 % в соотношении 1:1;
- чистота операционного поля;
- антибактериальная профилактика в послеоперационном периоде (амоксиклав 625 мг 3 раза в день).

Сетчатый имплантат заворачивали за нижний полюс грудного имплантата и укладывали под и позади последнего. При необходимости проводили формирование новой субмаммарной складки. Особого внимания заслуживает метод восстановления инфрамаммарной складки, предложенный А.Х. Исмагиловым и соавт. [9].

Далее выполняли завершающий этап операции.

Осложнения. В самом крупном на сегодняшний день многоцентровом ретроспективном исследовании комбинированной реконструкции молочной железы с использованием титанизированного сетчатого имплантата, в которое была включена 231 пациентка, не выявлено пациент-ассоциированных характеристик, коррелирующих с полной потерей имплантатов, у пациенток после одномоментной реконструкции с помощью грудного и сетчатого эндопротезов [10].

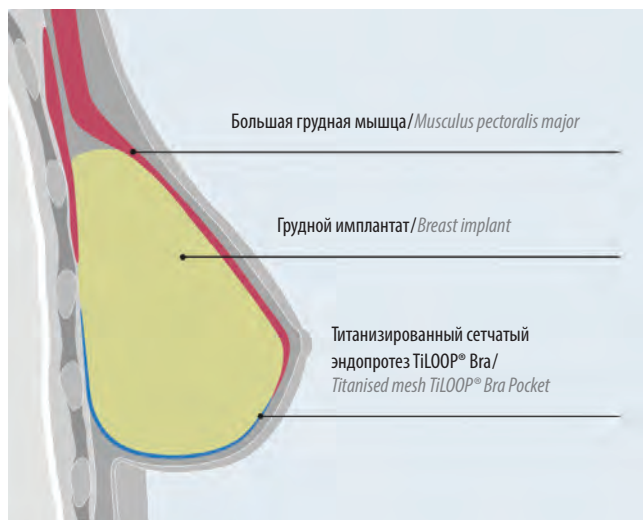


Рис. 4. Схема установки титанизированного сетчатого эндопротеза

Fig. 4. Scheme demonstrating the installation of a titanised mesh pocket

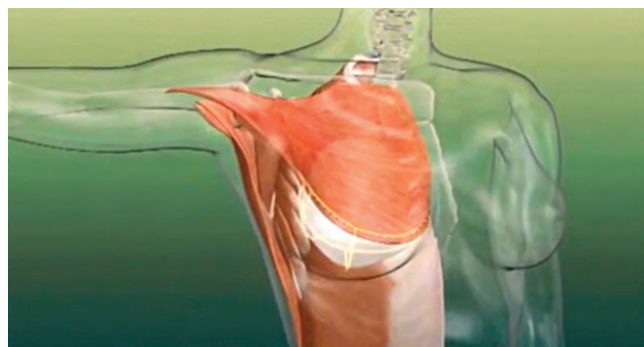


Рис. 5. Фиксация титанизированного сетчатого эндопротеза в каудальном и стернальном краях

Fig. 5. Fixation of the titanised mesh pocket in the caudal and sternal regions

Риск развития осложнений повышался у пациенток при атипичных хирургических доступах. У пациенток, которым была проведена лучевая терапия, сетчатый имплантат был более ощутим при пальпации по сравнению с пациентами, которым лучевая терапия не проводилась. В целом пациентки всех групп отмечают, что при пальпации сетчатый имплантат практически неощутим и не вызывает никакого дискомфорта. Частота осложнений была следующей: серома – 4,8 % случаев, поверхностная гематома кожного лоскута – 9,5 %, инфекции – 6,1 %, частичный некроз кожного лоскута – 3,9 %, некроз сосково-ареолярного комплекса (САК) – 3,5 %, тотальный некроз кожного лоскута – 0,4 %. Повторное хирургическое вмешательство (ревизия) потребовалось в 13,4 % случаев. За период наблюдения 14 мес капсулярная контрактура наблюдалась в 2,2 % случаев [10].

Для снижения частоты осложнений необходимо учитывать следующие показатели: толщину кожных лоскутов, факторы риска предполагаемого оперативного вмешательства, телосложение пациентки. На сегодняшний день нет эффективного инструмента оценки тканей кожных лоскутов, поэтому следует уделять особое внимание технике операций и использовать современные хирургические инструменты и приборы, позволяющие снизить травматизацию кожных лоскутов. У пациенток, которым ранее была проведена лучевая терапия, или у тех пациенток, у которых толщина подкожно-жировой клетчатки по каким-либо причинам недостаточна, наиболее эффективной опцией, возможно, являются биологические матрицы, так как они толще синтетических аналогов [11].

Результаты

В 74 (71,84 %) случаях была выполнена мастэктомия из доступа по типу Batwing. Частота осложнений была следующей: частичный некроз САК – 22,97 % случаев, полный некроз САК – 5,41 %, инфекция – 10,81 %, синдром красной груди после реконструкции (по аналогии с таковым при применении ацеллюлярного дермального матрикса) – 9,46 %.

В 5 (4,85 %) случаях была выполнена мастэктомия из доступа по типу инвертированного T. Частота осложнений: частичный некроз САК – 22,97 %, полный некроз САК – 5,41 %, инфекция – 40 %, синдром красной груди после реконструкции – 13,51 %.

В 24 (23,3 %) случаях была выполнена мастэктомия из субмаммарного доступа. Частота осложнений: инфекция – 12,5 %, синдром красной груди после реконструкции – 8,33 %, некроз САК – 0,23 %.

У пациенток, которым была проведена одномоментная билатеральная реконструкция молочных желез, частота развития инфекции была выше, чем у пациенток с унилатеральной реконструкцией, и составила 22,22 %, а синдром красной груди после реконструкции наблюдался в 66,67 % случаев.

Неoadьювантная химиотерапия статистически не влияет на частоту хирургических осложнений [12].

Основываясь на данных литературы, выявлено, что адьювантная химиотерапия не влияет на окончательный эстетический результат, однако может повышать риск инфицирования послеоперационной раны [13].

Среди 31 пациентки, получившей адьювантную химиотерапию, частота осложнений распределилась следующим образом: инфекция – 12,9 % случаев, синдром красной груди после реконструкции – 48,39 %.

Титанизированный сетчатый эндопротез не влияет на расчеты дозы для лучевой терапии [14].

У 17 пациенток, которым была проведена адьювантная лучевая терапия, частота осложнений распределилась следующим образом: полная потеря грудного и сетчатого эндопротезов – 5,88 %, капсулярная контрактура (Baker III/IV) – 17,65 %, реоперация по поводу удаления только сетчатого эндопротеза вследствие болевого синдрома – 5,88 %, синдром красной груди после реконструкции – 5,88 %.

Все пациентки за период динамического наблюдения опрашивались сотрудниками отделения по следующему алгоритму:

1. Есть ли у Вас болезненные ощущения в области реконструкции?
 - Если да, пожалуйста, укажите степень болезненных ощущений по шкале от 1 до 10 баллов.
 - Если нет, значение автоматически приравнивается к нулю.
2. На Ваш взгляд, удалось ли достичь симметрии в белье?
 - Если да, пожалуйста, оцените по шкале от 1 до 10 баллов, где 10 баллов соответствуют идеальной симметрии.
 - Если нет, значение автоматически приравнивается к нулю.
3. Удовлетворены ли Вы результатом?
 - Если да, пожалуйста, оцените его по шкале от 1 до 10 баллов.
 - Если нет, значение автоматически приравнивается к нулю.
4. Ощущаете ли Вы сетчатый имплантат при самообследовании в области молочных желез?
 - Если да, пожалуйста, оцените ощущения по шкале от 1 до 10 баллов.
 - Если нет, значение автоматически приравнивается к нулю.

Общие результаты анкетирования (все показатели были доведены до усредненных значений) были следующими: по 1-му вопросу среднее значение составило 4 ± 1 балл, по 2-му вопросу – 7 ± 1 балл, по 3-му вопросу – 7 ± 1 балл, по 4-му вопросу – 2 ± 1 балл.

Примечательно, что 82 % опрошенных отметили насыщенность нижнего полюса реконструированной молочной железы.

Результаты анкетирования среди пациенток, которым была проведена лучевая терапия в адьювантном режиме (все показатели были доведены до усредненных значений), были следующими: по 1-му вопросу среднее значение составило 6 ± 1 балл, по 2-му вопросу — 4 ± 1 балл, по 3-му вопросу — 5 ± 1 , по 4-му вопросу — 4 ± 1 балл.

Адьювантная химиотерапия значительно не повлияла на результаты анкетирования пациенток.

Онкологическое наблюдение. Последующее наблюдение за пациентками проводилось согласно соответствующим рекомендациям Ассоциации онкологов России, Российского общества онкоммаммологов

и составленному индивидуальному плану. Титанизированный сетчатый имплантат не является противопоказанием и не влияет на качество инструментальных и лучевых методов исследований [15].

Выводы

Титанизированный сетчатый эндопротез можно использовать для улучшения результатов одномоментной реконструкции за счет титанизированной гидрофильной поверхности, которая придает нижнему полюсу более естественный вид. Использование сетчатых имплантатов экономически более выгодно по сравнению с применением ацеллюлярного дермального матрикса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. В.В. Старинского, А.Д. Каприна, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Situation with cancer care in Russia in 2017. Ed. by V.V. Starinskiy, A.D. Kaprin, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.)].
2. Novikov S., Krzhivitskii P., Kanaev S. et al. SPECT-CT localization of axillary sentinel lymph nodes for radiotherapy of early breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2019;24(6):688–94. DOI: 10.1016/j.rpor.2019.10.003.
3. ASoB S. Performance and practice guidelines for mastectomy. 2015. Available at: https://www.breastsurgeons.org/statements/guidelines/PerformancePracticeGuidelines_Mastectomy.pdf.
4. Dieterich M., Reimer T., Dieterich H. et al. A short-term follow-up of implant based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP® Bra). *Eur J Surg Oncol* 2012;38(12):1225–30. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.08.026.
5. Dieterich M., Faridi A. Biological matrices and synthetic meshes used in implant-based breast reconstruction — a review of products available in Germany. *Geburtsh Frauenheilk* 2013;73:1100–6. DOI: 10.1055/s-0033–1350930.
6. Dieterich M., Dieterich H., Timm S. et al. Using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP® Bra) for implant-based breast reconstruction: case report and histological analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(1):273–6. DOI: 10.1007/s00404-012-2253-2.
7. Breast Reconstruction: art, science, and new clinical techniques. Ed. by M.A. Shiffman. Springer, 2015.
8. Breuing K.H., Colwell A.S. Inferolateral AlloDerm hammock for implant coverage in breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2007;59(3):250–5. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31802f8426.
9. Камалетдинов И.Ф., Исмагилов А.Х. Выбор оптимального метода восстановления инфрамаммарной складки в реконструктивной хирургии молочных желез. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина* 2019; (2):5–12. [Kamaletdinov I.F., Ismagilov A.Kh. Choosing an optimal method of inframammary fold restoration in breast reconstructive surgery. *Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina = Plastic Surgery and Aesthetic Medicine* 2019;(2):5–12. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/plast.hirurgia20190215.
10. Dieterich M., Paepke S., Zwiefel K. et al. Implant-based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP® Bra): a multicenter study of 231 cases. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(1):8e–19e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318290f8a0.
11. Gschwantler-Kaulich D., Schrenk P., Bjelic-Radicic V. et al. Mesh versus acellular dermal matrix in immediate implant-based breast reconstruction — a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(5):665–71. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.007.
12. O'Halloran N., Lowery A., Curran C. et al. A review of the impact of neoadjuvant chemotherapy on breast surgery practice and outcomes. *Clin Breast Cancer* 2019;19(5):377–82. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.04.011.
13. Vandeweyer E., Deraemaeker R., Nogaret J.M., Hertens D. Immediate breast reconstruction with implants and adjuvant chemotherapy: a good option? *Acta Chir Belg* 2003;103(1):98–101. DOI: 10.1080/00015458.2003.11679374.
14. Dinç S.Ç. Effects of TiLOOP® Bra mesh on radiotherapy dose distribution. *Turk J Oncol* 2019;34(3). DOI: 10.5505/tjo.2019.1966.
15. Camacho C., Pujades M.C., Perez-Calatayud J. et al. Impact of the TiLOOP® Bra mesh in CT images and dose delivery in breast radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13(2):3667. DOI: 10.1120/jacmp.v13i2.3667.

Вклад авторов

П.В. Криворотько: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, консультативная помощь;

В.Ф. Семиглазов, К.Ю. Зернов: разработка дизайна исследования, консультативная помощь;

Р.С. Песоцкий, Л.П. Гиголаева: сбор данных, анализ полученных данных;

Е.К. Жильцова: анализ полученных данных;

Г.А. Дашян, Т.Т. Табага, В.Г. Иванов, О.А. Иванова, А.А. Бессонов, К.С. Николаев, А.В. Комяхов, А.С. Емельянов, В.В. Семиглазов,

К.Ю. Рычагов, С.С. Ерещенко, А.С. Шишова, Э.Т. Мунаева, З.А. Асеева: сбор данных.

Вакуумно-аспирационная биопсия в маммологической практике. Анализ 3-летнего опыта применения

С.С. Скурихин¹, Ю.В. Суворова²

¹ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»;
Россия, 194017 Санкт-Петербург, пр-кт Тореца, 72А;

²ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России»;
Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Культуры, 4

Контакты: Семен Сергеевич Скурихин mollimed@yandex.ru

Цель работы — анализ 3-летнего опыта применения вакуумно-аспирационной биопсии под ультразвуковым наведением у пациенток с очаговыми новообразованиями молочных желез категорий 2–5 по шкале BIRADS.

Материалы и методы. Всего нами проведено 121 вмешательство у 121 пациентки. В 9 (7,4 %) случаях выполнено удаление более 1 узла в молочной железе.

Результаты. В 97,7 % случаев удаленные образования имели доброкачественный характер. Рак молочной железы выявлен у 5 (2,3 %) пациенток, случаи злокачественных опухолей наблюдались в каждой категории по шкале BIRADS. Осложнения были зафиксированы в 15 (12 %) случаях и не требовали хирургического лечения. В 77 (63,3 %) случаях получены результаты ультразвукового контроля спустя 6 мес после удаления образований, остаточная ткань выявлена у 6 (4,9 %) пациенток.

Выводы. Вакуумно-аспирационная биопсия обладает высокой диагностической точностью, количество полностью удаленных доброкачественных новообразований позволяет рассматривать метод как альтернативу секторальной резекции. Следует признать, что высокая частота осложнений связана с этапом освоения метода; все осложнения разрешены консервативно.

Ключевые слова: новообразования молочных желез, вакуумно-аспирационная биопсия, ультразвуковое исследование, биопсия молочной железы, рак молочной железы

Для цитирования: Скурихин С.С., Суворова Ю.В. Вакуумно-аспирационная биопсия в маммологической практике. Анализ 3-летнего опыта применения. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):19–24.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-19-24



Vacuum-assisted aspiration biopsy in mammology practice. Analysis of 3-year experience

S.S. Skurikhin¹, Yu. V. Suvorova²

¹Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 72A Avenue Toreza, Saint Petersburg 194017, Russia;

²L.G. Sokolov Clinical Hospital No. 122, Federal Medical and Biological Agency of Russia;
4 Avenue Kultury, Saint Petersburg 194291, Russia

Objective: to analyze the 3-year experience of vacuum-assisted aspiration biopsy under ultrasound guidance in patients with focal mammary neoplasms in categories BIRADS 2–5.

Materials and methods. The totals of 121 interventions were performed in 121 patients. In 9 (7.4 %) cases there were more than 1 node in the mammary gland.

Results. In 97.7 % cases the removed formations were benign. The breast cancer was detected in 5 (2.3 %) cases; there were cases of malignant tumors in each category according to the BIRADS scale. The complications were registered in 15 (12.3 %) cases and did not require surgical treatment. In 77 (63.3 %) cases the results of ultrasound monitoring were obtained in 6 months after the removal of formations, residual tissue was detected in 6 (4.9 %) patients.

Conclusions. The vacuum-assisted aspiration biopsy, thus, has a high diagnostic accuracy; the number of completely removed benign formations allows us to consider the method as an alternative to sectoral resection. It is worth saying that a high percentage of complications is associated with the stage of mastering the method; all complications were resolved conservatively.

Key words: neoplasm of the breast, vacuum-assisted breast biopsy, ultrasound examination, breast biopsy, breast cancer

For citation: Skurikhin S.S., Suvorova Yu. V. Vacuum-assisted aspiration biopsy in mammology practice. Analysis of 3-year experience. Opuhohli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):19–24. (In Russ.).

Введение

В 2017 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 617177 случаев злокачественных опухолей. Следует отметить, что увеличение этого показателя по сравнению с 2016 г. составило 3 %. На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) остается одной из ведущих патологий в структуре онкологической заболеваемости населения России, занимая лидирующую позицию у пациентов женского пола [1]. И, хотя РМЖ относится к патологиям с высоким удельным весом морфологической верификации, проблемы инвазивной диагностики при новообразованиях молочных желез носят актуальный характер. До 60–80 % пациенток имеют в молочных железах очаговые процессы, которые не сопровождаются развернутой клинической картиной и выявляются при рутинном обследовании [2, 3]. В то же время достоверно известно, что риск развития РМЖ значительно возрастает при наличии узловых форм мастопатии [4, 5]. Для инвазивной диагностики выявленных очагов в области молочных желез сегодня используется весь спектр отработанных методик, начиная от тонкоигольной биопсии и заканчивая эксцизионной биопсией, т. е. полным иссечением патологического участка. Однако все указанные методы обладают теми или иными недостатками, такими как недооценка гистологического материала, ложноотрицательные результаты, нарушение эстетики при проведении полных иссечений [6–8].

Метод вакуумно-аспирационной биопсии (ВАБ), разработанный F. Burbank, имел своей целью исправить большинство недостатков при проведении инвазивной диагностики. В своей первой опубликованной работе F. Burbank привел данные о снижении недооценки гистологического материала за счет получения достаточного объема тканей для гистологического исследования [9]. Необходимо отметить, что высокие показатели чувствительности метода в сочетании со специфичностью и точностью диагностики, по мнению ряда специалистов, заслуживают особого внимания [10]. Для проведения ВАБ используются все доступные методы визуализации, начиная от стереотаксической биопсии, ультразвукового наведения и заканчивая выполнением данной процедуры под контролем магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [11–13]. Ведущими преимуществами ВАБ являются ее хорошая переносимость, отсутствие болевого синдрома в совокупности с хорошими эстетическими результатами, что делает ВАБ методом выбора для многих пациенток. Это особенно актуально, когда речь идет об удалении доброкачественных новообразований, сопровождающихся клинической симптоматикой [14]. Методика обладает низким показателем частоты осложнений, она безопасна для взятия тканевого материала из злокачественных опухолей молочных желез с целью диагностики. Однако на сегодняшний день нет единого мнения

о применении данного метода как основного с целью удаления новообразований высокого риска. В ряде случаев необходимо проведение повторного хирургического вмешательства для удаления тканей в зоне выполнения ВАБ (лобулярная карцинома *in situ*, листовидная опухоль молочной железы) [15–17]. В имеющейся на сегодняшний день литературе недостаточно публикаций, содержащих обобщенный опыт проведения ВАБ.

Целью нашего исследования являлось обобщение опыта проведения ВАБ у пациенток с очаговыми новообразованиями категорий 2–5 по шкале BIRADS.

Материалы и методы

На базе ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук» была выполнена 121 ВАБ, все манипуляции проведены в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. В группу исследования вошли пациентки с новообразованиями молочных желез категорий 2–5 по шкале BIRADS. До выполнения процедуры все пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на проведение ВАБ. Все процедуры проводились амбулаторно в условиях поликлиники ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук». С целью ультразвукового наведения мы использовали аппарат Sonoscape S6Pro с линейным датчиком и частотой 6,6–11,0 МГц. ВАБ проводили с помощью аппарата BARD Encor Ultra с иглами 7 и 10 G. Для инфильтрации тканей молочной железы с целью анестезии применяли раствор, содержащий 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, 0,3 мл 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида и 10 мл 10 мг/мл раствора нарпина. Ультразвуковую навигацию проводили с использованием стандартного В-режима. Датчик ультразвукового аппарата устанавливали в продольной проекции с позиционированием опухолевого узла в наибольшем измерении по методу «свободной руки». Все новообразования удаляли путем выполнения последовательных линейных срезов стереотаксической иглой под ультразвуковым контролем. У 9 пациенток выполнено удаление более 1 новообразования. По окончании процедуры мы применяли компрессионный трикотаж и выполняли бинтование молочных желез с контрольным осмотром через полчаса.

Результаты

Продолжительность 1 вмешательства составляла от 4 до 44 мин (средняя продолжительность – $16,4 \pm 1,6$ мин), размеры удаленных узловых новообразований – от 4 до 33 мм (средний размер новообразования – $14,7 \pm 1,19$ мм). У 9 (7,4 %) пациенток имелось более 1 узла. Непосредственно при выполнении биопсии осложнений выявлено не было, однако в 2 (1,6 %) случаях проведение процедуры сопровождалось развитием значимого болевого синдрома. Через 30 мин в процессе контрольного осмотра мы выявляли изо- и гипоэхогенные фокусы без четких контуров;

по замерам локальные изменения соответствовали объемам удаленной ткани и свидетельствовали о наличии гематомы в области вмешательства. Вследствие искажения ультразвуковой картины мы не могли достоверно определить наличие остаточной ткани в зоне удаленных новообразований. Через 24 ч по данным ультразвукового исследования у 8 (6,6 %) пациенток произошло развитие ненапряженной гематомы, занимающей до 1/3 поверхности молочной железы, у 3 (2,4 %) пациенток диагностированы серомы в ложе удаленного новообразования. Пациентки с признаками обширных гематом осмотрены повторно; данные, указывающие на продолжающиеся кровотечения, не были получены. Две (1,6 %) пациентки через 48 ч после проведения ВАБ обратились в клинику с признаками инфекционного воспаления; им были назначены антибиотики широкого спектра действия с целью купирования инфекционного процесса. У 77 (63,6 %) пациенток получены данные ультразвукового контроля через 6 мес после проведения манипуляции, остаточная ткань образований выявлена в 6 (4,9 %) случаях. В 111 (97,7 %) случаях удаленные новообразования имели доброкачественный характер, РМЖ выявлен в 5 (2,3 %) случаях. Результаты гистологического исследования представлены в таблице.

Обсуждение

Опыт проведения ВАБ показывает, что активное внедрение метода ведет к снижению числа секторальных резекций, так как опухоли могут быть удалены без применения «открытой» хирургии. Большинство удаленных новообразований являлись доброкачественными, что не требовало повторного проведения секторальных резекций. Наши данные свидетельствуют о хорошей переносимости процедуры, так как выраженный болевой синдром отмечался лишь в 2 (1,6 %) случаях. Это связано как с выбором раствора для анестезии, так и с методикой обезболивания [13].

В 6 (4,9 %) случаях нами была выявлена остаточная ткань образований после проведения ВАБ. Полученные результаты не противоречат данным, описанным в мировой литературе, и доказывают, что методика является операторозависимой, и в ряде случаев полностью удалить ткань новообразования не удается по объективным причинам (истечение крови, обильная инфильтрация раствора анестетика) [13, 18].

В нашем исследовании отмечено 15 (12,3 %) случаев осложнений, что несколько больше показателей, приведенных в мировой литературе (0–4 %) [10]. Это расхождение мы связываем с этапом освоения метода. Следует отметить, что все осложнения требовали проведения

Распределение результатов гистологического исследования, n (%)

Distribution of histology results, n (%)

№ п/п No.	Морфология Morphology	Категория по шкале BIRADS согласно данным ультразвуковой диагностики BIRADS score (evaluated by ultrasonography)					Всего (n = 121) Total (n = 121)
		2	3	4a	4b	5	
1	Фиброаденома Fibroadenoma	10 (83,3)	51 (67,1)	7 (24,1)	1 (33,3)	0	69 (57,0)
2	Листовидная опухоль Phylloid tumor	1 (8,3)	3 (3,9)	2 (6,8)	0	0	6 (4,9)
3	Локализованный фиброаденоматоз Localized fibroadenomatosis	0	4 (5,2)	10 (34,4)	0	0	14 (11,5)
4	Фиброзно-кистозные изменения Fibrocystic changes	0	6 (7,8)	5 (17,2)	1 (33,3)	0	12 (9,9)
5	Внутрипротоковая папиллома Intraductal papilloma	0	3 (3,9)	3 (10,3)	0	0	6 (4,9)
6	Инвазивный рак Invasive carcinoma	1 (8,3)	3 (3,9)	1 (3,4)	0	1 (10,0)	5 (2,3)
7	Атипичная протоковая гиперплазия Atypical ductal hyperplasia	0	4 (5,2)	0	0	0	4 (3,3)
8	Доброкачественная псевдоопухоль Benign pseudotumor	0	1 (1,3)	1 (3,4)	0	0	2 (1,6)
9	Склерозирующий аденоз Sclerosing adenosis	0	1 (1,3)	1 (3,4)	1 (33,3)	0	3 (2,4)

лишь консервативной терапии и были устранены полностью.

Выводы

Вакуумно-аспирационная биопсия – удобный и безопасный метод как диагностики, так и хирургического лечения доброкачественных новообразований

низкого риска, сопровождающихся клинической симптоматикой. Высокая частота полного удаления новообразований позволяет использовать ВАБ как альтернативу секторальной резекции молочной железы. Удобство проведения процедуры в сочетании с хорошей переносимостью делает ВАБ методом выбора для большинства пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Papathelemis T., Heim S., Lux M.P. et al. Minimally invasive breast fibroadenoma excision using an ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy device. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2017;2:176–81. DOI: 10.1055/s-0043-100387.
3. Lakoma A., Kim E.S. Minimally invasive surgical management of benign breast lesions. *Gland Surg* 2014;2:142–8. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.04.01.
4. Карасев В.Е., Долгих В.Т., Резников А.С. Гормонотерапия как профилактика рецидивов фиброаденом после вакуумно-аспирационной биопсии. *Сибирский медицинский журнал* 2015;133(2):22–7. Доступно по: <http://cyberleninka.ru/article/n/gormonoterapiya-kak-profilaktika-retsdivov-fibroadenomposle-vakuumnoy-aspiratsii>. [Karasev V.E., Dolgikh V.T., Reznikov A.S. Hormone therapy for the prevention of fibroadenoma recurrence of after vacuum-assisted aspiration biopsy. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2015;133(2):22–7. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/gormonoterapiya-kak-profilaktika-retsdivov-fibroadenomposle-vakuumnoy-aspiratsii>. (In Russ.)].
5. Карасев В.Е., Долгих В.Т., Леонов О.В. Опыт использования вакуумно-аспирационного удаления доброкачественных образований молочной железы. *Сибирский медицинский журнал* 2013;117(2):20–2. Доступно по: <http://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-vakuumnogo-aspiratsionnogo-udaleniya-dobrokachestvennyh-novoobrazovaniy-molochnoy-zhelezy>. [Karasev V.E., Dolgikh V.T., Leonov O.V. Experience in vacuum-assisted aspiration removal of benign breast tumors. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2013;117(2):20–2. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-vakuumnogo-aspiratsionnogo-udaleniya-dobrokachestvennyh-novoobrazovaniy-molochnoy-zhelezy>. (In Russ.)].
6. Ames V., Britton P. Stereotactically guided breast biopsy: a review. *Insights Into Imaging* 2011;2(2):171–6. DOI: 10.1007/s13244-010-0064-1.
7. Park H.L., Kim L.S. The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease. *J Breast Cancer* 2011;14(1):1–7. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.1.1.
8. Zhang Y.J., Wei L., Li J. et al. Status quo and development trend of breast biopsy technology. *Gland Surgery* 2013;2(1):15–24. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.02.01.
9. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma *in situ* lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997;202(3):843–7. DOI: 10.1148/radiology.202.3.9051043.
10. Левченко К.Ф., Баранов А.И. Вакуумная аспирационная биопсия: малоинвазивный метод лечения доброкачественной патологии молочных желез (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018;14(2):36–41. [Levchenko K.F., Baranov A.I. Vacuum-assisted aspiration biopsy: minimally invasive treatment for benign breast tumors. A literature review. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2018;14(2):36–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-36-41.
11. Waldherr C., Berclaz G., Altermatt H.J. et al. Tomosynthesis-guided vacuum-assisted breast biopsy: A feasibility study. *Eur Radiol* 2016;26(6):1582–9. DOI: 10.1007/s00330-015-4009-4.
12. Scharding S., Strobel K., Keulers A. et al. Safety and efficacy of magnetic resonance-guided vacuum-assisted large-volume breast biopsy (MR-guided VLAB). *Invest Radiol* 2017;52(3):186–93. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000331.
13. Скурихин С.С., Суворова Ю.В., Чагунова О.Л. и др. Вакуумно-аспирационная биопсия образований молочных желез под ультразвуковым контролем: возможности оптимизации метода. *Диагностическая и интервенционная радиология* 2018;12(4):33–8. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36949899>. [Skurikhin C.C., Suvorova Yu.V., Chagunava O.L. et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted aspiration biopsy of breast tumors: possibilities to optimize the technique. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology* 2018;12(4):33–8. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36949899>. (In Russ.)].
14. Hamilton L. Follow-up results after vacuum excision. *Breast Cancer Res* 2008;10(Suppl 3):P32. DOI: 10.1186/bcr2030.
15. Parkin C., Garewal S., Waugh S. Vacuum biopsy in the management of lobular *in situ* neoplasia: a single-centre experience. *Breast Cancer Res* 2013;15(Suppl 1):O2. DOI: 10.1186/bcr3499.
16. Rageth C., O'Flynn E., Comstock C. et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2016;159(2):203–13. DOI: 10.1007/s10549-016-3935-4.
17. Loughran C.F., Keeling C.R. Seeding of tumor cells following breast biopsy: a literature review. *Brit J Radiol* 2011;84:869–74. DOI: 10.1259/bjr/77245199.
18. Maxwell A., Mataka G., Whiteside S. Ultrasound-guided vacuum-assisted percutaneous excision of breast papillomas: results of long-term follow-up. *Breast Cancer Res* 2013;15(Suppl 1):P29. DOI: 10.1186/bcr3529.

Благодарность. Авторы выражают благодарность главному врачу ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», к.м.н. О.Л. Чагунава за административную поддержку исследования, а также онкологу, д.м.н. В.А. Одинцову за обучение и рациональные идеи.

Acknowledgement. The authors thank O.L. Chagunava, MD, PhD, chief doctor of Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences for his administrative support of the study and V.A. Odintsova, MD, PhD, DSc for training and rational ideas.

Вклад авторов

С.С. Скурихин: идея работы и разработка дизайна исследования, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Ю.В. Суворова: анализ статистических данных, разработка дизайна исследования, правка текста статьи, методология исследования.

Authors' contributions

S.S. Skurikhin: research idea and developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

Yu.V. Suvorova: analysis of statistics, developing the research design, article editing, research methodology.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Скурихин / S.S. Skurikhin: <https://orcid.org/0000-0002-8896-1759>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук».

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Authors' contributions

P.V. Krivorotko: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, consulting assistance;
 V.F. Semiglazov, K.Yu. Zernov: developing the research design, consulting assistance;
 R.S. Pesotskiy, L.P. Gigolaeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 E.K. Zhiltsova: analysis of the obtained data;
 G.A. Dashyan, T.T. Tabagua, V.G. Ivanov, O.A. Ivanova, A.A. Bessonov, K.S. Nikolaev, A.V. Komyakhov, A.S. Emelyanov, V.V. Semiglazov,
 K.Yu. Rychagov, S.S. Ereshchenko, A.S. Shishova, E.T. Munaeva, Z.A. Aseeva: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
 П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
 Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>
 К.Ю. Рычагов / K.Yu. Rychagov: <https://orcid.org/0000-0003-4118-6430>
 Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <http://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
 А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <http://orcid.org/0000-0002-6598-1669>
 Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <http://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
 А.В. Бессонов / A.V. Bessonov: <http://orcid.org/0000-0002-6649-7641>
 В.Г. Иванов / V.G. Ivanov: <http://orcid.org/000-0003-4220-4987>
 Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <http://orcid.org/0000-0001-7654-4336>
 О.А. Иванова / O.A. Ivanova: <http://orcid.org/0000-0001-7722-1117>
 К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <http://orcid.org/0000-0002-2138-3982>
 Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <http://orcid.org/0000-0001-6183-9764>
 В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>
 А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <http://orcid.org/0000-0002-0528-9937>
 А.С. Шишова / A.S. Shishova: <http://orcid.org/0000-0002-7611-979X>
 Э.Т. Мунаева / E.T. Munaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1956-8005>
 З.А. Асеева / Z.A. Aseeva: <https://orcid.org/0000-0002-2062-1328>
 С.С. Ерещенко / S.S. Yerechshenko: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>
 К.С. Николаев / K.S. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 30.04.2020. Принята к публикации: 08.06.2020.

Article submitted: 30.04.2020. Accepted for publication: 08.06.2020.

Эффективность и безопасность неоадъювантной химиотерапии в режиме P1aTах у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий

О.О. Гордеева¹, И.В. Колядина², Л.Г. Жукова³, И.П. Ганьшина¹, Г.В. Вышинская¹, М.А. Казанцева¹, М.В. Сухова³, О.Е. Рябишина¹, Е.В. Лубенникова¹, Д.А. Филоненко¹, Е.И. Чичиков¹, И.Н. Полушкина¹, Е.И. Борисова¹, А.Н. Луд¹, А.А. Мещеряков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Ольга Олеговна Гордеева helga.stolz@yandex.ru

Введение. Результаты лечения пациенток с трижды негативным раком молочной железы (ТН РМЖ) нуждаются в улучшении. Не только поиск новых режимов терапии, но и оценка взаимосвязи характеристик пациента, первичной опухоли, проведенного лечения (объем, сроки, тип лечения) с достижением полного лекарственного патоморфоза (pCR) и отдаленными результатами терапии могут позволить наиболее точно спрогнозировать результаты лечения пациента и, таким образом, разработать наиболее эффективную тактику.

Материалы и методы. В исследование было включено 98 пациенток с ТН РМЖ II–III стадий. Нами было проведено изучение эффективности и безопасности неоадъювантной терапии в режиме P1aTах (цисплатин 75 мг/м² в день 1 + паклитаксел 80 мг/м² в дни 1, 8, 15, курс каждые 28 дней) у данной группы пациенток. Были оценены такие параметры, как степень достижения лекарственного патоморфоза в первичной опухоли, корреляция различных морфологических, генетических и клинических характеристик с достижением pCR, безрецидивная и общая выживаемость таких пациенток, а также влияние различных факторов на отдаленные результаты лечения.

Результаты. Режим P1aTах характеризуется высокой непосредственной эффективностью и переносимой токсичностью. Клиническая эффективность составила 85,8 %, частота достижения pCR – 60,5 %, а частота достижения trCR – 58,1 %. Режим характеризуется умеренной гематологической токсичностью (нейтропения III–IV степени тяжести – 4,1 %), наиболее частыми нежелательными явлениями были периферическая полинейропатия (18,5 %) и нефротоксичность (24,5 %). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 68,4 %, большинство рецидивов (92 %) реализовывались в срок до 2 лет. Трехлетняя общая выживаемость составила 77,6 % (все события связаны с основным заболеванием). Наиболее важным фактором-предиктором достижения pCR являлся уровень Ki-67 ≥ 50 % (pCR 38,5 % против 68,7 %, p = 0,038). Достижение pCR является важнейшим прогностическим фактором, увеличивая как 3-летнюю безрецидивную выживаемость (44,3 % против 89,1 %, p < 0,0001), так и 3-летнюю общую выживаемость (61,5 % против 91,6 %, p = 0,001). Прогностически важным является не только наличие остаточной опухоли, но и ее размер (p < 0,0001). Другими важными с прогностической точки зрения факторами являются размер опухоли, статус регионарных лимфатических узлов на момент начала лечения, степень дифференцировки опухоли. Задержка оперативного лечения после окончания химиотерапии на срок > 1 мес приводит к значимому сокращению 3-летней безрецидивной выживаемости – с 87,1 до 62,5 % (p = 0,047).

Выводы. Результаты нашего исследования подтвердили эффективность и управляемую безопасность режима P1aTах при ТН РМЖ II–III стадий. Оценка предикторных и прогностических факторов поможет улучшить результаты лечения пациенток с ТН РМЖ II–III стадий.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, pCR, факторы-предикторы достижения pCR, факторы прогноза

Для цитирования: Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность и безопасность неоадъювантной химиотерапии в режиме P1aTах у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):25–37.

Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlatTax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer

O.O. Gordeeva¹, I.V. Kolyadina², L.G. Zhukova³, I.P. Ganshina¹, G.V. Vyshinskaya¹, M.A. Kazantseva¹, M.V. Sukhova³,
O.E. Ryabishina¹, E.V. Lubennikova¹, D.A. Filonenko¹, E.I. Chichikov¹, I.N. Polushkina¹, E.I. Borisova¹, A.N. Lud¹,
A.A. Meshcheryakov¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse; Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department;
86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia

Background. Treatment results for the patients with stage II–III triple negative breast cancer (TN BC) have to be improved. Not only the new treatment regimens, but new predictive and prognostic factors should to be developed.

Materials and methods. We included 98 patients with stage II–III TN BC in our study. We studied efficacy and safety of PlatTax regimen (cisplatin 75mg/m² day 1 + paclitaxel 80mg/m² days 1, 8, 15, course every 4 weeks) in this cohort of patients. We assessed pathologic response, survival and factors, which were relevant for predicting response and prognose survival.

Results. PlatTax regimen is characterized by high efficacy and tolerable toxicity. Clinical efficacy was 85.8 %, pCR achievement was 60.5 %, tpCR achievement was 58.1 %. The regimen has low haematological toxicity (neutropenia III–IV grades – 4.1 %); the most frequent adverse events were polyneuropathy (18.5 %) and decreased renal function (24.5 %). 3-year progression-free survival was 68.4 %, most of the relapses (92 %) occurred during first 2 years. 3 year overall survival was 77.6 %. The most relevant predictive factor was level of Ki-67 ≥ 50 % (pCR 38.5 % vs. 68.7 %, $p = 0.038$). pCR achievement was the most important prognostic factor, resulting in improved 3-year progression-free survival (44.3 % vs. 89.1 %, $p < 0.0001$), and 3-year overall survival (61.5 % vs. 91.6 %, $p = 0.001$). Not only the residual disease, but also the size of residual tumor was important from prognostic point of view. Other important prognostic factors were size of the tumor, status of regional lymph nodes, grade. Delay in surgical treatment more than a month lead to decreased 3-year progression-free survival: 87.1 % vs. 62.5 % ($p = 0.047$).

Conclusions. Our data suggest that studied regimen could be an option for patients with stage II–III TN BC. The assessment of the predictive and prognostic factors will help improve the treatment results for patients with stage II–III TN BC.

Key words: triple negative breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pCR, predictors of pCR, prognostic factors

For citation: Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlatTax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):25–37. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей по выявлению и смертности злокачественной опухолью у женского населения в Российской Федерации [1]. Трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) является наиболее агрессивным среди всех подтипов РМЖ, что делает актуальным поиск новых режимов и возможностей терапии [2]. Для раннего и местно-распространенного РМЖ чрезвычайно важную роль играет своевременность и полноценность проведенного на 1-м этапе лечения [3–5]. Проведение предоперационной системной терапии, в том числе и при первично-операбельных стадиях ТН РМЖ, имеет важные стратегические преимущества, а тесный симбиоз эффективных цитостатических режимов и современных хирургических технологий лежит в основе современного персонализированного подхода в онкологии [6–12].

Достижение полного лечебного патоморфоза (pCR), характеризующегося отсутствием инвазивного компонента как в первичной опухоли, так и в регионарных лимфатических узлах, является важнейшей целью неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) при ТН

РМЖ, поскольку достоверно коррелирует с улучшением отдаленных результатов лечения – увеличением безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) [4]. В связи с важной ролью достижения pCR разрабатываемые в настоящий момент режимы ставят своей целью максимально увеличить этот показатель. Более того, для клинических исследований, изучающих новые режимы НАХТ, U.S. Food and Drug Administration (FDA) рекомендует pCR как конечную точку исследования [13]. Одним из способов увеличения вероятности достижения pCR является добавление препаратов платины к стандартной терапии [5, 14–18]. Эти режимы приводят к увеличению эффективности терапии и умеренному увеличению токсичности.

Прогнозирование достижения pCR является важнейшим компонентом, определяющим тактику лечения пациентов. Так, зная характеристики пациента или первичной опухоли, снижающие вероятность достижения pCR, можно оценить возможность интенсификации режима, а при благоприятных характеристиках опухоли – наоборот, обсудить деэскалацию объема терапии [6, 7].

В связи с этим не только поиск новых режимов терапии, но и оценка взаимосвязи характеристик пациента, первичной опухоли, проведенного лечения (объем, сроки, тип лечения) с достижением pCR и отдаленными результатами терапии могут позволить наиболее точно спрогнозировать результаты лечения пациента и, таким образом, разработать наиболее эффективную тактику.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность НАХТ в режиме PlaTax у больных ТН РМЖ II–III стадий.

Материалы и методы

В исследование включено 98 пациенток с ТН РМЖ II–III стадий, получивших НАХТ в режиме PlaTax с последующим хирургическим лечением с адъювантной терапией или без нее в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Всем больным до начала НАХТ были выполнены маммография с ультразвуковым исследованием регионарных зон (при высокой плотности молочных желез дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография молочных желез) и стандартное обследование с целью исключения отдаленных метастазов.

Диагноз ТН РМЖ установлен во всех случаях при морфологическом исследовании биопсийного материала первичной опухоли, также оценены гистологический тип опухоли, степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной инвазии. Пациенткам с подозрительными или сомнительными регионарными лимфатическими узлами выполнялась тонкоигольная биопсия лимфатического узла (в 27 случаях) или core-биопсия лимфатического узла (в 14 случаях) под ультразвуковой навигацией для верификации N-статуса. При морфологическом исследовании биопсийного материала первичной опухоли у 47 пациенток определен уровень лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (tumor infiltrating lymphocytes, TILs), с оценкой в соответствии с рекомендациями International TILs Working Group от 2014 г.

Характеристика клинического материала. Медиана возраста пациенток составила 50,5 (22–77) года. Анализ на мутации генов *BRCA1/2* был проведен у 68 (69,4 %) пациенток, значимые герминальные мутации выявлены у 23 (33,8 %) пациенток, при этом в большинстве случаев ($n = 12/23$; 42,2 %) выявлена мутация гена *BRCA1* – 5382insC.

На момент установления диагноза 41 (41,8 %) пациентка имела размер опухоли, соответствующий T4, 11 (11,2 %) пациенток – T3, 40 (40,8 %) пациенток – T2. У 23 (23,5 %) больных отсутствовало поражение регионарных лимфатических узлов, у 36 (36,7 %) пациенток был установлен статус N1, у 15 (15,2 %) – N2, у 24 (24,5 %) – N3. Таким образом, первично-операбельные стадии

(T1–3N0–1) имела 41 (41,8 %) пациентка, а местно-распространенное заболевание (T4 или N2–3) – 57 (58,1 %) пациенток. Преобладал инфильтративный рак неспецифического типа (протоковый) – у 89 (90,8 %) больных, степень злокачественности опухоли G₂ и G₃ отмечена у 37 (37,8 %) и 50 (51,0 %) больных соответственно. Уровень Ki-67 варьировал от 22 до 90 % (медиана – 78,5 %); уровень Ki-67 <50 % отмечен у 16 (16,3 %) пациенток, уровень Ki-67 >50 % – у 82 (83,7 %). Уровень TILs в опухоли составил от 4 до 65 % (медиана – 15 %); инфильтрация опухоли TILs до 5 % отмечена у 15 (31,9 %) пациенток, инфильтрация опухоли TILs ≥5 % – у 32 (68,1 %) пациенток (табл. 1).

Перед началом лечения у 29 (29,6 %) пациенток с узловыми формами РМЖ в соответствии с международными рекомендациями по лечению РМЖ была проведена разметка первичной опухоли рентгеноконтрастными метками под ультразвуковой навигацией, а у 13 (13,3 %) пациенток установлена метка в регионарный лимфатический узел (рис. 1).

Медиана времени от выполнения биопсии до начала НАХТ составляла 21 (7–118) день, средний срок – 25,9 дня (<3 нед – 51 %, >3 нед – 49 %).

Всем пациенткам проведена НАХТ по схеме PlaTax: цисплатин 75 мг/м² в день 1, паклитаксел 80 мг/м² в дни 1, 8, 15, курс каждые 28 дней, до 6 курсов. При развитии нефротоксичности (снижение клиренса креатинина <60 мл/мин) на фоне введения цисплатина выполняли замену последнего на карбоплатин в дозе AUC6. При развитии периферической полинейропатии II степени тяжести и выше допускалось уменьшение количества проведенных курсов до 5. Запланированные 6 курсов НАХТ выполнены 54 (55,1 %) больным, 5 курсов – 19 (19,4 %) больным, 4 курса – 11 (11,1 %) больным, 14 (14,3 %) пациенткам проведено до 3 курсов НАХТ в режиме PlaTax.

После завершения НАХТ проводили клиническую и рентгенологическую оценку эффективности терапии; полный клинико-рентгенологический ответ регистрировался при отсутствии видимого узлового образования, частичный – при уменьшении размеров опухоли более чем на 20 %, стабилизация – при уменьшении опухоли менее чем на 20 %, прогрессирование – при увеличении размеров опухоли на фоне НАХТ. Пациенткам с достигнутым операбельным статусом опухоли после завершения НАХТ выполняли оперативное вмешательство с последующей оценкой степени лечебного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах. Пациентки, не достигшие операбельного статуса или с прогрессированием опухолевого процесса на фоне НАХТ, продолжили консервативную терапию (лекарственную с лучевой или без).

Оперативное вмешательство выполнено у 86 (87,8 %) пациенток. Из них 57 (66,3 %) больным выполнена радикальная мастэктомия без реконструкции,

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, включенных в анализ (n = 98)
Table 1. Main characteristics of patients included in the analysis (n = 98)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%):	
<40	23 (23,5)
41–50	27 (27,5)
51–59	24 (24,5)
>60	24 (24,5)
Средний возраст, лет Mean age, years	49,9
Медиана возраста, лет Median age, years	50,5
BRCA-мутации, n (%): BRCA mutations, n (%):	
не выявлены not detected	45 (45,9)
выявлены detected	23 (23,5)
неизвестно unknown	30 (30,6)
Операбельный статус, n (%): Status, n (%):	
первично-операбельный рак молочной железы primary operable breast cancer	41 (41,8)
местно-распространенный рак молочной железы locally advanced breast cancer	57 (58,1)
Гистологический вариант инвазивного рака молочной железы, n (%): Histological variant of invasive breast cancer, n (%):	
протоковый (неспецифический) ductal (non-specific)	89 (90,8)
дольковый lobular	3 (3,0)
папиллярно-трабекулярный papillary trabecular	1 (1,0)
метапластический metaplastic	5 (5,1)
Степень злокачественности опухоли (G), n (%): Tumor grade (G), n (%):	
2	37 (37,8)
3	50 (51,0)
не определена unknown	11 (11,2)
Индекс пролиферации (Ki-67), n (%): Proliferation index (Ki-67), n (%):	
низкий (<20 %) low (<20 %)	—
высокий (≥20 %) high (≥20 %)	98 (100)
Средний индекс пролиферации, % Mean proliferation index, %	69,3
Медиана значения индекса пролиферации, % Median proliferation index, %	78,5
Уровень TILs*, n (%): TILs count*, n (%):	
<5 %	15 (31,9)
≥5 %	32 (68,1)

Примечание. TILs — лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.

Note. TILs — tumor infiltrating lymphocytes.

*Уровень TILs определен у 47 пациенток.

*TILs count was assessed in 47 patients.

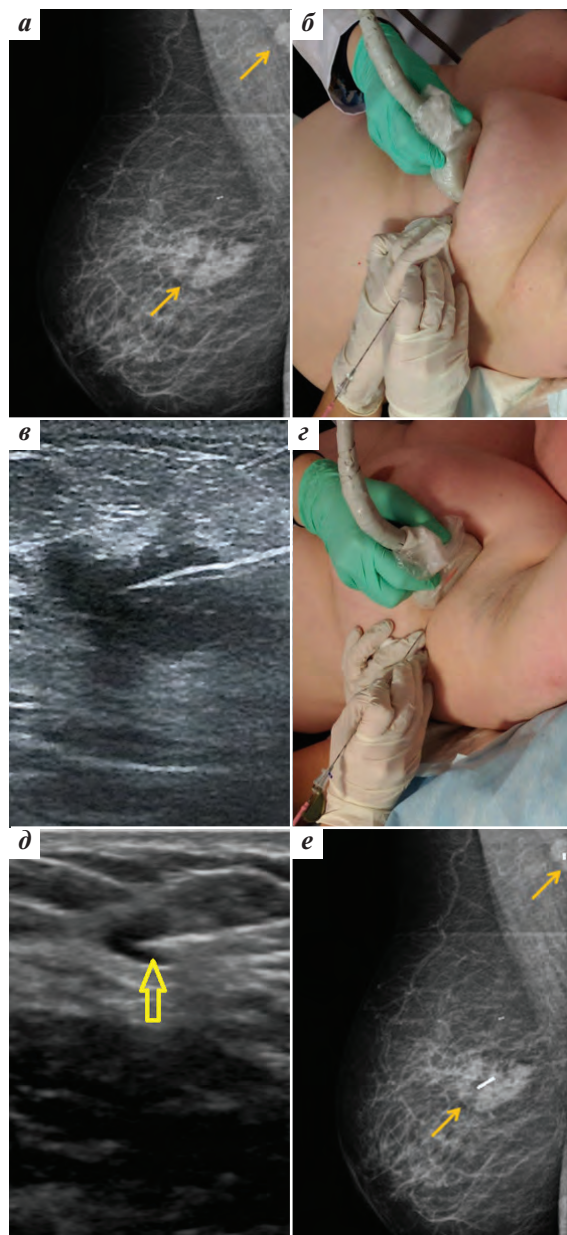


Рис. 1. Маркировка первичной опухоли молочной железы и метастатически измененного аксиллярного лимфатического узла: а — маммография перед маркировкой (стрелками указаны первичная опухоль и метастатически измененный верифицированный аксиллярный лимфатический узел); б — введение клипсы в первичную опухоль под ультразвуковой навигацией; в — ультразвуковой контроль установки клипсы в опухоль; г — введение клипсы в метастатически измененный лимфатический узел под ультразвуковой навигацией; д — ультразвуковой контроль установки клипсы в лимфатическом узле; е — рентгенологический контроль после маркировки (стрелками указаны клипсы в первичной опухоли и лимфатическом узле)

Fig. 1. Mapping of the primary breast tumor and an axillary lymph node affected by metastasis: a — mammography scan before mapping (arrows indicate the primary tumor and axillary lymph node with verified metastasis); б — ultrasound-guided insertion of the clip into the primary tumor; в — ultrasound control of clip installation in the tumor; г — ultrasound-guided insertion of the clip into the metastatic lymph node; д — ultrasound control of clip installation in the lymph node; е — radiological control after mapping (arrows indicate clips in the primary tumor and lymph node)

15 (17,4 %) – радикальная резекция, 14 (16,3 %) – операция в объеме кожносохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Число удаленных лимфатических узлов варьировало от 1 до 35, среднее число – 11,2, медиана – 10,5. Медиана времени от окончания НАХТ до выполнения операции составила 36 (12–181) дней, средний срок – 44,5 дня, <1 мес – 36,1 %, >1 мес – 63,9 %. Оперативное вмешательство выполнено у 86 (87,8 %) пациенток.

Адъювантную лучевую терапию проводили всем пациенткам после органосохраняющего лечения и пациенткам после радикальной мастэктомии в случае исходной опухоли размером Т3–4, при исходном N⁺-статусе, а также при наличии остаточных метастазов в регионарных лимфатических узлах. Адъювантная химиотерапия проводилась 14 пациенткам и включала антрациклинсодержащие режимы – в 64,3 % случаев (9 пациенток), капецитабин – в 35,7 % случаев (5 пациенток). Семи (7,1 %) пациенткам с наличием остаточной гормоноположительной опухоли была рекомендована адъювантная эндокринотерапия (тамоксифеном или ингибиторами ароматазы).

Согласно дизайну исследования (рис. 2) были оценены клиническая эффективность режима P1aTax, частота достижения полных морфологических ответов в первичной опухоли (bpCR), в первичной опухоли и лимфатических узлах (tpCR), а также выделены факторы-предикторы достижения полного морфологического ответа при ТН РМЖ. Кроме того, оценена безопасность терапии и причины ее отмены/перевода больных на альтернативное лечение. У всех больных оценена 3-летняя БРВ и ОВ и выделены факторы прогноза для ТН РМЖ II–III стадий.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием международной статистической программы SPSS v. 22.0, непараметрические данные анализировали с использованием теста χ^2 или точного

критерия Фишера, выживаемость рассчитывали методом Kaplan–Meier, различия оценивали с применением *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Соx, различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Непосредственная эффективность режима P1aTax при ТН РМЖ. Клиническая эффективность режима P1aTax в общей группе составила 85,8 %. У 37 (37,8 %) пациенток был достигнут полный клинический ответ, оцененный при осмотре больных и при рентгенологических методах исследования, у 47 (48 %) – частичный клинический эффект, прогрессирование заболевания зарегистрировано у 7 (7,1 %) пациенток, у 1 (1 %) пациентки эффект не был оценен в связи с ее отказом от продолжения лечения.

Хирургическое лечение выполнено у 86 (87,8 %) пациенток. Из них 71 (82,5 %) пациентка прооперирована в объеме радикальной мастэктомии с реконструкцией или без нее, остальные 15 (17,4 %) – в объеме радикальной резекции. Медиана времени от завершения НАХТ до выполнения оперативного вмешательства составила 39,5 дня. Всем пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение, перед операцией проводили разметку остаточной опухоли якорной иглой под ультразвуковой навигацией. В случае полного клинико-рентгенологического ответа ориентиром для разметки и выполнения органосохраняющего лечения служила рентгеноконтрастная метка, установленная в опухоль до начала лечения (рис. 3). Степень лечебного патоморфоза оценивали в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах по Лавниковой; достижение tpCR было отмечено у 58,1 % пациенток, причем одинаково часто при первично-операбельных и местно-распространенных стадиях (61,1 % против 56 %, $p > 0,05$).

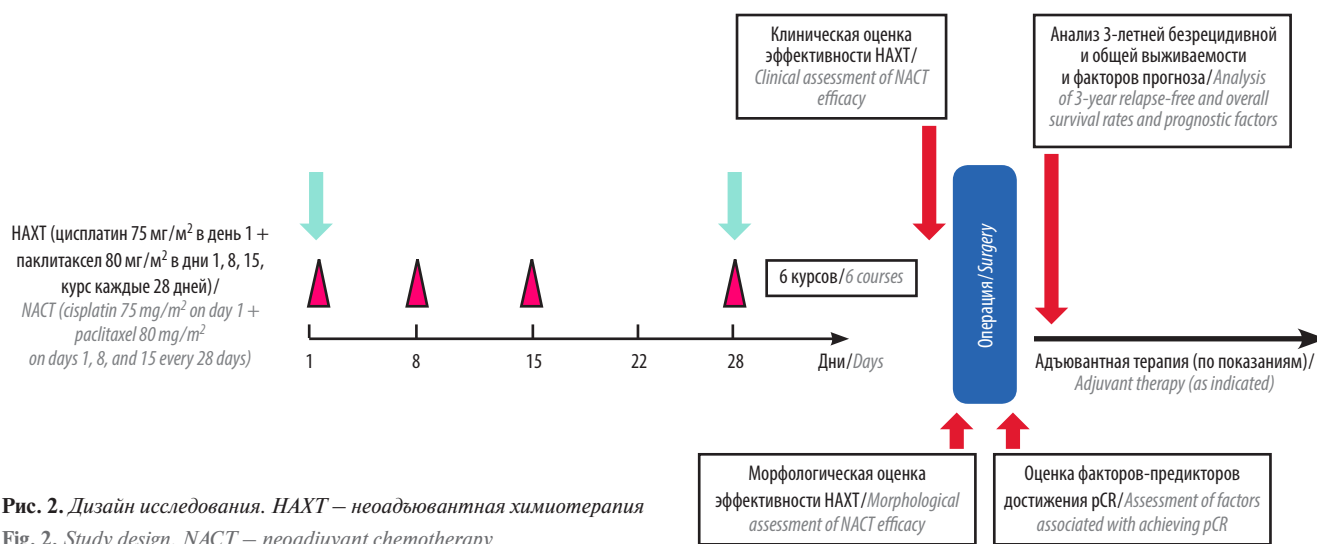


Рис. 2. Дизайн исследования. НАХТ – неoadъювантная химиотерапия
Fig. 2. Study design. NACT – neoadjuvant chemotherapy

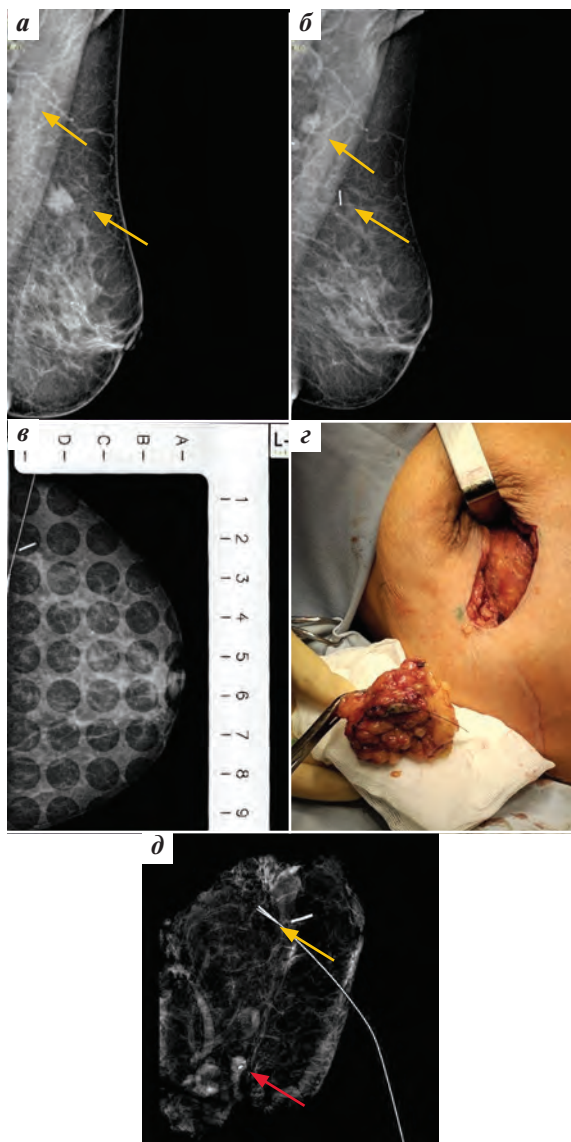


Рис. 3. Пример маркировки первичной опухоли и аксиллярного лимфатического узла перед неoadъювантной химиотерапией с целью последующей разметки и выполнения органосохраняющего лечения: а – маммограмма перед началом неoadъювантной химиотерапии, стрелками указаны опухоль молочной железы и аксиллярный лимфатический узел; б – маммограмма после неoadъювантной химиотерапии, стрелками указаны клипса в молочной железе (полный рентгенологический ответ) и лимфатическом узле; в – разметка под рентгенологическим контролем, к клипсе подведена якорная игла; г – этап радикальной резекции, удален сектор молочной железы с регионарными лимфатическими узлами; д – рентгенологический контроль удаленного сектора, видны якорная игла, подведенная к клипсе в первичной опухоли (желтая стрелка), и клипса в лимфатическом узле (красная стрелка)

Fig. 3. Mapping of the primary tumor and axillary lymph node before neoadjuvant chemotherapy for subsequent preoperative mapping and organ-sparing surgery: a – mammography scan before the initiation of neoadjuvant chemotherapy; arrows indicate the breast tumor and an axillary lymph node; б – mammography scan after neoadjuvant chemotherapy; arrows indicate the clip in the breast (complete radiological response) and the lymph node; в – radiologically-guided mapping; a hook-wire needle is attached to the clip; г – stage of radical resection; breast sector with regional lymph nodes have been removed; д – radiological control of the removed sector: hook-wire needle attached to the clip in the primary tumor (yellow arrow) and the clip in the lymph node (red arrow)

Факторы-предикторы достижения pCR при ТН РМЖ. Среди клинических факторов (возраст, индекс массы тела, наличие метаболического синдрома, наличие *BRCA*-мутации), морфологических факторов (гистологический подтип опухоли, степень дифференцировки, размер опухоли, распространенность процесса), а также факторов, ассоциированных с лечением, не было выявлено ни одного, достоверно коррелирующего с достижением tpCR ($p > 0,05$). Наибольшую предиктивную ценность для достижения tpCR имел высокий уровень Ki-67 ($\geq 50\%$): 68,7 % больных имели tpCR при высоком Ki-67 против 38,5 % больных при низком уровне Ki-67 ($p = 0,038$). Значения NLR или PLR не ассоциировались с частотой достижения pCR ($p > 0,05$).

Уровень TILs в биопсийном материале, взятом до начала НАХТ, имел высокую предиктивную значимость: при уровне TILs $\geq 5\%$ pCR был достигнут в 69,8 % случаев, тогда как у остальных пациенток – только в 38,5 % случаев ($p = 0,05$). Интересным оказалось сочетание высокого уровня TILs и высокого уровня Ki-67, также продемонстрировавшее предиктивную значимость. Так, при уровне TILs $\geq 5\%$ и уровне Ki-67 $\geq 50\%$, pCR был достигнут у 75 % пациенток (табл. 2).

Выживаемость и факторы прогноза у больных ТН РМЖ II–III стадий. При медиане наблюдения 23,1 мес прогрессирование заболевания зарегистрировано у 26 (26,5 %) пациенток. Из них 17 (65,4 % из всех пациенток с прогрессированием заболевания, 17,3 % из всех пациенток) умерли, во всех случаях – от прогрессирования основного заболевания.

Трехлетняя БРВ составила 68,4 %, большинство рецидивов (92 %) реализовывались в срок до 2 лет (рис. 4). Трехлетняя ОВ составила 77,6 % (все события связаны с основным заболеванием). Основной локализацией метастатического поражения был головной мозг и его оболочки – у 10 (39 %) пациенток, метастазы в печень имели 4 (15 %) больных, локорегионарный рецидив – 6 (23 %), поражение легких – 5 (19 %) (рис. 5).

У 14 (42,4 %) пациенток, не достигших pCR, и у 4 (7,5 %) пациенток, достигших pCR, было зарегистрировано прогрессирование заболевания ($p < 0,0001$). Этот расчет еще раз подтверждает высокую прогностическую значимость достижения pCR для больных ТН РМЖ.

У пациенток с маркированной перед началом НАХТ опухолью молочной железы ($n = 29$) локорегионарный рецидив отмечен только в 1 (3,4 %) случае, в то время как у пациенток без маркировки первичной опухоли частота локорегионарных рецидивов достигла 7,2 % (5 из 69 случаев), $p = 0,079$. Показатели 3-летней выживаемости без локорегионарных рецидивов были в пользу пациенток с маркировкой первичной опухоли (96,1 % против 88,2 %, $p = 0,087$). Ввиду небольшого числа наблюдений, данные различия не достигли статистической значимости, однако очевидно, что маркировка

Таблица 2. Прогностическое значение TILs и сочетания TILs с Ki-67

Table 2. Predictive value of TILs count and combination of TILs count and Ki-67

Фактор Factor	bpCR		tpCR	
	Не достигнут Not achieved	Достигнут Achieved	Не достигнут Not achieved	Достигнут Achieved
Уровень TILs, n (%): TILs count, n (%): <5 % ≥5 %	8 (61,5) 10 (31,2)	5 (38,5) 22 (69,8)	7 (58,3) 12 (37,5)	5 (41,7) 20 (62,5)
Достоверность (p) Significance (p)	0,05		0,049	
TILs >5 % + Ki-67 ≥50 %, n (%) TILs <5 % или TILs ≥5 % + Ki-67 <50 %, n (%) TILs <5 % or TILs ≥5 % + Ki-67 <50 %, n (%)	6 (25,0) 12 (57,1)	18 (75,0) 9 (42,9)	6 (25,0) 13 (65,0)	18 (75,0) 7 (35,0)
Достоверность (p) Significance (p)	0,028		0,008	

Примечание. bpCR – частота достижения полных морфологических ответов в первичной опухоли; tpCR – частота достижения полных морфологических ответов в первичной опухоли и лимфатических узлах; TILs – лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.
Note. bpCR – breast pathologic complete response (primary tumor); tpCR – total pathologic complete response (primary tumor and lymph nodes); TILs – tumor infiltrating lymphocytes.

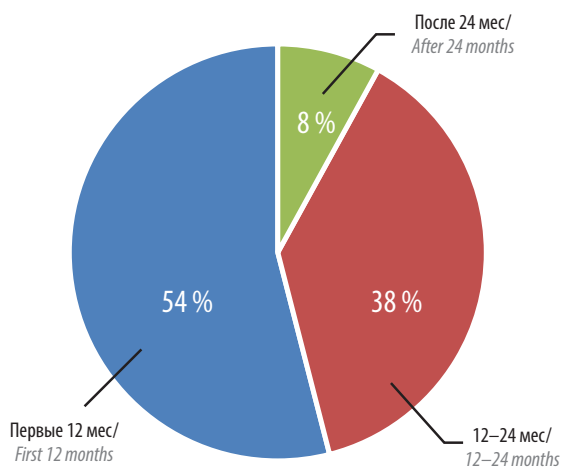


Рис. 4. Сроки прогрессирования

Fig. 4. Time to progression

опухоли до начала НАХТ позволяет получить наиболее четкие ориентиры для планирования радикального органосохраняющего лечения, что в будущем обеспечивает лучшие показатели локорегионарного контроля (рис. 6).

Влияния маркировки регионарного лимфатического узла на частоту развития локорегионарных рецидивов и показатели выживаемости не отмечено ($p > 0,05$), что, вероятнее всего, объясняется проведением адъювантной лучевой терапии на зону регионарного лимфооттока всем больным с подтвержденными аксиллярными метастазами вне зависимости от того, маркировались они перед началом НАХТ или нет.

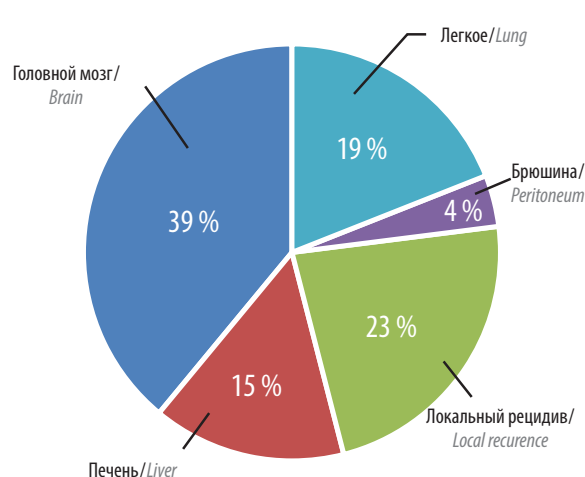


Рис. 5. Локализация метастазов

Fig. 5. Location of metastases

Прогностическая роль для выживаемости отмечена для следующих факторов: возраст пациентки (для БРВ), размер опухоли, N⁺-статус, степень злокачественности, стадия заболевания (для БРВ и ОВ) (табл. 3). Так, показатели БРВ были значимо ниже у больных старше 60 лет (52,7 %), при местно-распространенном РМЖ (60,7 %), при степени анаплазии G₂ (54,1 %). Такие же низкие показатели отмечены и для ОВ у больных старше 60 лет (63,3 %), с местно-распространенным РМЖ (69,5 %) и при степени анаплазии G₂ (65,9 %), $p < 0,05$ (см. табл. 3).

Наиболее значимыми для БРВ оказались временные факторы, ассоциированные с лечением: временной



Рис. 6. Особенности хирургического лечения больных с полным ответом на неoadъювантную химиотерапию, обеспечивающие высокий локорегионарный контроль: а – разметка зоны необходимой резекции (подведение якорной иглы к зоне с маркером под контролем маммографии); б – рентгенологический контроль установки якорной иглы (на маммограмме видны титановый маркер и якорная игла в непосредственной близости к нему); в – этап радикальной резекции (удален сектор молочной железы с якорной иглой); г – макропрепарат удаленного сектора, рассечен по ходу якорной иглы; д – на разрезе удаленного сектора видны титановый маркер (желтая стрелка) и конец якорной иглы (голубая стрелка)

Fig. 6. The following characteristics of surgical treatment in patients who demonstrated complete response to neoadjuvant chemotherapy ensure effective locoregional control: a – mapping of the resection area (mammography-controlled attachment of the hook-wire needle to the marked area); б – radiological control of hook-wire needle placement (mammography scan shows a titanium marker and the hook-wire needle near it); в – stage of radical resection (breast sector with the hook-wire needle has been removed); г – gross specimen of the removed sector dissected along the hook-wire needle; д – titanium marker (yellow arrow) and the end of the hook-wire needle (blue arrow) can be seen in this section

Таблица 3. Прогностическая значимость клинико-морфологических факторов

Table 3. Prognostic value of clinical and morphological factors

Фактор Factor	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		Общая выживаемость Overall survival	
	3-летняя, % 3-year, %	p	3-летняя, % 3-year, %	p
Возраст, лет: Age, years: <60 ≥60	74,0 52,7	0,049	82,0 63,3	0,057
Операбельный статус: Status: первично-операбельный рак молочной железы primary operable breast cancer местно-распространенный рак молочной железы locally advanced breast cancer	84,3 60,7	0,036	93,8 69,5	0,01
Степень злокачественности опухоли (G): Tumor grade (G): 2 3	54,1 79,4	0,008	65,9 88,0	0,009
Индекс пролиферации (Ki-67): Proliferation index (Ki-67): <50 % >50 %	71,1 67,5	0,705	65,6 80,0	0,4
BRCA-мутации: BRCA mutations: не выявлены not detected мутация BRCA1/2 BRCA1/2 mutation	65,8 72,4	0,353	75,2 74,6	0,813

интервал от выполнения биопсии до начала НАХТ и временной интервал от окончания НАХТ до проведения оперативного вмешательства (рис. 7, 8). При задержке начала НАХТ от момента выполнения биопсии более чем на 3 нед показатель 3-летней БРВ снижался с 77,6 до 59 % ($p < 0,05$). При откладывании оперативного этапа более чем на 1 мес от окончания НАХТ 3-летняя БРВ снижалась на 24,6 % (87,1 % против 62,5 %, $p = 0,047$). При этом объем самой операции не влиял на дальнейшие показатели выживаемости (табл. 4).

Клиническая эффективность терапии обладала высокой прогностической значимостью для выживаемости; все пациентки, имеющие прогрессирование заболевания на фоне НАХТ, погибли в течение 28 мес. Частота достижения brCR и trCR также имела значимое влияние на выживаемость. Интересной находкой в нашем анализе стало и то, что не только наличие резидуальной опухоли имело прогностическую значимость, но и ее размер (табл. 5).

Из всех пациенток, получавших лечение, 25 (25,5 %) не завершили планируемый объем химиотерапии (5–6 курсов), и им потребовалась смена режима лечения. Это было связано с прогрессированием заболевания у 3 (12 %) пациенток и с непереносимой токсичностью у 22 (88 %) пациенток. Основными нежелательными явлениями, требовавшими смена режима химиотерапии, были нефротоксичность (снижение расчетного клиренса креатинина < 60 мл/мин) и периферическая полинейропатия II степени тяжести и выше (табл. 6).

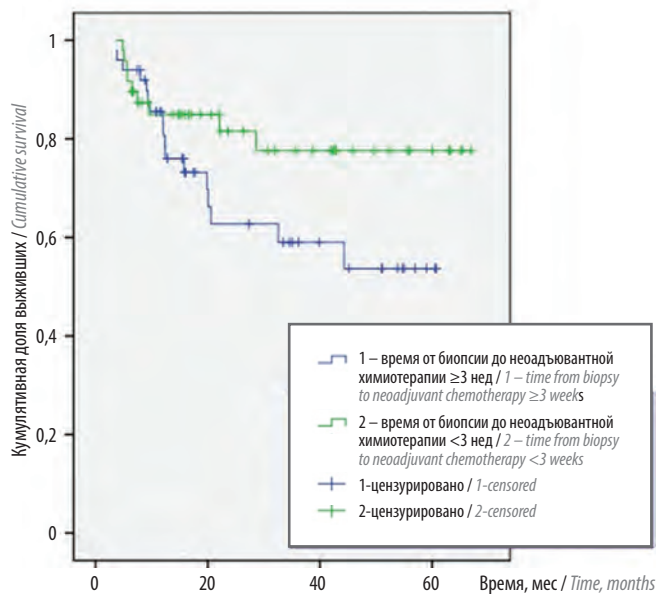


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость в зависимости от времени проведенной биопсии

Fig. 7. Relapse-free survival depending on the time of the biopsy

Обсуждение и выводы

Неoadъювантная химиотерапия в режиме PaTax (цисплатин + паклитаксел) показала свою высокую эффективность. Частота достижения полного клинического ответа (оцененного рентгенологически) составила 37,8 % среди всех пациенток. При этом среди пациенток с первично-операбельными стадиями РМЖ этот показатель достиг 51,2 %. trCR был достигнут у 58,1 % пациенток, как у больных с первично-операбельными стадиями РМЖ, так и при местно-распространенном РМЖ. Наиболее значимым предиктивным фактором в отношении частоты достижения pCR оказалось одновременное наличие коэкспрессии TILs ≥ 5 % и Ki-67 ≥ 50 % – у таких пациенток частота достижения pCR оказалась равна 75 %.

Отдаленные результаты лечения больных ТН РМЖ II–III стадий в настоящем исследовании сопоставимы с международными данными [14, 15, 19–22]. Наибольшее влияние на прогноз имели возраст пациентки (для БРВ), размер опухоли, степень вовлечения регионарных лимфатических узлов, а также стадия заболевания: первично-локализованная или местно-распространенная (для БРВ и ОВ). Кроме того, с возрастанием степени злокачественности отмечено достоверное увеличение 3-летней БРВ и ОВ. На выживаемость пациенток также достоверно влияли сроки оперативного вмешательства: лучшие результаты имели пациентки, прооперированные ранее, чем через месяц после окончания НАХТ.

Методика маркировки первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов должна стать обязательным компонентом современного неoadъювантного

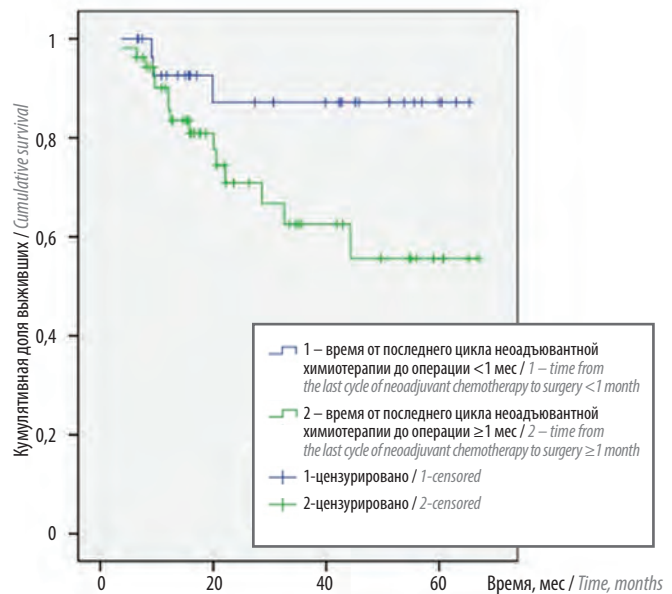


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость в зависимости от времени проведенного оперативного вмешательства

Fig. 8. Relapse-free survival depending on the time to surgery

Таблица 4. Прогностическая значимость объема проведенного лечения

Table 4. Prognostic value of treatment scheme used

Фактор Factor	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		Общая выживаемость Overall survival	
	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>
Число циклов НАХТ: Number of NACT cycles: ≤4 5–6	59,7 71,4	0,462	76,3 77,8	0,974
Время от биопсии до НАХТ, нед: Time from biopsy to NACT, weeks: <3 ≥3	77,6 59,0	0,08	73,9 80,8	0,426
Время от последнего цикла НАХТ до операции, мес: Time from the last NACT cycle to surgery, months: <1 ≥1	87,1 62,5	0,047	90,6 74,6	0,063
Маркировка опухоли перед НАХТ: Tumor mapping before NACT: не проводилась по проводилась yes	68,5 77,8	0,798	76,6 91,7	0,465
Объем операции: Surgery: радикальная мастэктомия ± реконструкция radical mastectomy ± reconstruction радикальная резекция radical resection	73,2 69,2	0,723	79,3 91,3	0,231

Примечание. НАХТ – неoadъювантная химиотерапия.

Note. NACT – neoadjuvant chemotherapy.

Таблица 5. Прогностическая значимость эффективности терапии и характеристик резидуальной опухоли

Table 5. Prognostic value of treatment efficacy and characteristics of residual tumor

Фактор Factor	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		Общая выживаемость Overall survival	
	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>
Клинический ответ: Clinical response: полный complete response частичный partial response стабилизация stable disease прогрессирование progressive disease	84,3 71,1 50,0 0	<0,0001	82,9 83,0 75,0 0	<0,0001
bpCR: не достигнут not achieved достигнут achieved	44,3 89,1	<0,0001	61,5 91,6	0,001
tpCR: не достигнут not achieved достигнут achieved	58,5 83,7	0,023	61,1 93,3	0,042

Окончание табл. 5
End of table 5

Фактор Factor	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		Общая выживаемость Overall survival	
	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>	3-летняя, % 3-year, %	<i>p</i>
Резидуальная опухоль в молочной железе: Residual tumor in the breast:				
нет (pCR) none (pCR)	89,0	<0,0001	91,5	<0,0001
есть, до 2 см (ypT1) yes, <2 cm (ypT1)	45,7		62,5	
есть, от 2 до 5 см (ypT2) yes, 2–5 cm (ypT2)	55,2		65,5	
есть, >5 см (ypT3) yes, >5 cm (ypT3)	0		37,5	
Статус лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии: Lymph node status after neoadjuvant chemotherapy:				
cN0 → ypN0	66,6	0,085	76,7	0,249
cN ⁺ → ypN0	79,4		85,9	
cN ⁺ → ypN ⁺	59,1		65,2	

Примечание. pCR – полный морфологический ответ; bpCR – полный морфологический ответ в первичной опухоли; tpCR – полный морфологический ответ в первичной опухоли и лимфатических узлах.

Note. pCR – pathologic complete response; bpCR – breast pathologic complete response (primary tumor); tpCR – total pathologic complete response (primary tumor and lymph nodes).

Таблица 6. Частота развития клинически значимых нежелательных явлений при использовании режима PlTaX (n = 98)

Table 6. Incidence of significant adverse events in patients receiving the PlTaX regimen (n = 98)

Вид токсичности Toxicity	Число пациенток, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)
Анемия Anemia	5 (5,1)
Нейтропения Neutropenia	4 (4,1)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 (1,0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2 (2,1)
Реакция гиперчувствительности Hypersensitivity reaction	2 (2,1)
Мукозит Mucositis	1 (1,0)
Рвота Vomiting	3 (3,1)
Диарея Diarrhea	1 (1,0)
Периферическая полинейропатия Peripheral polyneuropathy	18 (18,4)
Нефротоксичность Nephrotoxicity	24 (24,5)
Повышение уровня трансаминаз Elevated transaminases	7 (7,1)
Ототоксичность (все степени) Ototoxicity (all grades)	2 (2,0)

подхода в лечении РМЖ II–III стадий, поскольку позволяет после завершения лекарственного этапа спланировать оптимальный объем хирургического лечения и обеспечить высокий уровень локорегионарного контроля, что подтверждено результатами нашего исследования [8, 10, 22, 23]. Кроме того, наличие маркера в опухолевой зоне оказалось крайне важно для морфологической оценки лекарственного патоморфоза и выявления резидуальной опухолевой ткани, что позволяет эскалировать дальнейшую адъювантную терапию и улучшить прогноз больных. Высоко достоверно выживаемость коррелировала с непосредственными результатами лечения – наилучшие результаты получены при достижении pCR и tpCR. Более того, на выживаемость влияло не только наличие остаточной опухоли, но и ее размер – с увеличением размера остаточного узла выживаемость снижалась.

Режим PlTaX обладал умеренной гематологической токсичностью. Наиболее частыми клинически значимыми нежелательными явлениями были периферическая сенсорная полинейропатия (18,4 % случаев), нефротоксичность (24,5 %), повышение уровня трансаминаз (7,1 %) и анемия (5,1 %). Все остальные нежелательные явления встречались менее чем у 5 % пациенток.

В целом, эти данные могут послужить основой для дальнейшего изучения новых режимов терапии ТН РМЖ и при использовании изученных предиктивных и прогностических факторов могут позволить улучшить результаты лечения пациенток с ТН РМЖ II–III стадий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦП» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.).]
2. Sørli T. Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004;40(18):2667–75. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.08.021.
3. Van der Hage J.A., van de Velde C.J., Julien J.P. et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224–37. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.22.4224.
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
5. Жукова Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности. *Вопросы онкологии* 2015;61(2):189–94. [Zhukova L.G. Triple-negative breast cancer in the Russian population. Clinical and morphological characteristics. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(2):189–94. (In Russ.).]
6. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9:128–63. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of invasive breast cancer. *Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guideline* 2019;9:128–63. (In Russ.).]
7. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2019;30:1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
8. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. *Современная онкология* 2016;18(1):50–4. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Surgical treatment of breast cancer patients receiving preoperative pharmacotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2016;18(1):50–4. (In Russ.).]
9. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. *Современная онкология* 2017;19(1):24–9. [Pavlikova O.A., Kolyadina I.V., Komov D.V. et al. Predictive factors associated with achieving complete therapeutic pathomorphosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for primary operable breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(1):24–9. (In Russ.).]
10. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная онкология* 2017;19(1):9–16. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Evolution of neoadjuvant approach to primary operable breast cancer in the last decade: new trend or real clinical practice? *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(1):9–16. (In Russ.).]
11. Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1–3N0–1M0. *Современная онкология* 2017;19(4):16–21. [Pavlikova O.A., Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. et al. Clinical and radiological evaluation of the effectiveness of preoperative pharmacotherapy for various biological subtypes of stage T1–3N0–1M0 breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(4):16–21. (In Russ.).]
12. Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Современная онкология* 2020;22(1):46–52. [Kolyadina I.V., Danzanova T.Yu., Khokhlova S.V. et al. Current view on the diagnosis and verification of axillary lymph node lesions in early breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2020;22(1):46–52. (In Russ.).] DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018.
13. Guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer. Food and Drug Administration, 2014.
14. Petrelli F., Coiu A., Borgonovo K. et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(2):223–32. DOI: 10.1007/s10549-014-2876-z.
15. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M. et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(7):1497–508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127.
16. Pandey J.G.P., Balolong-Garcia J.C., Cruz-Ordinario M.V.B. et al. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019;19(1):1–9. DOI: 10.1186/s12885-019-6253-5.
17. Caramelo O., Silva C., Caramelo F. et al. The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in *BRCA* mutated triple negative breast cancers – systematic review and meta-analysis. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17(1):1–10. DOI: 10.1186/s13053-019-0111-y.
18. Tung N., Arun B., Hacker M.R. et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin *versus* doxorubicin-cyclophosphamide in germline *BRCA* carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol* 2020;38(14):1539–48. DOI: 10.1200/JCO.2019.03292.
19. Игнатова Е.О., Фролова М.А., Петровский А.В. и др. Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично-операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Злокачественные опухоли* 2016;(4):49–57. [Ignatova E.O., Frolova M.A., Petrovskiy A.V. et al. Efficacy and toxicity of an intensified platinum-containing preoperative chemotherapy regimen in primary operable triple-negative breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2016;(4):49–57. (In Russ.).]
20. Glazkova E., Frolova M., Stenina M. et al. Efficacy and safety of intensified platinum-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced triple-negative breast cancer: Preliminary results of non-randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):e12116.
21. Окружнова М.А. Новые режимы химиотерапии при трижды негативном

- раке молочной железы. Биологические маркеры для предсказания эффекта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Okruzhnova M.A. New chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer. Biomarkers for predicting the effect. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2016. (In Russ.)].
22. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G. et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28(9):1185–201. DOI: 10.1038/modpathol.2015.74.
23. Choi M., Park Y.H., Ahn J.S. et al. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(3):475–89. DOI: 10.1007/s10549-016-4008-4.

Вклад авторов

О.О. Гордеева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; И.В. Колядина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование рукописи; Л.Г. Жукова, И.П. Ганьшина: получение данных для анализа, разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи; Г.В. Вышинская, М.А. Казанцева, М.В. Сухова, О.Е. Рябишина, Е.В. Лубенникова, Д.А. Филоненко, Е.И. Чичиков, И.Н. Полушкина, Е.И. Борисова, А.Н. Луд: получение данных для анализа; А.А. Мешеряков: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

O.O. Gordeeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, developing the research design, article writing; I.V. Kolyadina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, developing the research design, article writing, scientific editing of the article; L.G. Zhukova, I.P. Ganshina: obtaining data for analysis, developing the research design, scientific editing of the article; G.V. Vyshinskaya, M.A. Kazantseva, M.V. Sukhova, O.E. Ryabishina, E.V. Lubennikova, D.A. Filonenko, E.I. Chichikov, I.N. Polushkina, E.I. Borisova, A.N. Lud: obtaining data for analysis; A.A. Meshcheryakov: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.О. Гордеева / O.O. Gordeeva: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>
И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>
Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Е.В. Лубенникова / E.V. Lubennikova: <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>
Д.А. Филоненко / D.A. Filonenko: <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>
А.А. Мешеряков / A.A. Meshcheryakov: <https://orcid.org/0000-0002-6009-653X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы)

И.В. Колядина^{1,2}, В.В. Кометова², Ю.В. Бикеев², С.В. Хохлова², В.В. Родионов²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117998 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

Ангиосаркома молочной железы (АСМЖ) — чрезвычайно редкое и малоизученное новообразование; этиология первичных АСМЖ остается дискуссионной, а вторичные АСМЖ чаще всего являются радиоиндуцированными. Радиоиндуцированные опухоли молочной железы обычно возникают через 10–20 лет после первичного лечения рака молочной железы, однако для АСМЖ этот период существенно короче и составляет порядка 4–7 лет. В работе представлены данные литературы об особенностях клиники, диагностики и лечения АСМЖ, а также собственное клиническое наблюдение радиоиндуцированной саркомы левой молочной железы, возникшей у пациентки через 4 года после радикального лечения по поводу рака молочной железы.

Ключевые слова: молочная железа, ангиосаркома, радиоиндуцированные опухоли, хирургическое лечение

Для цитирования: Колядина И.В., Кометова В.В., Бикеев Ю.В. и др. Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):38–43.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-38-43



Radio-induced breast angiosarcoma: features of diagnostics and treatment (a clinical case and literature review)

I. V. Kolyadina^{1,2}, V. V. Kometova², Yu. V. Bikeev², S. V. Khokhlova², V. V. Rodionov²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia

Breast angiosarcoma (BAS) is an extremely rare and poorly studied neoplasm, the etiology of primary BAS remains controversial, and secondary BAS is most often radio-induced. Radio-induced breast tumors usually appear 10–20 years after the initial treatment; however, for BAS this period is much shorter and is about 4–7 years. This review presents literature data on the features of the clinic, diagnosis and treatment of BAS, as well as own clinical case observation of radio-induced sarcoma of the left breast, that developed 4 years after the primary breast cancer treatment.

Key words: breast angiosarcoma, radio-induced tumors, surgical treatment

For citation: Kolyadina I.V., Kometova V.V., Bikeev Yu.V. et al. Radio-induced breast angiosarcoma: features of diagnostics and treatment (a clinical case and literature review). Opuhohli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020; 16(2):38–43. (In Russ.).

Ангиосаркома молочной железы (АСМЖ) — чрезвычайно редкое и малоизученное новообразование, исходящее из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, доля которого составляет около 0,05–0,30 % от всех злокачественных опухолей молочной железы [1].

Различают первичные и вторичные АСМЖ, причем этиология первичных остается дискуссионной до сих пор, в то время как вторичные АСМЖ чаще всего

являются радиоиндуцированными [1]. По данным популяционного регистра SEER с включением 195 тыс. больных, перенесших лечение рака молочной железы (РМЖ), именно проведение послеоперационной лучевой терапии выступает ведущим патогенетическим фактором развития АСМЖ, увеличивая риск ее возникновения в 26 раз по сравнению с когортой пациенток без лучевого лечения [1]. Следует отметить,

что первый случай возникновения радиоиндуцированной саркомы описан еще в 1920 г. [2], однако и сегодня вопросы диагностики и лечения данной опухоли остаются весьма актуальными.

Радиоиндуцированные опухоли молочной железы обычно возникают через 10–20 лет после первичного лечения РМЖ, но для АСМЖ этот период может быть короче [3–5]. Такие опухоли чаще локализуются на коже молочной железы в области послеоперационного рубца, хотя площадь опухолевого поражения может быть весьма обширной. При начальных проявлениях диагноз АСМЖ поставить чрезвычайно сложно, поскольку клинические проявления весьма скудные: утолщение и обесцвечивание участка кожи и отсутствие каких-либо специфических рентгенологических признаков, что на фоне послеоперационных и постлучевых изменений ткани молочной железы не вызывает онконастороженности ни у самой пациентки, ни у онколога. С ростом опухоли появляются и первые характерные признаки: утолщение и инфильтрация кожи, появление характерного окрашивания (красного, бордового и даже синюшного). Однако даже после появления характерных визуальных кожных симптомов результаты маммографии могут оставаться отрицательными, что способствует принятию ошибочного решения о динамическом наблюдении за больной. Единственным надежным методом диагностики АСМЖ является выполнение биопсии опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [3–6].

Морфологически выделяют 3 степени злокачественности АСМЖ:

- 1) высокодифференцированные опухоли, состоящие из патологических сосудов, которые окружают протоки молочной железы и вовлекают в опухолевый процесс жировую ткань; кровеносные сосуды выстланы однослойными эндотелиальными клетками с гиперхромными ядрами и небольшим количеством митозов;
- 2) умеренно дифференцированные ангиосаркомы. Имеют мелкие очаги веретенообразных клеток;
- 3) низкодифференцированные ангиосаркомы. Характеризуются солидным ростом из веретенообразных клеток с высокой пролиферацией и выраженной атипией, зачастую с зонами некроза и кровоизлияний [7].

Основным видом лечения локализованной формы АСМЖ является хирургический метод, а важнейшим критерием его эффективности – достижение «чистоты» краев резекции. Однако риск развития локальных рецидивов остается чрезвычайно высоким (50–68 %) даже после радикальных операций с достижением R0-статуса, поэтому многие авторы рекомендуют отступ от опухоли при радиоиндуцированной АСМЖ не менее 2–4 см [8, 9]. Операцией выбора при АСМЖ является мастэктомия без аксиллярной лимфодиссекции,

поскольку регионарное метастазирование не характерно для данного вида опухоли [9, 10].

Несмотря на высокую частоту выявления локализованных форм АСМЖ, течение заболевания чрезвычайно агрессивно: характерны быстрая гематогенная диссеминация, резистентность к основным цитостатическим агентам и низкие показатели отдаленной выживаемости (5-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость не превышают 35 и 48 % соответственно) [8–12]. В среднем медиана выживаемости больных с радиоиндуцированной АСМЖ составляет всего 23 мес; при этом важнейшими прогностическими факторами являются размер опухоли и площадь поражения кожи. Так, при размерах опухоли <2 см медиана общей выживаемости достигает 80 мес, в то время как при опухолях >5 см – всего 20 мес; число опухолевых узлов также выступает значимым критерием: при единичных очагах показатель 2-летней выживаемости составляет 50 %, в то время как при множественном кожном поражении – 0 % [13, 14].

Эффективность химиотерапии при радиоиндуцированных АСМЖ остается дискутабельной ввиду редкости патологии и отсутствия доказательной базы исследований [9]. Целесообразность адьювантной терапии не доказана, а опыт применения неoadьювантных цитостатических режимов при неоперабельной радиоиндуцированной АСМЖ представлен описанием отдельных клинических случаев. Так, в литературе имеются единичные сообщения об успешном применении в неoadьювантном режиме 3-компонентной комбинации (доксорубин, цисплатин, паклитаксел) и комбинации эпирубицина с ифосфамидом [9, 15, 16]. Пациентки с метастатической АСМЖ получают терапию, как правило, в соответствии с рекомендациями по лечению сарком мягких тканей, однако результаты остаются весьма неудовлетворительными – показатель ответа составляет всего 25 %, а медиана продолжительности жизни – 54 нед [9, 16, 17].

Большинство публикаций в отечественной и мировой литературе касаются описания единичных случаев радиоиндуцированных АСМЖ либо небольших одноцентровых ретроспективных анализов. В 2017 г. был представлен наиболее крупный анализ британских онкологов из Royal Marsden Hospital, в котором проанализирован опыт лечения 49 больных с радиоиндуцированной АСМЖ в период с 2000 по 2014 г. [5]. Интересно, что все пациентки в данном исследовании были женщинами старшей возрастной группы (от 51 до 93 лет, медиана возраста – 72 года). Медиана времени от окончания лучевой терапии по поводу РМЖ до развития радиоиндуцированной АСМЖ составила 7,5 года (от 1 до 26 лет), размеры опухоли широко варьировали от 1,5 до 19 см. Примечательно, что ни одна из пациенток не имела признаков прогрессирования РМЖ на момент диагностики радиоиндуцированной

АСМЖ. Авторы отмечают, что у 96 % больных АСМЖ была локализованной, что позволило в 74,5 % случаев выполнить оперативное лечение на 1-м этапе, с достижением R0-статуса краев резекции у 91,4 % пациенток. Больным с неоперабельным статусом опухоли была назначена химиотерапия (у 5 пациенток — доксорубицином и у 2 — паклитакселом в еженедельном режиме), после которой в 3 случаях удалось достичь операбельного статуса и выполнить мастэктомию 2-м этапом лечения. Несмотря на выполненное хирургическое лечение в объеме R0, локальные рецидивы отмечены у 18 (51,4 %) из 35 оперированных больных; показатель 2-летней выживаемости без локальных рецидивов составил 51,4 %, 2-летней выживаемости без отдаленных метастазов — 67,3 %, а 2-летней общей выживаемости — 71,1 %. Показатели выживаемости у пациенток с неоперабельной АСМЖ оказались существенно ниже: 2-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 57,3 %, а общая выживаемость — всего 33,3 %. В результате значения медианы продолжительности жизни при выполнении операции и без нее существенно различались — 37 мес против 18 мес, $p < 0,001$, что говорит о важной прогностической роли выполнения хирургического этапа с достижением R0-статуса краев резекции при лечении радиоиндуцированных АСМЖ. Авторы отмечают, что размер опухоли >5 см оказался неблагоприятным прогностическим фактором как для риска рецидива, так и для риска смерти [5].

Чрезвычайная редкость данной патологии и небольшой опыт диагностики и лечения радиоиндуцированной АСМЖ как в мире, так и в нашей стране послужили основанием для описания данного клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Пациентка 62 лет, в менопаузе. В 2015 г. получила комплексное лечение по поводу рака левой молочной железы pT1N1M0, IIА-стадии (люминальный HER2-отрицательный подтип); выполнена радикальная резекция молочной железы, проведена адъювантная химиотерапия (4 цикла доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфан 600 мг/м^2), в адъювантном режиме проведена дистанционная лучевая терапия на оставшуюся часть левой молочной железы (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр, 2D-планирование), с 2015 по 2020 г. пациентка принимала анастрозол 1 мг в день, регулярно проходила контрольные обследования.

В феврале 2020 г. пациентка заметила в зоне послеоперационного рубца участок уплотнения и обесцвечивания кожи. При обращении к онкологу выполнены маммография и ультразвуковое исследование молочных желез, при которых признаков опухолевого поражения молочных желез не выявлено, только признаки постлучевого фиброза. В течение месяца данный участок послеоперационного рубца стал уплотняться и менять окраску. Пациентка обратилась за консультацией в ФГБУ

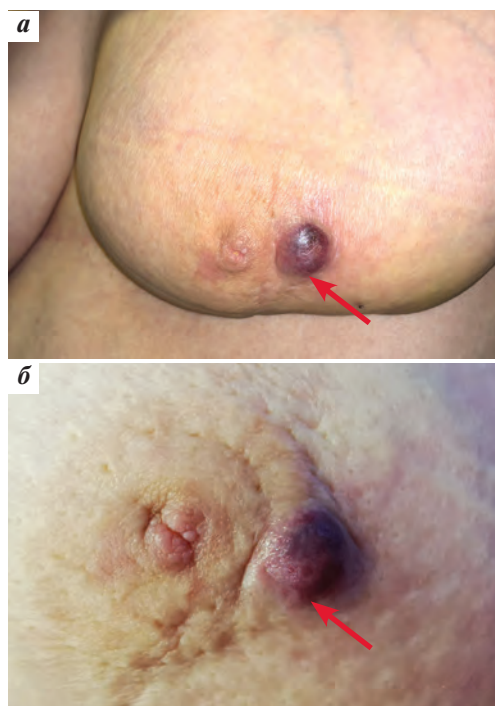


Рис. 1. Вид левой молочной железы с опухолевым узлом (указан стрелкой) в области послеоперационного рубца (а). Инфильтрация кожи и ткани центрального отдела молочной железы вокруг опухоли (указана стрелкой) (б)

Fig. 1. Left breast with a tumor node (arrow) in the area of the postoperative scar (a). Infiltration of the skin and tissue from the central part of the breast around the tumor (arrow) (b)

«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России.

Локальный осмотр при обращении: левая молочная железа с признаками постлучевого фиброза, по наружному краю ареолы в области послеоперационного рубца определяется опухолевое новообразование размерами около 1,5 см, с округлыми краями, багрово-синюшного цвета, возвышающееся над поверхностью кожи, малоподвижное, безболезненное. Кожа и ткань молочной железы вокруг новообразования несколько инфильтрированы (рис. 1). В других отделах левой молочной железы и в правой молочной железе какой-либо патологии не отмечено, регионарные лимфатические узлы не увеличены.

При мультипараметрическом ультразвуковом исследовании в нижненаружном квадранте (параареоларно) левой молочной железы в пределах кожи и подкожной клетчатки визуализируется узловое новообразование размерами $17 \times 9 \times 9$ мм пониженной эхогенности, неоднородной структуры (менее эхогенное в центральной части), с ровными и нечеткими границами, с 2 сторон определяются боковые акустические тени (рис. 2а). При проведении дуплексного исследования по нижнему краю узлового новообразования визуализируются множественные цветочные локусы (гиперваскулярное),

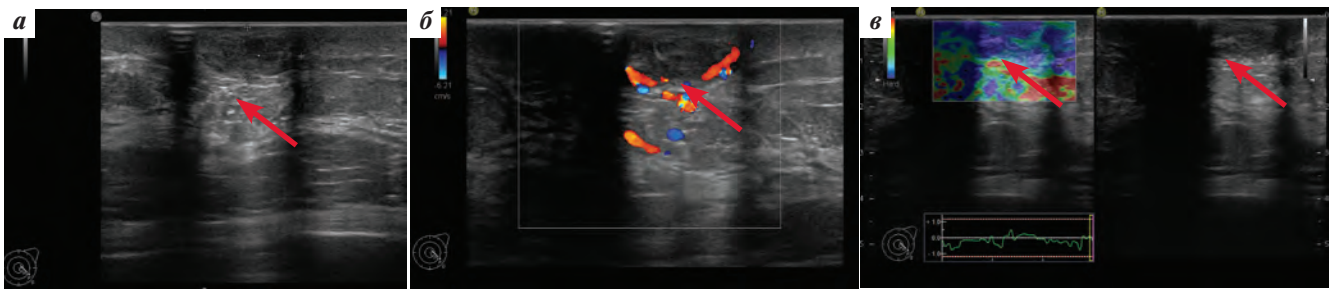


Рис. 2. Сонографическая картина опухоли: гипохойгенное новообразование неоднородной структуры, с ровными нечеткими контурами (а); кровоток определяется по нижнему краю новообразования (б). Эластографическая картина опухоли (указана стрелкой) (в)

Fig. 2. Tumor sonography: a hypoechoic heterogeneous formation with a smooth and unclear contour (a); blood flow is detected in the lower edge of the tumor (b). Tumor (arrow) elastography (c)

интранодулярный кровоток не выражен (рис. 2б). При компрессионной соноэластографии новообразование и перинодулярные ткани окрашиваются в синий цвет (несжимаемое) с единичными, более сжимаемыми участками зеленого цвета — эластотип 5 по Уепо (рис. 2в).

Пациентке выполнена биопсия опухоли под ультразвуковой навигацией.

При патологоанатомическом исследовании биопсийного материала новообразования левой молочной железы была выявлена злокачественная веретеноклеточная солидная опухоль с высокой митотической активностью опухолевых клеток (рис. 3).

Для дифференциальной диагностики между инвазивным метастатическим раком, веретеноклеточной меланомой и саркомой молочной железы было выполнено иммуногистохимическое исследование. Были выявлены отрицательная реакция с антителами к панцитокератинам и к S100 (рис. 4а) и сильная диффузная ядерная положительная экспрессия с маркерами Vimentin (рис. 4б), CD31 (рис. 4в), FLI1 (рис. 4г). Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток составил 90 % (рис. 5).

На основании анамнестических данных, гистологической картины и иммуногистохимической реакции установлен патологоанатомический диагноз радиоиндуцированной АСМЖ. Несмотря на гетерогенное морфологическое строение радиоиндуцированных сарком, все они относятся к новообразованиям с высокой степенью

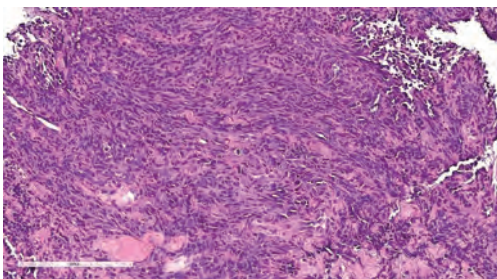


Рис. 3. Микрофото трепанобиоптата опухоли молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Picture of a punch biopsy specimen from the breast tumor. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

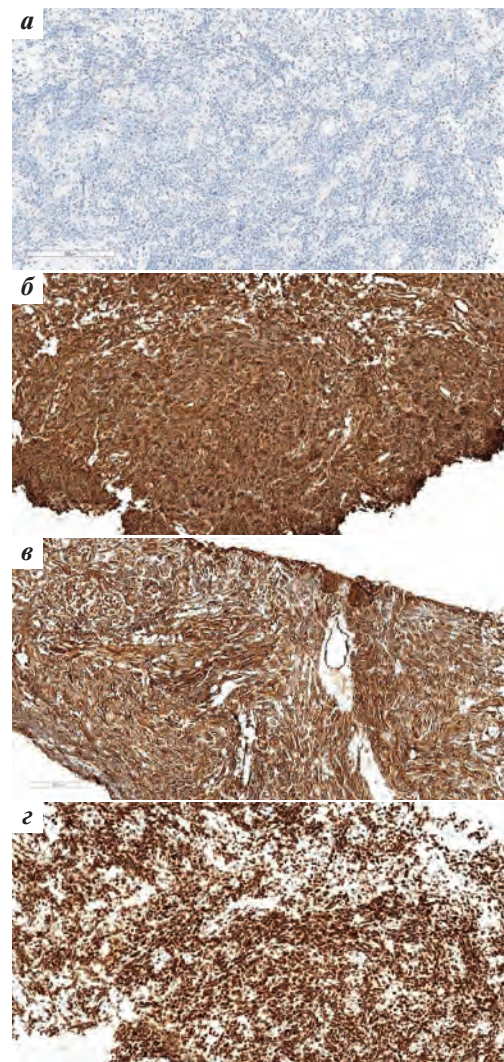


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция: а — отрицательная экспрессия с маркером Keratin PAN (clone AE1/AE3/PCK26); б — положительная мембранная экспрессия с маркером Vimentin (clone V9); в — положительная мембранная экспрессия с маркером CD31 (clone JC70); г — положительная ядерная экспрессия маркера FLI1 (clone MRQ-1)

Fig. 4. Immunohistochemical examination: a — no Keratin PAN expression (clone AE1/AE3/PCK26); б — membrane expression of Vimentin (clone V9); в — membrane expression of CD31 (clone JC70); г — nuclear expression of FLI1 (clone MRQ-1)



Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция. Уровень экспрессии Ki-67 равен 90 % (clone MIB-1)

Fig. 5. Immunohistochemical examination. Ki-67 expression index is 90 % (clone MIB-1)

злокачественности и потенциально агрессивным клиническим течением.

При комплексном обследовании (включая компьютерную томографию грудной и брюшной полостей, ультразвуковое исследование малого таза, сканирование костей) признаков метастатического процесса не выявлено, в легких — картина постлучевого фиброза.

По решению мультидисциплинарного консилиума пациентке выполнена мастэктомия слева (рис. 6).

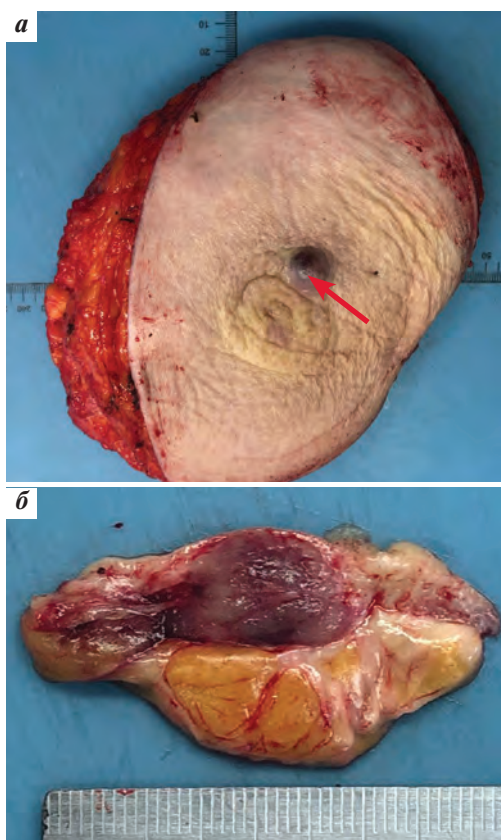


Рис. 6. Макропрепарат: а — удаленная левая молочная железа с опухолью (указана стрелкой); б — вид опухоли на разрезе

Fig. 6. Gross specimen: a — removed left breast with a tumor (arrow); б — tumor section

При макроскопическом исследовании удаленной левой молочной железы на коже около ареолы, в области белесоватого послеоперационного полулунного рубца от предшествующего оперативного лечения РМЖ в 2015 г. определялась округлая розово-синюшная бляшка диаметром 2 см, выступающая над поверхностью кожи. На разрезе в дерме и подкожно-жировой клетчатке опухолевидное новообразование имело вид округлого мягко-эластичного розово-красного узла с относительно четкими границами, размерами 2,0 × 1,5 см. С левой стороны располагался нечеткий аналогичного вида узелок 0,5 × 0,5 см. Ткань левой молочной железы была представлена жировой клетчаткой с розовыми мягкими прослойками паренхиматозной ткани обычного гистологического строения.

При микроскопическом исследовании опухолевого узла была выявлена гистологическая картина, аналогичная строению новообразования в трепанобиоптате молочной железы (рис. 7). Окончательный патологоанатомический диагноз: радиоиндуцированная (постлучевая) АСМЖ (код по МКБ-10 — C50.1, код по МКБ-0 — 9120/3).

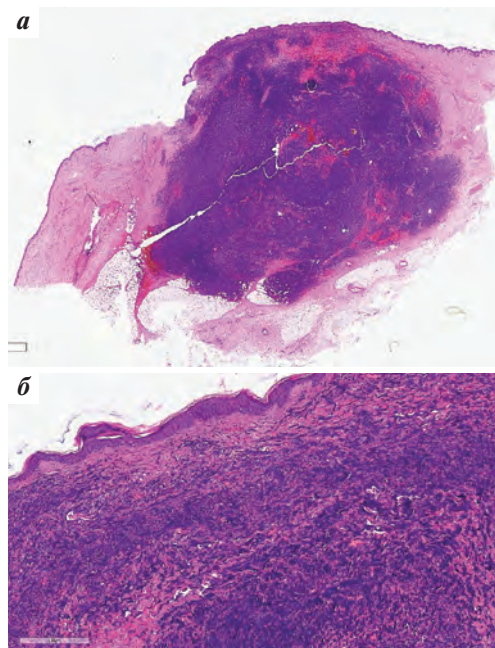


Рис. 7. Микропрепарат опухолевого узла: а — 4-кратное увеличение; б — 200-кратное увеличение. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 7. Histological examination of the tumor node: а — 4× magnification; б — 200× magnification. Hematoxylin and eosin staining

Ангиосаркома молочной железы является чрезвычайно редкой и малоизученной опухолью, для которой не разработаны стандарты диагностики и лечения. Появление первых минимальных клинических симптомов, таких как утолщение и изменение окраски кожи, позволяет заподозрить дебют заболевания, а биопсия измененного участка с выполнением качественного морфологического исследования дает возмож-

ность правильно установить диагноз АСМЖ. Единственным радикальным вариантом лечения данной опухоли является ее хирургическое удаление в пределах статуса краев резекции R0, однако даже в этом случае

течение заболевания чрезвычайно агрессивно. Необходимо кумуляция опыта лечения больных с АСМЖ для разработки наиболее эффективного лечебно-диагностического алгоритма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huang J., Mackillop W.J. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma.
2. Travis E.L., Kreuther A., Young T. et al. Unusual postirradiation sarcoma of chest wall. *Cancer* 1976;38:2269–73. DOI: 10.1002/1097-0142(197612)38:6<2269::aid-cnrcr2820380613>3.0.co;2-7.
3. Fineberg S., Rosen P.P. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994;102(6):757–63. DOI: 10.1093/ajcp/102.6.757.
4. Sessions S.C., Smink R.D. Cutaneous angiosarcoma of the breast after segmental mastectomy and radiation therapy. *Arch Surg* 1992;127(11):1362–3. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420110114023.
5. Cohen-Hallaleh R.B., Smith H.G., Smith R.C. Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series. *Clin Sarcoma Res* 2017;7:15. DOI: 10.1186/s13569-017-0081-7.
6. Fant J., Grant M., May S. et al. Angiosarcoma of the breast: Mammographic, clinical, and pathologic correlation. *Breast J* 2003;9:252–3. DOI: 10.1046/j.1524-4741.2003.09316.x.
7. Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Chkhikvadze N.V. et al. Breast sarcomas. Literature review. *Tumors of Female Reproductive System* 2014;2:12–5. DOI: 10.17650/1994-4098-2014-0-2-12-15.
8. Erel E., Vlachou E., Athanasiadou M. et al. Management of radiation-induced sarcomas in a tertiary referral centre: A review of 25 cases. *Breast* 2010;19:424–7. DOI: 10.1016/j.breast.2010.04.006.
9. Sheth G.R., Cranmer L.D., Smith B.D. et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist* 2012;17(3):405–18. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0282.
10. Bjerkehagen B., Smeland S., Walberg L. et al. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol* 2008;47:1475–82. DOI: 10.1080/02841860802047387.
11. Strobbe L.J., Peterse H.L., van Tinteren H. et al. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:101–9. DOI: 10.1023/a:1005997017102.
12. Quadros C.A., Vasconcelos A., Andrade R. et al. Good outcome after neoadjuvant chemotherapy and extended surgical resection for a large radiation-induced high-grade breast sarcoma. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:18. DOI: 10.1186/1477-7800-3-18.
13. Fodor J., Orosz Z., Szabó E. et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: Our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:499–504. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.017.
14. Sheth G.R., Cranmer L.D., Smith B.D. et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist* 2012;17(3):405–18. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0282.
15. Alvarado-Miranda A., Bacon-Fonseca L., Ulises Lara-Medina F. et al. Thalidomide combined with neoadjuvant chemotherapy in angiosarcoma of the breast with complete pathologic response: case report and review of literature. *Breast Care (Basel)* 2013;8(1):74–6. DOI: 10.1159/000346822.
16. Sleijfer S., Ouali M., van Glabbeke M. et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010;46(1):72–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.09.022.
17. Neuhaus S.J., Pinnock N., Giblin V. et al. Treatment and outcome of radiation-induced soft-tissue sarcomas at a specialist institution. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(6):654–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.11.008.

Вклад авторов

И.В. Колядина, В.В. Кометова, Ю.В. Бикеев, С.В. Хохлова, В.В. Родионов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

I.V. Kolyadina, V.V. Kometova, Yu.V. Bikeev, S.V. Khokhlova, V.V. Rodionov: concept and design of the study, collection and processing of material, article writing text, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.07.2020. Принята к публикации: 03.09.2020.

Article submitted: 29.07.2020. Accepted for publication: 03.09.2020.

Ретроспективный анализ ультразвуковых критериев первично выявленного экстрагенитального эндометриоза при профилактических осмотрах женщин

О.Е. Нечаева¹, И.С. Груздев², Ю.В. Попов¹, А.Г. Кедрова¹, В.Н. Лесняк¹, Н.С. Носенко¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Контакты: Ольга Евгеньевна Нечаева poe2307@mail.ru, Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Эндометриоз — часто встречающийся патологический процесс, при котором определяется наличие желез и стромы эндометрия за пределами матки, чаще всего поражающих таз. Несмотря на способность к инфильтративному росту, склонность к рецидивам и инвазии, эндометриоз относится к доброкачественным пролиферативным заболеваниям. Увеличение числа случаев экстрагенитального эндометриоза, в том числе у молодых пациенток, и трудности визуализации при ультразвуковом исследовании приводят к запоздалой диагностике, результатом чего становится увеличение числа случаев запущенного эндометриоза, который требует длительного лечения. Отработка методики скрининговой ультразвуковой томографии, определение ультразвуковых критериев, на которые необходимо обращать внимание при проведении исследований во время профилактических осмотров, позволят быстро выявлять пациенток, нуждающихся в лечении.

В статье представлен ретроспективный анализ 57 случаев экстрагенитального эндометриоза, выявленных при профилактических осмотрах женщин в период с 2014 по 2019 г. Каждый случай проанализирован с учетом ультразвуковых характеристик в совокупности с клиническими и гинекологическими данными. Нами оценены локализация, размеры, контуры и структура очагов, предложена методика расширенного ультразвукового исследования у женщин с подозрением на экстрагенитальный эндометриоз.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, экстрагенитальный эндометриоз

Для цитирования: Нечаева О.Е., Груздев И.С., Попов Ю.В. и др. Ретроспективный анализ ультразвуковых критериев первично выявленного экстрагенитального эндометриоза при профилактических осмотрах женщин. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):44–9

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-44-49



Retrospective analysis of ultrasound criteria for newly diagnosed extragenital endometriosis detected during preventive examinations

O.E. Nechaeva¹, I.S. Grudev², Yu. V. Popov¹, A.G. Kedrova¹, V.N. Lesnyak¹, N.S. Nosenko¹

¹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia;

²A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of Russia;
27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 117997, Russia

Endometriosis is a common pathological condition characterized by the presence of endometrial glands and stroma outside the uterus, most frequently in the pelvis. Despite the ability to demonstrate infiltrative growth and tendency to local recurrence and invasion, endometriosis is considered as a benign proliferative disease. An increasing incidence of extragenital endometriosis (including that in young patients) and difficulties associated with its visualization during ultrasonography lead to a delayed diagnosis, resulting in an increase in the number of cases of advanced endometriosis, which requires long-term treatment. The improvement of a screening ultrasound tomography technique and development of specific ultrasound criteria for preventive examination will ensure rapid identification of patients requiring treatment.

In this retrospective study, we analyzed 57 cases of extragenital endometriosis detected during preventive examinations of women between 2014 and 2019. Each case was analyzed with the consideration of ultrasound characteristics together with clinical and gynecological data. We evaluated location, size, contours, and structure of foci. We propose a method of extended ultrasound examination in women with suspected extragenital endometriosis.

Key words: ultrasound examination, extragenital endometriosis

For citation: Nechaeva O.E., Gruzdev I.S., Popov Yu.V. et al. Retrospective analysis of ultrasound criteria for newly diagnosed extragenital endometriosis detected during preventive examinations. *Opukhohli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):44–9. (In Russ.).

Введение

Эндометриоз — распространенное состояние, определяемое как воспаление и наличие желез эндометрия и стромы за пределами полости матки, чаще всего поражающие таз, включая яичники [1, 2]. Однако экстрагенитальный эндометриоз встречается редко и может поражать все органы, чаще всего — желудочно-кишечный тракт и мочевыводящие пути. Это происходит примерно у 8–12 % женщин с эндометриозом [3, 4]. По данным Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), эндометриоз может быть обнаружен у 24–50 % женщин с бесплодием и более чем у 20 % женщин с хронической болью в области таза, а предыдущие исследования показали, что до постановки правильного диагноза может проходить от 3 до 11 лет [5].

Классификация эндометриоза остается противоречивой и сложной из-за многих проявлений заболевания, при этом основное внимание уделяется анатомии, гистологии и клинике болезни как повода для хирургического вмешательства. По классификации Всемирной организации здравоохранения от 2013 г. выделяют 2 вида эндометриоза: генитальный и экстрагенитальный. Генитальный эндометриоз подразделяется на 2 подвида: внутренний и наружный. К внутреннему эндометриозу относят эндометриоз тела матки и эндометриоз интрамурального отдела маточных труб, к наружному — эндометриоз яичников, ретроцервикальный, влагалищный, эндометриоз маточных труб, влагалищной части шейки матки, круглых, крестцово-маточных связок, брюшины, пузырно-маточного и позадматочного пространства, наружных половых органов, промежности и других органов [6]. Диагностика экстрагенитального эндометриоза крайне важна и трудна. Впервые ультразвуковые признаки этого заболевания были описаны в 1979 г. J.W. Walsh и соавт. на результатах обследования 25 пациенток с хирургически подтвержденным эндометриозом [7]. В то время одно лишь ультразвуковое исследование не могло дифференцировать эндометриоз от таких патологий, как тубо-яичниковый абсцесс, разрыв внематочной беременности, другие кисты или опухоли яичников. Сегодня ультразвуковая томография позволяет диагностировать ректосигмоидальный эндометриоз, эндометриоз маточно-крестцовой связки и дугласова пространства точнее, чем магнитно-резонансная томография [8]. В связи с этим метод рекомендован в 1-й линии визуализации патологии из-за его низкой стоимости и доступности [9].

Актуальность ультразвуковой диагностики эндометриоза обусловлена частотой развития этой патологии у молодых женщин, отсутствием единой методики первичного осмотра, небольшим числом публикаций с иллюстративным материалом.

Целью настоящей работы является характеристика ультразвуковых признаков впервые выявленного эндометриоза у женщин, проходящих профилактические осмотры.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» проведен ретроспективный анализ результатов 57 ультразвуковых исследований у пациенток в возрасте от 22 до 55 лет, у которых был обнаружен эндометриоз. Материал собран и проанализирован на основании медицинского архива профилактических осмотров женщин за период с 2014 по 2019 г. Все выявленные пациентки были прооперированы, диагноз эндометриоза подтвержден гистологически.

Для исследования использовали аппараты ультразвуковой диагностики Acuson Sequoia 512, Logiq X5, Medison X6 с датчиками конвексным (2–8 МГц), эндовагинальным (5–8 МГц), линейным (8–12 МГц). Исследование начинали с трансабдоминального и трансвагинального обследований малого таза с последующим (по необходимости) расширением зоны обследования линейным, трансректальным датчиком. Методами дополнительной диагностики являлись колоноскопия и магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием.

Результаты

В результате ретроспективного анализа были выявлены следующие локализации экстрагенитального эндометриоза:

- экстрагенитальный эндометриоз ректосигмоидного отдела толстой кишки (с инвазией стенки или без нее) — 39 (68,5 %) случаев;
- экстрагенитальный эндометриоз брыжейки сигмовидной кишки — 1 (1,7 %) случай;
- экстрагенитальный эндометриоз аппендикса — 2 (3,5 %) случая;
- экстрагенитальный эндометриоз передней брюшной стенки (пупка, отверстия круглой связки, послеоперационных рубцов) — 15 (26,3 %) случаев.

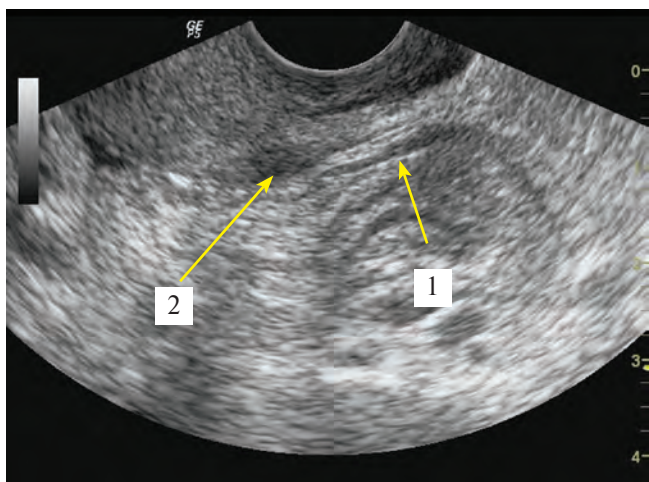


Рис. 1. Неизменная стенка ректосигмоидного отдела кишки. Визуализируются неизменная стенка сигмовидной кишки (1) и отдельно очаговый эндометриоз левой крестцово-маточной связки (2)

Fig. 1. Unchanged wall of the rectosigmoid colon. The unchanged sigmoid colon wall (1) and separately focal endometriosis of the left uterosacral ligament (2) are visualized

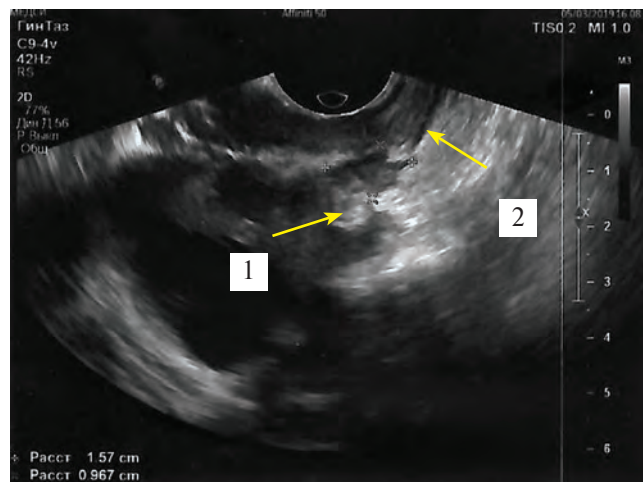


Рис. 2. Эндометриоидный инфильтрат висцеральной брюшины сигмовидной кишки без инвазии стенки: 1 — гипозоногенное бескапсульное образование; 2 — неизменная стенка кишки

Fig. 2. Endometrioid infiltrate of the visceral peritoneum of the sigmoid colon without wall invasion: 1 — hypoechogenic capsule-free formation; 2 — unchanged intestinal wall

На основании анализа клинических, гистологических данных и архивированных ультразвуковых изображений выбраны характерные сонографические характеристики экстрагенитального эндометриоза:

- 1) по зональности удаления от матки:
 - ближайшая зона: ректосигмоидный отдел кишки, аппендикс, брыжейка кишки (42 (73,7 %) случая);
 - передняя брюшная стенка: послеоперационные рубцы, пупок, лонная проекция круглой связки матки (15 (26,3 %) случаев);
- 2) по форме:
 - очаговый (15 (26,3 %) случаев);
 - инфильтративный (42 (73,7 %) случая);
- 3) по степени распространенности:
 - одиночный очаг экстрагенитального эндометриоза (2 (3,5 %) случая);
 - множественный эндометриоз, более 3 очагов: аппендикс и сигмовидная кишка, сигмовидная и прямая кишка, послеоперационный рубец передней брюшной стенки и сигмовидная кишка (3 (5,3 %) случая);
 - в сочетании с эндометриоидной кистой яичника (18 (31,6 %) случаев);
 - в сочетании с генитальным эндометриозом (34 (59,6 %) случая).

Определены следующие общие ультразвуковые признаки экстрагенитального эндометриоза:

- гипозоногенное бескапсульное образование со снижением эхогенности во II фазу цикла до анэхогенного;
- мелкая чешуйчатая структура;
- аваскулярная зона при цветовом доплеровском картировании (ЦДК);
- ограничение подвижности при глубоком дыхании.

Наиболее часто встречался эндометриоз ректосигмоидного отдела толстой кишки, представленный очаговым эндометриозом и эндометриоидным инфильтратом как без инвазии стенки кишки, так и с инвазией различной степени. Во всех случаях изменения выявлялись в стенке кишки, ближайшей к матке, шейке матки и яичникам (задняя стенка сигмовидной кишки, передняя стенка прямой кишки), сочетались с эндометриозом крестцово-маточных связок и ретроцервикальным эндометриозом, часто в совокупности с небольшими эндометриоидными кистами яичников.

При отсутствии инвазии эндометриоидный инфильтрат имел лучистую форму, плотно прилегал к стенке кишки, не вызывая ее деформации или локального утолщения (рис. 1, 2). При наличии инвазии эндометриоидный инфильтрат во всех случаях имел серповидную форму и распространялся от периферии кишки к центру просвета при локальном утолщении стенки с различной степенью сужения просвета кишки (рис. 3). Очаговый эндометриоз висцеральной брюшины был без инвазии в стенку кишки и, помимо общих ультразвуковых признаков, характеризовался округлой формой (рис. 4). Во всех случаях необходимо проводить дифференциальный диагноз с сигмоидитом, дивертикулезом с дивертикулитом, опухолями кишки, метастазами по брюшине. Для сигмоидита характерны снижение эхогенности и утолщение любой стенки и ее гиперваскуляризация при ЦДК. Дивертикулит характеризуется гипозоногенным выпячиванием любой стенки кишки, гиперваскулярным по наружному контуру и содержащим газ или каловые конкременты. При опухоли кишки наблюдаются поражение стенок кишки изнутри и снаружи, локализация поражения по различным

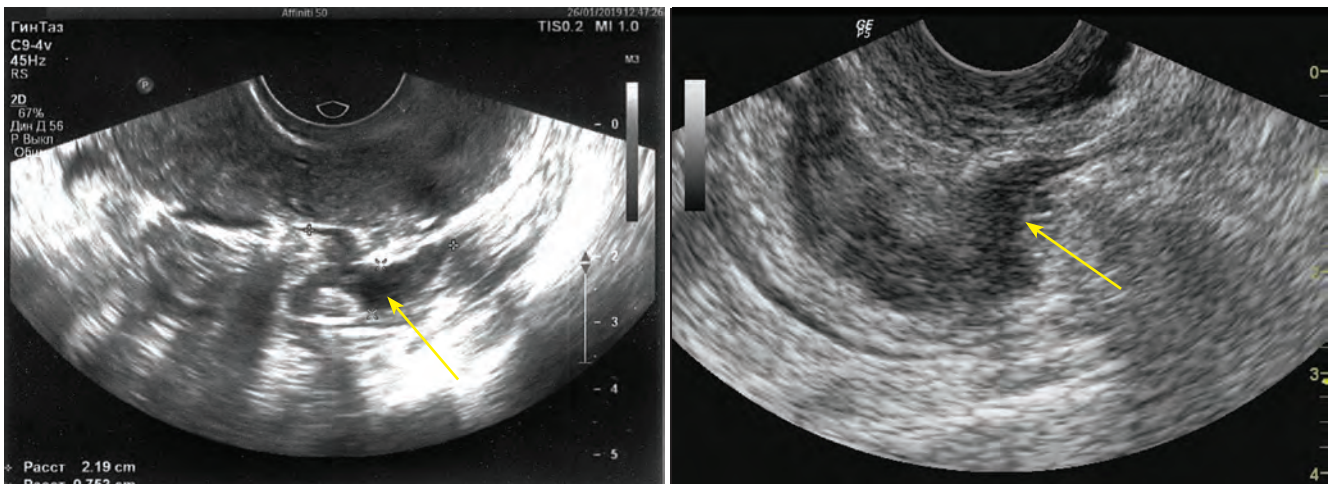


Рис. 3. Эндометриоидный инфильтрат с инвазией стенки кишки (указан стрелкой)

Fig. 3. Endometrioid infiltrate invading the intestinal wall (arrow)

стенкам, гиперваскуляризация стенки при ЦДК. Метастазы различных опухолей характеризуются наличием гипоэхогенного гиперваскулярного образования чаще всего округлой формы.

Эндометриоз передней брюшной стенки во всех случаях был представлен гипоэхогенным образованием округлой формы в области послеоперационных рубцов (после кесарева сечения, лапароскопических операций и в области естественных отверстий передней брюшной стенки: пупка и отверстия круглой связки), изменяющимся по фазам цикла. Эндометриоз передней брюшной стенки лучше всего визуализировался во II фазу цикла как гипо- или изоэхогенное аваскулярное бескапсульное образование редко округлой, чаще неправильной формы с повышением эхогенности и уменьшением размеров во II фазу цикла.

Дифференциальный диагноз проводили с послеоперационной гранулемой, кистой круглой связки или кистой урахуса. Послеоперационная гранулема характеризовалась гипоэхогенным бескапсульным образованием, в ряде случаев визуализировались лигатуры внутри. Для кисты круглой связки характерно наличие анэхогенного тонкостенного аваскулярного образования, меняющего форму при надавливании датчиком и локализованного в месте прикрепления круглой связки к лонной кости. При кисте урахуса выявлялось ан- или гипоэхогенное гладкостенное аваскулярное образование, локализованное по ходу урахуса от дна мочевого пузыря к пупку.

Согласно полученным данным, одним из наиболее редких был эндометриоз аппендикса, который в 2 случаях характеризовался как эндометриоидный инфильтрат серповидной формы с лучистыми контурами и тяжами, подтягивающими верхушку неизменного аппендикса к стенке эндометриоидной кисты правого яичника, размером более 4 см. При осмотре интравагинально визуализировалась эндометриоидная киста, к капсуле которой прилежала верхушка неизменного аппендикса, вовлеченного в инфильтрат. При сканировании правой подвздошной области линейным датчиком визуализировался аппендикс с неизменными стенками, подпаянный к стенке кисты. Дифференциальный диагноз проводили с мукоцеле и опухолью слепой кишки. Мукоцеле аппендикса обычно представлено аваскулярным при ЦДК гипоэхогенным трубчатым образованием, ограниченным его стенками и локализованным в области верхушки аппендикса отдельно от яичника, с ростом изнутри кнаружи. Опухоль слепой кишки характеризуется гиперваскулярным при ЦДК гипоэхогенным образованием неправильной формы, расположенным отдельно от яичника, с ростом изнутри кнаружи.

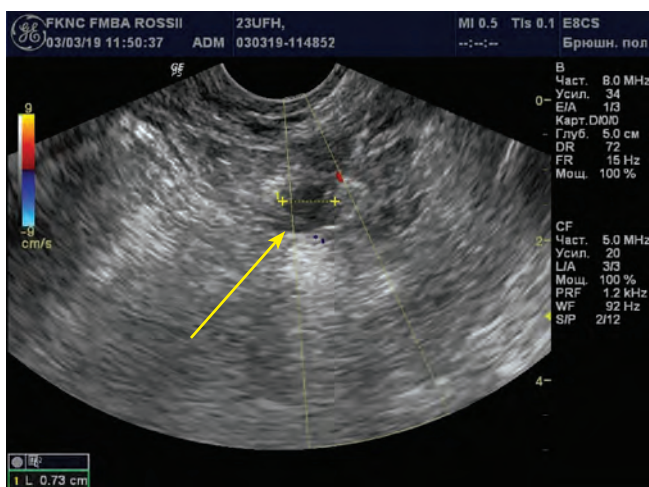


Рис. 4. Очаговый эндометриоз висцеральной брюшины сигмовидной кишки без инвазии стенки (указан стрелкой)

Fig. 4. Focal endometriosis of the visceral peritoneum of the sigmoid colon without wall invasion (arrow)

Очаговый эндометриоз брыжейки ректосигмоидного отдела кишки был выявлен у пациентки с надвлагалищной ампутацией матки с левыми придатками в анамнезе по поводу распространенного эндометриоза, которую в течение полугода беспокоили боли в малом тазу. В момент более при ультразвуковом обследовании в брыжейке выявили гипоехогенное округлой формы образование размером до 1 см и тонкостенную кисту в правом яичнике. При динамическом наблюдении на фоне гормональной заместительной терапии гипоехогенное образование уменьшалось одновременно с регрессом кисты. Очаговый эндометриоз был иссечен при лапароскопической операции, и боли прекратились.

Таким образом, детальный анализ ультразвуковых изображений при сопоставлении с клинко-морфологическими данными показал широкие возможности эхографии в ранней диагностике экстрагенитального эндометриоза. Расширение знаний о семиотике заболевания крайне важно для пополнения опыта каждого специалиста, так как доступность метода делает его рутинным в первичном обследовании, а высокий класс специалиста повышает чувствительность эхографии до уровня инвазивных методик.

Обсуждение

Сегодня определены незыблемые правила ультразвуковой диагностики эндометриоза:

- оценка состояния матки и придатков с целью поиска аденомиоза и эндометриоидных кист;
- оценка трансвагинальных сонографических признаков подвижности яичников;
- оценка состояния дугласова пространства;
- оценка дополнительных включений в переднем и заднем пространствах матки (для диагностики глубокого эндометриоза) [10].

Необходимо учитывать, что ультразвуковое исследование таза после предварительной подготовки кишечника имеет более высокую точность, а наличие эндометриоидных кист яичников в 85 % случаев сочетается с другими локализациями эндометриоза. Например, кисты в левом яичнике чаще ассоциировались с инфильтрацией маточно-крестцовой связки и глубоким эндометриозом [11].

Ультразвуковое исследование таза – инструмент 1-й линии диагностики у пациенток с симптомами эндометриоза. Возможности метода для обнаружения кист яичников и глубокого, инфильтративного эндометриоза хорошо документированы. Ультразвуковые критерии облитерации дугласова пространства (такие, например, как «признак скольжения») помогают заподозрить распространенный эндометриоз. Одним

из возможных недостатков метода является проблема опыта специалиста: только те, кто выполнил более 2500 сканирований, могут достичь реального мастерства в «скользящем маневре». Выполненный J. Moore и соавт. в 2002 г. метаанализ, объединивший 7 работ, соответствовавших критериям включения, продемонстрировал, что трансвагинальное ультразвуковое исследование является важным и полезным тестом в случае эндометриоидного поражения яичников [12]. В ретроспективном исследовании группа итальянских авторов применяла ультразвуковое трансвагинальное исследование для осмотра 250 женщин репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет) с эндометриоидной болезнью. Средний диаметр эндометриоидных кист яичников составлял 35–40 мм. Двустороннее заболевание было обнаружено у 25,5 % пациенток, поражение ректовагинальной перегородки – у 21,5 %, утолщение маточно-крестцовой связки – у 35,4 % [11]; 73 % пациенток имели признаки адгезии дугласова пространства и маточных труб, 53 % – сопутствующий аденомиоз матки. Только 15 % изученной популяции имели 1 изолированный очаг эндометриоза с подвижным яичником, без других признаков заболевания [13]. Эти публикации подчеркивают полезность ультразвуковой диагностики очагов эндометриоза для выбора пациенток на операцию. У 97 % пациенток, оперированных лапароскопически, диагноз был точно подтвержден. Сегодня выполнение ультразвуковой диагностики таза у больных эндометриозом входит в стандарт оценки качества оказания медицинской помощи населению [14, 15].

Выводы

Проведенный анализ доказывает, что выявление экстрагенитального эндометриоза возможно при скрининговом ультразвуковом исследовании. Для этого необходимо дополнять обычное трансвагинальное или трансректальное ультразвуковое исследование ректосигмоидного отдела кишки, ультразвуковое исследование передней брюшной стенки и правой подвздошной области трансабдоминальным и линейным датчиками.

В нашей работе экстрагенитальный эндометриоз практически не встречался изолированно от других видов эндометриоза. Среди форм экстрагенитального эндометриоза наиболее часто отмечался эндометриоидный инфильтрат ректосигмоидного отдела толстой кишки, который характеризовался лучистой формой при отсутствии инвазии стенки кишки и серповидной формой при наличии инвазии. Также часто встречается очаговый эндометриоз передней брюшной стенки (в случаях ранее выполняемых операций).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2013;10:5:261275.
2. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. 2-е изд. М., 2006. 411 с. [Adamyan L. V., Kulakov V. I., Andreeva E. N. Endometrioses. Guidelines for doctors. 2nd edn. Moscow, 2006. 411 p. (In Russ.)].
3. Nezhat C., Li A., Falik R. et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2017;218:549–62. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.09.023.
4. Abrão M. S., Petraglia F., Falcone T. et al. Deep endometriosis infiltrating the rectosigmoid: Critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015;21:329–39. DOI: 10.1093/hurupd/dmv003.
5. Johnson N. P., Hummelshoj L., Adamson G. D. et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Rep* 2017;32(2):315–24. DOI: 10.1093/humrep/dew293.
6. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф. Эндометриодная болезнь. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. 452 с. [Baskakov V. P., Tselev Yu. V., Kira E. F. Endometroid diseases. Saint Petersburg: Izdatelstvo N-L, 2002. 452 p. (In Russ.)].
7. Walsh J. W., Taylor K. J., Rosenfield A. T. Gray scale ultrasonography in the diagnosis of endometriosis and adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132(1):87–90. DOI: 10.2214/ajr.132.1.87.
8. Rodriguez R., Lopez-Carrasco A., Antolin E. et al. EP26.02: Ultrasound accuracy of transvaginal ultrasound compared with magnetic resonance image in deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(S1):381. DOI: 10.1002/uog.18745.
9. Демидов В. Н., Зыкин Б. И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: Медицина, 1990. 224 с. [Demidov V. N., Zykin B. I. Ultrasound diagnosis in gynecology. Moscow: Meditsina, 1990. 224 p. (In Russ.)].
10. Bazot M., Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018;109(3):389–97. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024.
11. Exacoustos C., de Felice G., Pizzo A. et al. Isolated ovarian endometrioma: a history between myth and reality. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(5):884–91. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.12.026.
12. Moore J., Copley S., Morris J. et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6):630–4. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00862.x.
13. Guerriero S., Ajossa S., Minguez J. A. et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Alcazar Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:534–45. DOI: 10.1002/uog.15667.
14. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2016. [Endometriosis. Clinical guideline of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2016. (In Russ.)].
15. Ярмолинская М. И., Айламазян Э. К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Yarmolinskaya M. I., Aylamazyan E. K. Genital endometriosis. Different sides of the problem. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017. (In Russ.)].

Вклад авторов

О.Е. Нечаева: выполнение ультразвуковых исследований, анализ архивного материала;
И.С. Груздев: анализ архивного материала и историй болезни;
Ю.В. Попов: подготовка данных литературы, выполнение операций при эндометриозе у данных пациенток;
А.Г. Кедрова: написание статьи, анализ данных литературы и архивного материала;
В.Н. Лесняк: составление концепции статьи и выбор архивного материала;
Н.С. Носенко: экспертный анализ ультразвуковых изображений.

Authors' contributions

O.E. Nechaeva: performing ultrasonic researches, analysis of archival material;
I.S. Gruzdev: analysis of archival material and medical records;
Yu.V. Popov: preparation of literature data, operations for endometriosis in these patients;
A.G. Kedrova: article writing, analysis of literature data and archival material;
V.N. Lesnyak: conceptualization of the article and selection of archival material;
N.S. Nosenko: expert analysis of ultrasound images.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 28.05.2019. **Принята к публикации:** 16.01.2020.

Article submitted: 28.05.2019. **Accepted for publication:** 16.01.2020.

Рак шейки матки у женщин Дальневосточного федерального округа (заболеваемость и смертность)

Т.Н. Чимитдоржиева

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом педиатрии ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова»; Республика Бурятия, 670000 Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а

Контакты: Татьяна Намжиловна Чимитдоржиева chtn2008@mail.ru

Цель исследования — анализ заболеваемости раком шейки матки и смертности от него женского населения Дальневосточного федерального округа (ДФО) РФ за период 2008–2018 гг.

Материалы и методы. Материалом при изучении особенностей заболеваемости и смертности от рака шейки матки женского населения ДФО явились данные ежегодных изданий Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России за 2008–2018 гг. Анализ заболеваемости и смертности проводился по экстенсивным и стандартизованным показателям (на 100 тыс. населения, 0/0000), рассчитанным прямым методом (мировой стандарт). В основу прогнозирования взята 11-летняя динамика заболеваемости и смертности, коэффициенты регрессии рассчитаны по стандартной методике. При обработке материала использовались программы Statistica 8.0 и Excel 2003 со статистически значимым уровнем $p \leq 0,05$. Изучение заболеваемости и смертности от рака шейки матки женского населения ДФО проводилось с 2008 по 2018 г.: за 5-летний (2008–2012 гг.) и 6-летний (2013–2018 гг.) периоды, в целом по региону и по отдельным административным территориям.

Результаты. Анализ данной патологии показал устойчивую тенденцию роста заболеваемости женщин раком шейки матки во всех административных центрах ДФО, показатель заболеваемости превышает среднероссийский ($14,3 \pm 0,1^0/0000$). Самая высокая заболеваемость в Забайкальском крае ($32,6 \pm 1,9^0/0000$) — в 2,3 раза выше, чем в целом по РФ. Наиболее высокий прирост показателя наблюдался в Республике Бурятия — на 69,6 %, с темпом прироста 6,5 % ($p \leq 0,05$). Она же характеризуется самой высокой смертностью женщин от данной патологии — $11,4 \pm 0,5^0/0000$, что превышает среднероссийский показатель ($5,3 \pm 0,2^0/0000$) в 2,2 раза ($p < 0,01$).

Выводы. Анализ динамики заболеваемости раком шейки матки и смертности от него по субъектам ДФО показал неблагоприятную картину 10-летнего роста, что заставляет активно поднимать вопросы профилактики и ранней диагностики заболевания в регионе, актуализировать программы вакцинации и скрининга.

Ключевые слова: рак шейки матки, заболеваемость, смертность, темпы прироста

Для цитирования: Чимитдоржиева Т.Н. Рак шейки матки у женщин Дальневосточного федерального округа (заболеваемость и смертность). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):50–4.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-50-54



Cervical cancer in women of the Far Eastern Federal District (morbidity and mortality)

T.N. Chimitdorzhieva

Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Pediatrics, Dorji Banzarov Buryat State University; 24a Smolina St., Ulan-Ude 670000, Republic of Buryatia

Objective: to analyze the incidence and mortality of cervical cancer in the Far Eastern Federal district (FEFD) in 2008–2018.

Materials and methods. To assess the incidence and mortality of cervical cancer among women residing in FEFD, we used annual reports of P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, for 2008–2018. We evaluated extensive and standardized parameters (per 100,000 population; 0/0000) calculated using the direct method (world standard). The prognosis was based on the 11-year dynamics of the incidence and mortality; regression coefficients were calculated using the standard method. Data analysis was performed using the Statistica 8.0 and Microsoft Excel 2003 software with a significance level of $p \leq 0.05$. We evaluated the incidence and mortality of cervical cancer among women of FEFD registered between 2008 and 2018: during a 5-year period (2008–2012) and a 6-year period (2013–2018) for the whole region, as well as for individual administrative territories.

Results. We found that the incidence of cervical cancer in FEFD was higher than its national incidence ($14.3 \pm 0.1^0/0000$) and was steadily increasing in all administrative centers of FEFD. The highest incidence was observed in Zabaikalsky Krai ($32.6 \pm 1.9^0/0000$, which is 2.3 times higher than national incidence). The quickest growth of cervical cancer incidence was registered in the Republic of Buryatia (69.6 %; growth rate 6.5 % ($p \leq 0.05$)). This territory was also characterized by the highest mortality ($11.4 \pm 0.5^0/0000$, which is 2.2 times higher than national mortality ($5.3 \pm 0.2^0/0000$) ($p < 0.01$)).

Conclusions. *The analysis of the cervical cancer incidence and mortality in FEFD demonstrated their steady increase, which makes the issues of disease prevention and early diagnosis highly relevant and indicates a clear need to activate vaccination and screening programs.*

Key words: *cervical cancer, incidence, mortality, growing rates*

For citation: *Chimitdorzhieva T. N. Cervical cancer in women of the Far Eastern Federal District (morbidity and mortality). Opukholi zhen-skoj reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):50–4. (In Russ.).*

Введение

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения, рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм новообразований в женской репродуктивной сфере, занимая в 2018 г., по данным Международного агентства по изучению рака, 4-е место среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) женского населения мира и 2-е – среди ЗНО женских репродуктивных органов после рака молочной железы [1]. Только в 2018 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, было зарегистрировано 678 тыс. новых случаев РШМ [2] и более 230 тыс. случаев смерти от рака данной локализации, причем 85 % приходится на наименее развитые страны [3]. В большинстве европейских стран и США за последние десятилетия отмечается устойчивое снижение как заболеваемости, так и смертности от РШМ благодаря программе организованного скрининга и вакцинации [4].

В РФ РШМ составляет около 15 % всех злокачественных поражений женской репродуктивной системы, занимая 3-е место после рака молочной железы и рака эндометрия; ежегодно в стране регистрируют более 16 тыс. новых случаев РШМ и около 7 тыс. летальных исходов [5]. Обращают на себя внимание высокая заболеваемость в репродуктивном возрасте – 27,52 случая на 100 тыс. женщин 30–39 лет и высокая летальность от этого онкологического заболевания – 23,6 % [6].

Защита населения от рака является одной из главных задач здравоохранения многих стран мира, и значительное место в ней занимает борьба с РШМ. Организация онкологической помощи населению должна основываться на данных статистических исследований заболеваемости и смертности от ЗНО и результатах их тщательного анализа с прогнозированием, так как они позволяют принимать научно обоснованные решения при разработке управленческих действий.

Цель исследования – изучение заболеваемости и смертности от РШМ женского населения Дальневосточного федерального округа (ДФО) РФ за период 2008–2018 гг.

Материалы и методы

Материалом при изучении особенностей заболеваемости и смертности от РШМ женского населения ДФО выступали данные ежегодных изданий

Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России за 2008–2018 гг. [7, 8]. Анализ заболеваемости и смертности проводили по экстенсивным и стандартизованным показателям (на 100 тыс. населения, $^0/_{0000}$), рассчитанным прямым методом (мировой стандарт). В основу прогнозирования взята 11-летняя динамика заболеваемости и смертности, коэффициенты регрессии рассчитаны по стандартной методике [9]. При обработке материала использовали программы Statistica 8.0 и Excel 2003 со статистически значимым уровнем $p \leq 0,05$ [10]. Изучение заболеваемости и смертности от РШМ женского населения ДФО проводили с 2008 по 2018 г.: за 5-летний (2008–2012 гг.) и 6-летний (2013–2018 гг.) периоды, в целом по региону и по отдельным административным территориям.

Результаты

Рак шейки матки относится к опухолям визуальной локализации, тем не менее из-за позднего обращения женщин он занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО женских половых органов. За 11 лет (2008–2018 гг.) РШМ был диагностирован у 173594 женщин. Заболеваемость ежегодно росла в среднем на 2,1 %, таким образом, прирост заболеваемости за этот период составил 23,1 %; умерло 70170 женщин, смертность составила 0,3 % с приростом 3,5 %. При сравнении средней заболеваемости РШМ в исследуемых регионах за 2008–2012 гг. (рис. 1) самая низкая заболеваемость отмечена в целом по РФ – $13,5 \pm 0,2^0/_{0000}$, в федеральных округах показатели практически идентичны: $16,2 \pm 0,6^0/_{0000}$ (ДФО) и $16,2 \pm 0,4^0/_{0000}$ (Сибирский федеральный округ, СФО).

В субъектах РФ заболеваемость РШМ варьировала от $13,6 \pm 0,5$ (Еврейская автономная область) до $27,9 \pm 1,4^0/_{0000}$ (Забайкальский край). Лидирующий показатель заболеваемости РШМ, отмеченный в Забайкальском крае, в 2 раза превышает показатель заболеваемости в целом по РФ и в 1,7 раза – показатели в ДФО и СФО, тем не менее различия по заболеваемости РШМ в административных центрах ДФО статистически незначимы ($p > 0,05$). Коэффициент вариации составил 22,4 %, что свидетельствует об однородной совокупности.

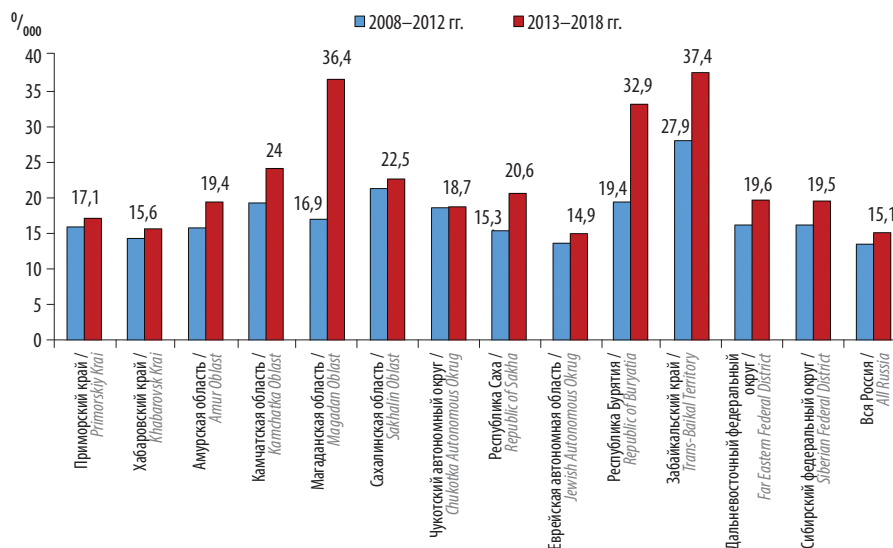


Рис. 1. Динамика заболеваемости женщин раком шейки матки по регионам исследования в 2008–2012 и 2013–2018 гг.
Fig. 1. The dynamics of the incidence of women with cervical cancer by region of study in 2008–2012 and 2013–2018

Сравнение во временном аспекте выявило рост показателей заболеваемости РМШ во всех регионах (см. рис. 1). За 11 лет наблюдений высокий прирост заболеваемости наблюдался в Забайкальском крае ($37,4 \pm 2,6^{0/0000}$) – 34,4 % с годовым темпом прироста 3 %, в Республике Саха ($20,6 \pm 0,6^{0/0000}$) – 34,8 % с годовым темпом прироста 3 %, в Магаданской области ($36,4 \pm 4,8^{0/0000}$) – 59 % с годовым темпом прироста 4,7 % (рис. 2), в Республике Бурятия ($32,9 \pm 2,4^{0/0000}$) – 69,6 % (самый высокий прирост заболеваемости за этот период) с годовым темпом прироста 6,5 % ($p < 0,05$). Уровни заболеваемости РМШ в отмеченных субъектах РФ превышают таковой по РФ в 2 раза, по СФО – в 1,9–1,7 раза.

В 2013–2018 гг. на сравнительно высоком уровне сохранилась заболеваемость в Сахалинской области ($22,5 \pm 1,5^{0/0000}$), возросла в Камчатской ($24,0 \pm 1,5^{0/0000}$) и Амурской областях ($19,4 \pm 1,0^{0/0000}$) с приростом 5,8; 24,7 и 23,1 % соответственно. Эти данные значительно выше средних по округам и по РФ, однако они статистически незначимы ($p > 0,05$). В остальных регионах приросты незначительны: в Хабаровском крае и Еврейской автономной области – по 0,9 %, в Приморском крае – 0,7 %, в Чукотском автономном округе – 0,1 %. Таким образом, в зоне повышенного риска по частоте заболеваемости РМШ в ДФО находятся женщины 3 субъектов РФ: Забайкальского края, Магаданской области и Республики Бурятия. Средний

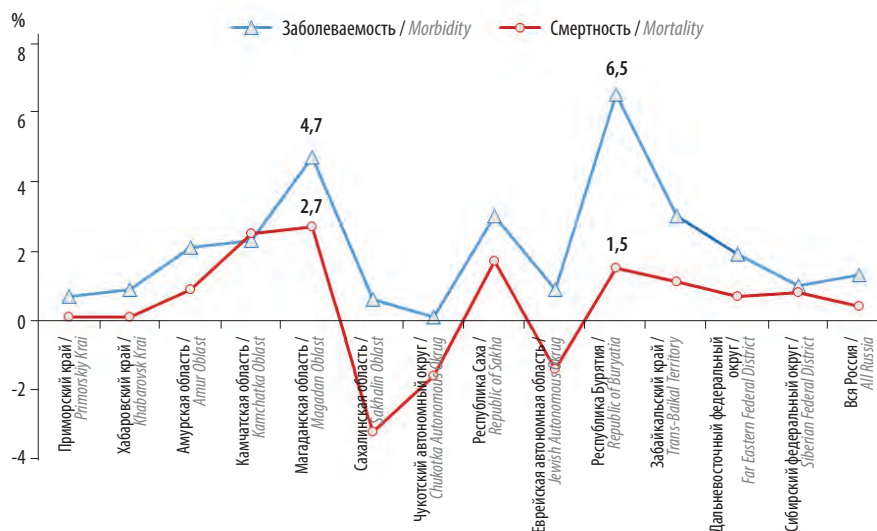


Рис. 2. Темпы прироста заболеваемости раком шейки матки и смертности от него за 2008–2018 гг. по Дальневосточному федеральному округу
Fig. 2. The growth rate of morbidity and mortality among women from cervical cancer in 2008–2018 in the Far Eastern Federal District

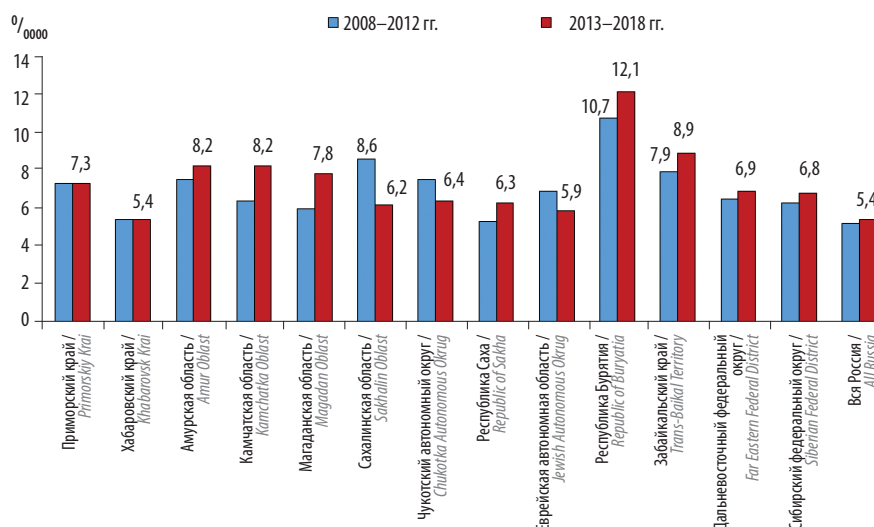


Рис. 3. Динамика смертности женщин от рака шейки матки по регионам исследования в 2008–2012 и 2013–2018 гг.

Fig. 3. The dynamics of mortality of women from cervical cancer by region of study in 2008–2012 and 2013–2018

прирост заболеваемости за 11 лет в целом по ДФО составил 20,7 % с годовым темпом прироста 1,9 %, эти показатели аналогичны таковым по СФО (20,5 и 1,9 %), тогда как в целом по РФ прирост заболеваемости РШМ составил 11,8 % с годовым темпом прироста 1,3 %.

В субъектах РФ за 2008–2012 гг. смертность женщин от РШМ варьировала от $5,3 \pm 0,5$ (Республика Саха) до $10,7 \pm 0,6/_{0000}$ (Республика Бурятия). В Бурятии, Сахалинской области ($8,6 \pm 0,3/_{0000}$) и Забайкальском крае ($7,9 \pm 0,7/_{0000}$) показатели смертности статистически значительно превысили таковые в целом по РФ ($5,2 \pm 0,1/_{0000}$) ($p < 0,01$), в ДФО ($6,5 \pm 0,2/_{0000}$) и СФО ($6,3 \pm 0,1/_{0000}$) ($p < 0,05$) (рис. 3). На остальных территориях превышение смертности было в пределах ошибки.

В 2013–2018 гг. показатели смертности изучаемых регионов в целом сохранили динамику, также лидирующее положение осталось за Республикой Бурятия ($12,1 \pm 0,3/_{0000}$), в которой прирост смертности составил 12,2 % при темпе прироста 1,5 % (см. рис. 2). Наиболее высокий прирост смертности отмечен в Магаданской области ($7,8 \pm 1,3/_{0000}$) – 29,5 % и Камчатской области ($8,2 \pm 1,1/_{0000}$) – 29 %. Более чем на 10 % выросла смертность в Республике Саха ($6,3 \pm 0,4/_{0000}$) и Амурской области ($8,2 \pm 0,5/_{0000}$). Превышение показателей смертности перечисленных административных территорий по сравнению с данными по ДФО ($6,9 \pm 0,2/_{0000}$), СФО ($6,8 \pm 0,2/_{0000}$) и в целом по РФ ($5,4 \pm 0,1/_{0000}$) статистически значимо ($p < 0,05$). Отмечен позитивный процесс – снижение смертности в Чукотском автономном округе ($6,4 \pm 3,0/_{0000}$), Еврейской автономной области ($5,9 \pm 1,4/_{0000}$) и статистически значимое снижение в Сахалинской области ($6,2 \pm 0,4/_{0000}$), где

убыль показателя смертности составила –28,3 % при темпе убыли –3,2 % ($p < 0,05$).

Выводы

Анализ показал значительную степень заболеваемости и смертности от РШМ женского населения ДФО в сравнении с СФО и всей РФ, что указывает на необходимость решить вопросы профилактики и ранней его диагностики. Это очень своевременно, учитывая, что заболеваемость РШМ за 2008–2018 гг. превысила среднероссийский показатель ($14,3 \pm 0,1/_{0000}$) как в целом по округу ($17,9 \pm 0,2/_{0000}$) в 1,3 раза, так и по субъектам РФ. Самая высокая заболеваемость в Забайкальском крае ($32,6 \pm 1,9/_{0000}$) – в 2,3 раза выше, чем в целом по РФ. За время исследования отмечена устойчивая тенденция роста заболеваемости женщин ЗНО шейки матки во всех административных центрах ДФО. Наиболее высокий прирост показателей наблюдался в Республике Бурятия – на 69,6 % с годовым темпом прироста 6,5 % ($p \neq 0,05$). Республика Бурятия также характеризуется самой высокой смертностью женщин от данной патологии: этот показатель за 11-летний период составил $11,4 \pm 0,5/_{0000}$, превысив среднероссийский ($5,3 \pm 0,2/_{0000}$) в 2,2 раза ($p < 0,01$).

Рост смертности на 7,4 % по ДФО вызывает справедливую тревогу, ведь в большинстве европейских стран и США за последние десятилетия отмечается устойчивое снижение и заболеваемости, и смертности от РШМ благодаря регулярно проводимым программам организованного скрининга. Надо полагать, что высокая смертность женщин от РШМ в субъектах ДФО объясняется отсутствием работающей программы профилактики и скрининга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOCAN 2018 v. 1.1 Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources A and methods. *Int J Cancer* 2019;144 (8):1941–53.
3. Мирзоев А.С., Назурдинов А.Б., Турсунов Р.А., Азизов З.А. Эпидемиологические аспекты влияния вакцины против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки в глобальном масштабе и рекомендации по ее внедрению в Таджикистане. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2019;18(3):139–47. [Mirzoev A.S., Nazuridinov A.B., Tursunov R.A., Azizov Z.A. Epidemiological aspects of the impact of the human papillomavirus vaccine on the prevention of cervical cancer globally and recommendations for its implementation in Tajikistan. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of Smolensk State Medical Academy* 2019;18 (3):139–47. (In Russ.)].
4. Комарова Л.Е. Состояние проблемы ранней диагностики патологии шейки матки в настоящее время (обзор литературы). *Онкогинекология* 2018;(1):43–9. [Komarova L.E. Current state of the problem of early diagnosis of cervical pathology (literature review). *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2018;(1):43–9. (In Russ.)].
5. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. et al. Russian Federation: human papillomavirus and related diseases report. Available at: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/RUS.pdf>.
6. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. *Онкогинекология* 2015;(1):6–15. [Aksel E.M. Incidence and mortality of cancers of the female reproductive system in Russia. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2015;(1):6–15. (In Russ.)].
7. Злокачественные новообразования в России в 2000–2011 гг. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.М. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. [Malignant tumors in Russia in 2000–2011 (incidence and mortality). Eds.: V.M. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2013. (In Russ.)].
8. Злокачественные новообразования в России в 2012–2018 гг. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. [Malignant tumors in Russia in 2012–2018 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2014. (In Russ.)].
9. Мерков А.М., Чаклин А.В. Статистическое изучение злокачественных новообразований. М.: Медгиз, 1962. 219 с. [Merkov A.M., Chaklin A.V. Statistical analysis for malignant tumors. Moscow: Medgiz, 1962. 219 p. (In Russ.)].
10. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. М.: Издательство АН СССР, 1963. 322 с. [Urbakh V.Yu. Mathematical statistics for biologists and physicians. Moscow: Izdatelstvo AN SSSR, 1963. 322 p. (In Russ.)].

ORCID автора / ORCID of author

Т.Н. Чимитдоржиева / T.N. Chimitdorzhieva: <https://orcid.org/0000-0002-1565-9137>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Buryat State University.

Статья поступила: 29.05.2020. **Принята к публикации:** 02.07.2020.

Article submitted: 29.05.2020. **Accepted for publication:** 02.07.2020.

Серозные пограничные опухоли яичников: особенности ультразвукового изображения

М.А. Чекалова¹, И.Ю. Давыдова², А.И. Карселадзе², Л.А. Мещерякова², В.Н. Кузнецов², Е.Ю. Черкасов³

¹Кафедра рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115230 Москва, Каширское шоссе, 24;

³отделение гинекологии поликлиники № 2 ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Москве»; Россия, 115054 Москва, ул. Зацепы, 38

Контакты: Марина Альбертовна Чекалова ch2me@yandex.ru

Серозные пограничные опухоли яичников характерны для женщин репродуктивного и перименопаузального периода. В связи с этим вопрос сохранения репродуктивной и гормональной функции становится особенно актуальным. Изучены особенности ультразвуковой картины серозных пограничных опухолей яичников на основании сопоставлений результатов дооперационных ультразвуковых и послеоперационных морфологических исследований в 98 случаях. Ультразвуковое исследование является эффективным способом наблюдения за пациентками после консервативных и ультраконсервативных операций по поводу серозных пограничных опухолей яичников.

Ключевые слова: серозные пограничные опухоли яичников, ультразвуковая диагностика, эхография, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Чекалова М.А., Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И. и др. Серозные пограничные опухоли яичников: особенности ультразвукового изображения. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):55–62.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-55-61



Ovarian serous borderline tumors: specific characteristics of ultrasound images

М.А. Chekalova¹, I.Yu. Davydova², A.I. Karseladze², L.A. Mescheryakova², V.N. Kuznetsov², E.Yu. Cherkasov³

¹Department of Radiology and Ultrasound Diagnostics, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115230, Russia;

³Department of Gynecology, Polyclinic No. 2, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Moscow; 38 Zatsepa St., Moscow 115054, Russia

Ovarian serous borderline tumors are usually found in women of reproductive age and perimenopausal women. Therefore, the issue of preserving the reproductive and hormonal functions is highly relevant. We analyzed specific ultrasonic characteristics of ovarian serous borderline tumors by comparing preoperative ultrasound and postoperative morphological findings in 98 patients. Ultrasonography is an effective method of patient monitoring after conservative and ultraconservative surgeries for ovarian serous borderline tumors.

Key words: ovarian serous borderline tumors, ultrasound diagnostics, echography, ultrasound examination

For citation: Chekalova M.A., Davydova I.Yu., Karseladze A.I. et al. Ovarian serous borderline tumors: specific characteristics of ultrasound images. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):55–62. (In Russ.).

Введение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) некоторые патоморфологи расценивают как доброкачественные и используют для их описания термин «атипично пролиферирующие», в то время как, по мнению других, именно обозначение «пограничные» точно отражает

уникальный характер этих новообразований. Серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) по биологическим свойствам отличаются от пограничных опухолей другого гистогенеза и могут рецидивировать спустя годы как в яичниках, так и за его пределами.

Группа СПОЯ сегодня (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2013 г.) включает:

- серозные атипично пролиферирующие опухоли/СПОЯ обычного типа (поверхностные или кистозные);
- СПОЯ микропапиллярного типа/неинвазивные микропапиллярные (low-grade) серозные карциномы [1, 2].

Градация СПОЯ на 2 типа связана с некоторыми особенностями морфологической картины и клинического течения микропапиллярного варианта серозной пограничной опухоли, для которого характерны двустороннее поражение яичников и высокая частота развития инвазивных имплантов.

Диагноз СПОЯ устанавливается на основе следующих признаков:

- гиперплазия эпителия и сосочков, имеющих упорядоченное, иерархическое ветвление;
- несколько слоев эпителия;
- крупное ядро с легкой или умеренной атипией;
- отсутствие микроинвазии (3 мм по протяжению или на площади не более 5 мм²);
- отсутствие неинвазивных перитонеальных имплантов;
- отсутствие деструктивной инвазии [2].

Инфильтративный рост, по разным данным, может встречаться с частотой от 10 до 56 % случаев СПОЯ. При этом примерно в 10 % СПОЯ может наблюдаться один или несколько очагов микроинвазии. Неинвазивная микропапиллярная (low-grade) серозная карцинома яичников – опухоль, имеющая строение СПОЯ, но с обилием рыхлых папиллярных структур, без фокусов инвазии и без инвазивных и микроинвазивных имплантов, т.е. это I стадия микропапиллярной СПОЯ. Ядерная атипия легкая или умеренная, с небольшим числом митозов – менее 12/10. Микропапиллярный компонент должен занимать площадь не более 5 мм в длину. В случаях, когда площадь больше и наблюдается увеличение ядерной атипии, опухоль классифицируется как высокодифференцированная серозная аденокарцинома. В настоящее время можно утверждать, что микропапиллярная СПОЯ (low-grade серозная карцинома) является предшественником инвазивного рака низкой степени злокачественности [3].

Серозные ПОЯ сочетаются с экстраовариальными имплантами (экстраовариальными очагами ПОЯ) в 30–38 % наблюдений. Импланты в 75 % случаев являются неинвазивными. Деление имплантов на инвазивные и неинвазивные в настоящее время не проводится, так как наличие большого количества инвазивных имплантов на сегодняшний день рассматривается как рак low-grade. Нередко при СПОЯ по брюшине выявляют очаги дистопированного эпителия трубного типа – эндосальпингоз [4].

Одной из важных особенностей СПОЯ является способность к позднему рецидивированию. Экстраовариальные рецидивы могут возникать спустя 15–30 лет от начала заболевания [4].

Сегодня в арсенале специалиста ультразвуковой диагностики имеется целый ряд новейших технологий, но и они существенно не продвинули ультразвуковую диагностику в раннем выявлении рака яичников. Достаточно большое количество исследований в свое время было посвящено возможностям цветового доплеровского картирования, энергетической доплерографии, трехмерной реконструкции, 4D-визуализации при первичной и дифференциальной диагностике опухоли яичников. Однако опыт показал, что доплеровские методики, 4D-визуализация лишь повторяют данные серозкального исследования, эластография («ультразвуковая пальпация») также констатирует наличие опухоли, но возможности ее в дифференциальной диагностике изучены мало. В настоящее время не выявлено четких ультразвуковых критериев, позволяющих дифференцировать доброкачественную, пограничную и злокачественную эпителиальную опухоль яичника.

Вместе с тем тактика ведения пациенток с так называемыми сомнительными объемными образованиями яичников по-прежнему остается поводом для дискуссий. Особенно это касается репродуктивного периода, когда необходима более взвешенная тактика лечения. Таким образом, требуется разработка критериев, способствующих ранней и дифференциальной диагностике опухолей яичников.

Цель настоящего исследования – изучение особенностей ультразвуковой картины СПОЯ.

Материалы и методы

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведен ретроспективный и проспективный анализ данных 405 пациенток с СПОЯ за период 1970–2013 гг. Возраст пациенток варьировал в широком диапазоне: минимальный составлял 15 лет, максимальный – 78 лет, медиана соответствовала 38 годам.

По стадиям заболевания наблюдения распределились следующим образом: I стадия наблюдалась у 241 (59,5 %) пациентки, II стадия – у 62 (15,3 %), III стадия – у 102 (25,2 %).

Сочетание СПОЯ с эндосальпингозом установлено в 58 (14,3 %) случаях. Импланты диагностированы и подтверждены морфологически в 164 (40,5 %) наблюдениях.

Двести десять (51,9 %) пациенток наблюдались и лечились в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в различном временном интервале после первичного лечения по месту жительства по поводу СПОЯ. Первично оперированы по поводу

опухоли яичников и далее постоянно мониторировались 195 (48,1 %) пациенток.

Объем операции в 185 (45,7 %) наблюдениях был органосохраняющим, в 208 (51,4 %) случаях выполнена экстирпация (или надвлагалищная ампутация) матки с придатками, в остальных 12 (3 %) наблюдениях выполнялись двусторонняя аднексэктомия, диагностическая лапароскопия, пробная лапаротомия, биопсия опухоли.

Из 405 наблюдений повторно оперированы 153 (37,8 %) пациентки.

Показаниями к повторной операции явились данные динамического ультразвукового исследования (УЗИ) о подозрении на рецидив болезни либо условно нерадикальные операции, выполненные по месту жительства. Время выявления рецидива опухоли у наблюдаемых пациенток варьировало от 4 нед до 30 лет.

Из тех пациенток, которые были оперированы повторно, в 48 (31,4 %) случаях при морфологическом исследовании диагностирована опухоль яичника. При этом, по результатам гистологического исследования, в 4 (8,3 %) наблюдениях установлен рак (low-grade карцинома), в 36 (75 %) – СПОЯ, в 5 (10,4 %) – серозная цистаденома, в 3 (6,25 %) – зачатки серозной опухоли.

Особенности ультразвукового изображения СПОЯ изучены на основании многолетнего опыта мониторинга эффективности лечения данной категории больных. Этот контингент составили пациентки как из группы первично оперированных по поводу опухоли, так и тех, кто находился под наблюдением после консервативных или ультраконсервативных операций, и которым регулярно с периодичностью 3–6 мес проводили контрольное УЗИ области малого таза и брюшной полости. В 98 (24,2 %) отобранных нами наблюдениях тщательным образом проанализированы результаты послеоперационного гистологического исследования в сравнении с изменениями, обнаруженными в яичнике при УЗИ.

Всем пациенткам до начала лечения эхографически обследованы органы брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. При этом УЗИ состояло из нескольких этапов: оценка эхоструктуры в режиме серой шкалы, анализ васкуляризации с помощью цветового доплеровского картирования, энергетической доплерографии и изучение эластичности ткани в режиме компрессионной эластографии. Исследования проводили на экспертных ультразвуковых системах Siemens Acuson S2000, Hitachi Arietta V70 и Philips Epiq 5. Результаты компрессионной эластографии проанализированы в зависимости от типа эластографического изображения по 5-балльной шкале, адаптированной для гинекологии [5].

Результаты

Отметим, что при первичной диагностике основным показанием для операции являлись данные

эхографии о наличии опухоли яичника. При мониторинге эффективности лечения также большинство (44 (91,7 %) из 48) новообразований диагностированы ультразвуковым методом в резецированном или контралатеральном яичнике. Не обнаружены были при УЗИ только зачатки опухоли, которые макроскопически еще никак не проявлялись.

Нами отобраны наблюдения для изучения особенности ультразвуковой картины СПОЯ на основании сопоставления результатов дооперационных УЗИ и послеоперационных морфологических исследований. В результате выделены основные эхографические признаки СПОЯ.

Размеры выявленных при УЗИ новообразований яичников варьировали от 5 до 35 см для первичных наблюдений и от 1,5 см до 7 см для рецидива и при этом всегда совпадали с данными послеоперационного морфологического исследования.

В 58 (59,2 %) наблюдениях визуализировали однокамерные кистозные образования, в 37 (37,8 %) – кистозные образования из 2 или нескольких полостей, т. е. с перегородками, при этом всегда определяли пристеночные сосочковые структуры по внутренней поверхности капсулы. В 1 случае выявлено солидное образование, еще в 2 наблюдениях обнаружены плотные структуры по поверхности яичника.

Изменения по брюшине малого таза выявлены в 13 (13,2 %) наблюдениях и по висцеральной брюшине в верхних этажах брюшной полости у 5 (5,1 %) пациенток.

Какие ультразвуковые симптомы преобладали в изображении СПОЯ? Новообразования характеризовались типичными ультразвуковыми признаками либо однокамерного, либо многокамерного кистозного образования с тонкими перегородками и пристеночными разрастаниями в виде сосочковых структур различного диаметра и конфигураций (рис. 1). Сосочковые

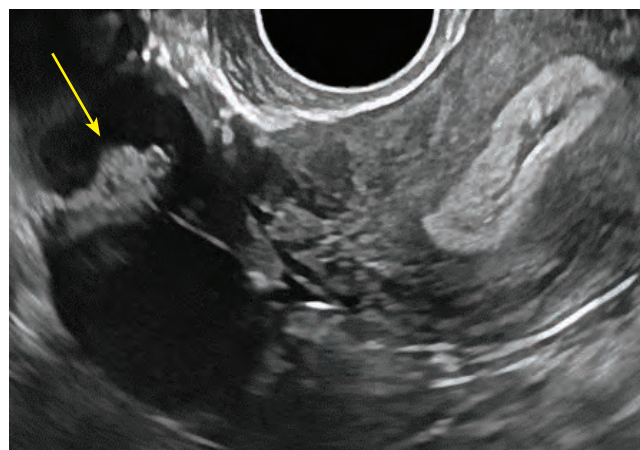


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма матки и опухоли яичника, стрелкой обозначены сосочковые разрастания

Fig. 1. Ultrasound tomography image of the uterus and ovarian tumors; papillary growth areas are indicated by arrow

разрастания по наружному контуру капсулы не удалось визуализировать ни в одном наблюдении, хотя при морфологическом исследовании их отмечали. Сосочковые структуры определялись как по внутреннему контуру капсулы, так и по перегородкам, в виде единичных скоплений или множественных разрастаний. При этом они имели толщину 0,2–1,1 см и площадь от 0,5 до 2,3 см². Кистозное содержимое во всех наблюдениях было однородное, анэхогенное, без включений. В большинстве наблюдений отмечен очень важный ультразвуковой критерий – четкое отграничение стенки опухоли от стромы яичника.

Приведем клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка А., 29 лет, поступила с диагнозом: СПОЯ, состояние после органосохраняющего хирургического лечения в 2009 г., рецидив заболевания. Жалоб не предъявляла. Из анамнеза: в 2009 г. выполнена операция в объеме лапароскопической резекции обоих яичников по поводу папиллярной СПОЯ. Далее наблюдалась, при контрольном УЗИ через 5 лет в левом яичнике выявлено кистозное образование размерами 4,2 × 3,6 см с пристеночными сосочковыми структурами по внутреннему контуру (рис. 2), правый яичник не увеличен, без признаков патологических образований. Уровень маркера СА-125 – 26 ЕД/мл. Проведено хирургическое лечение: двусторонняя резекция яичников, биопсия большого сальника.

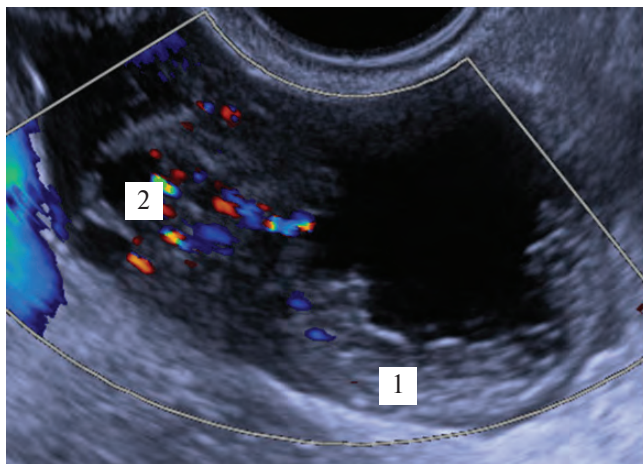


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма яичника с кистозным образованием: 1 – сосочковые разрастания; 2 – строма яичника

Fig. 2. Ultrasound tomography image of the ovary with a cystic formation: 1 – papillary growth; 2 – ovarian stroma

Морфологическое исследование операционного материала. Макрописание: 1) тонкостенная киста диаметром 3 см, заполненная слизеобразным желтоватым содержимым, с папилломатозными разрастаниями на внутренней поверхности толщиной от 0,5 до 1,0 см (рис. 3); 2) тонкостенная киста диаметром 2,5 см со студневидным темно-красным содержимым; 3) узелок

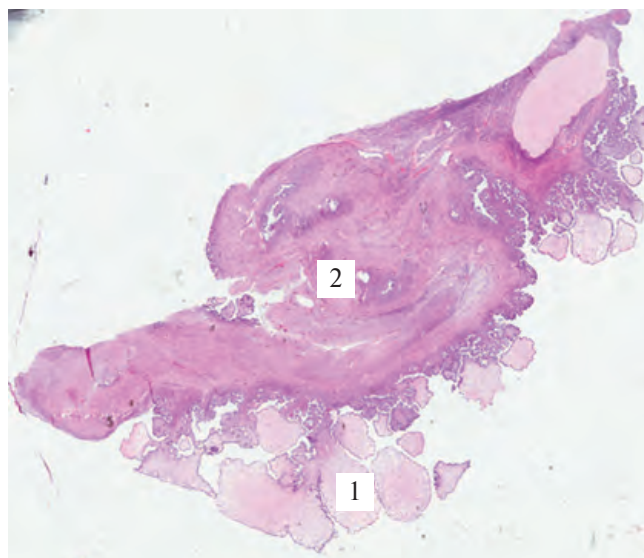


Рис. 3. Гистологическое исследование опухоли: 1 – сосочковые разрастания; 2 – строма яичника. Окраска гематоксилином и эозином, ×50

Fig. 3. Histological examination of the tumor: 1 – papillary growth; 2 – ovarian stroma. Hematoxylin and eosin staining, ×50

серо-красного цвета диаметром 0,5 см; 4) фрагмент серовато-красной ткани размерами 1,0 × 1,5 × 0,5 см. Микрописание: 1) картина СПОЯ; 2) содержимое кисты представлено бесструктурными массами (сгусток крови). Дополнительно: 1) фрагмент яичника с созревающим фолликулом; 2) механически деформированная частица фиброзной ткани с псаммомными тельцами. Диагноз при выписке: пограничная опухоль левого яичника. Состояние после хирургического лечения в 2009 г. Рецидив заболевания в 2014 г. Состояние после хирургического лечения.

При использовании цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии более чем в 50 % случаев в солидном компоненте или в стенке кистозного образования – т.е. на границе со стромой яичника – картировались единичные сосудистые локусы (рис. 4), а при компрессионной эластографии солидный

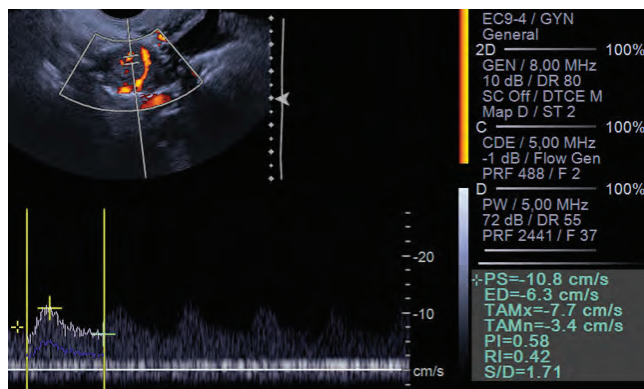


Рис. 4. Энергетическая доплерография, доплерография сосудов в сосочковых пристеночных структурах

Fig. 4. Power Doppler, Doppler ultrasonography of blood vessels in the papillary parietal structures

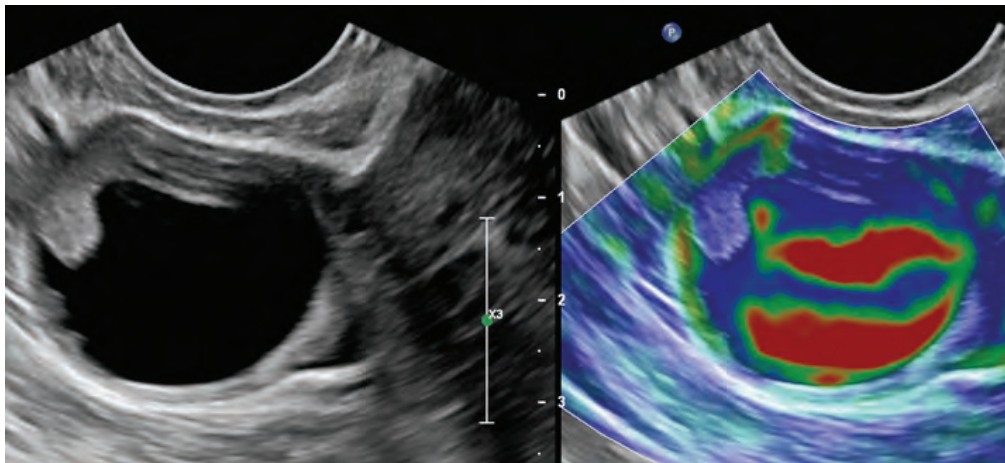


Рис. 5. Ультразвуковая томограмма опухоли в режимах серошкальном и компрессионной эластографии

Fig. 5. Ultrasound tomography images of the tumor: grayscale and compression elastography

компонент всегда картировался синим цветом, соответствующим повышенной жесткости (рис. 5), – 5-й эластотип.

Отметим, что описанная выше ультразвуковая картина в равной степени характеризовала как доброкачественную опухоль, так и ПОЯ, без выраженных макроскопических отличий. Более того, следует обратить внимание на тот факт, что установление инвазивного компонента в опухоли оказалось сложной задачей не только для УЗИ, но и для морфологического исследования.

При ретроспективном изучении ультразвуковых томограмм тех пациенток, у которых на послеоперационном материале диагностирован рак, каких-либо специфических дополнительных эхографических критериев нам выявить не удалось. Вероятно, этому имеются объективные причины, обусловленные пределами чувствительности метода. Микроскопические различия между структурными выстилками доброкачественных и пограничных серозных цистаденом представляют основу дифференциального диагноза между цистаденомой и СПОЯ, которая состоит в степени дисплазии эпителия, покрывающего сосочки, что в большинстве наблюдений не бывает доступно ультразвуковой визуализации (рис. 6).

Тем более очевидно, на наш взгляд, что с помощью УЗИ невозможно визуализировать морфологические признаки, отличающие рак (low-grade серозную карциному) от СПОЯ, которые могут быть определены только патоморфологом.

На морфологическом уровне факт перехода СПОЯ в рак может проявляться различными структурными изменениями. Размеры этих участков могут варьировать от нескольких полей зрения в микроскопе до обширных поражений. Следовательно, микроскопические фокусы рака (рис. 7) не могут быть доступны ультразвуковой визуализации.

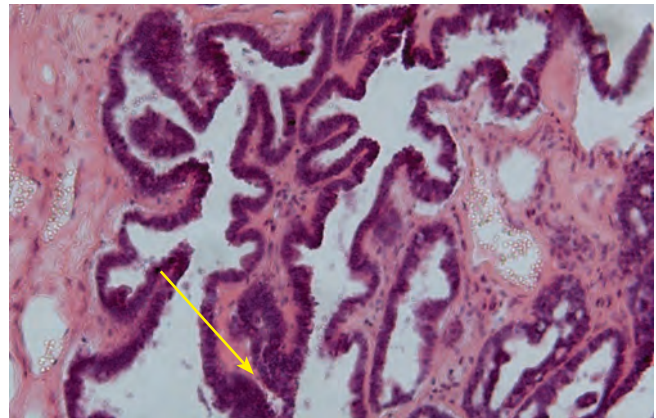


Рис. 6. Серозная пограничная опухоль яичника. Стрелкой указан сосочек с пролиферирующим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

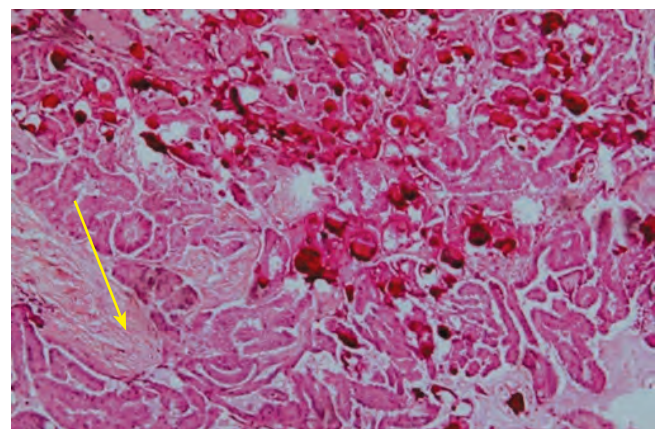


Рис. 7. Переход серозной пограничной опухоли яичника в рак низкой степени злокачественности. Стрелка указывает на участки, солидирующиеся в рак. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

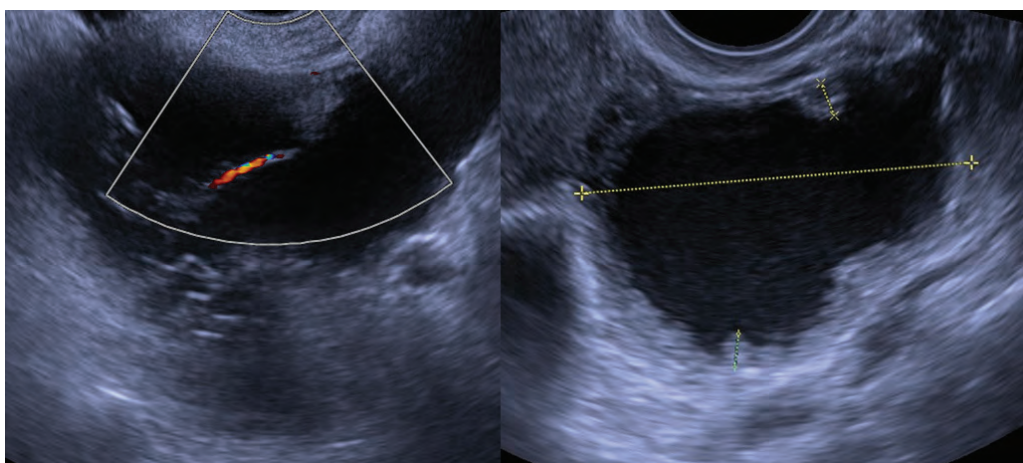


Рис. 8. Ультразвуковая томограмма опухоли, измерение пристеночных сосочковых структур

Fig. 8. Ultrasound tomography image of the tumor; measurement of parietal papillary structures

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Т., 60 лет. Из анамнеза: в 2012 г. при обследовании, по данным УЗИ, выявлена опухоль левого яичника, к онкологам не обращалась. В октябре 2013 г. в городской клинической больнице выполнена лапаротомия по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости (в анамнезе криптогенный перитонит в 2010 г.). Интраоперационно после рассечения спаек тонкой кишки в брюшной полости выявлен асцит, в малом тазу — массивный конгломерат, состоящий из петель тонкой кишки, купола слепой кишки, мочевого пузыря и большого сальника. Были выполнены биопсия опухоли и формирование обходного илеотрансверзоанастомоза. Результатов гистологического исследования не предоставлено. В январе 2014 г. выполнена пункция заднего свода влагалища. При цитологическом исследовании выявлены клетки аденокарциномы. Пациентка направлена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При обследовании, по данным УЗИ, в проекции левого яичника обнаружено кистозное многокамерное образование размером $9,0 \times 6,2 \times 8,5$ см с пристеночными сосочковыми разрастаниями размерами от $0,7 \times 0,9$ до $1,8 \times 1,1$ см (рис. 8). При пересмотре гистологических стеклопрепаратов во множественных фрагментах фиброзно-жировой ткани обнаружены неинвазивные импланты пограничной серозной сосочковой цистаденомы десмопластического типа с псаммомными тельцами, вероятно, из яичника. При гинекологическом осмотре в малом тазу пальпируется плотная опухоль до 10 см в диаметре. 07.04.2014 выполнена операция в объеме лапаротомии, удаления левых придатков матки. Гистологическое исследование: в яичнике пограничная серозная сосочковая цистаденома с фокусами перехода в высокодифференцированную аденокарциному. После операции пациентке проведены 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин с АУС 6 каждые 3 нед. По настоящее время наблюдается без признаков прогрессирования основного заболевания.

Приведенные клинические наблюдения наглядно демонстрируют идентичные ультразвуковые картины СПОЯ при различных гистологических диагнозах. При этом явные макроскопические отличия, доступные УЗИ, выделить, на наш взгляд, сложно, поскольку размеры и форма выявляемых в новообразовании пристеночных сосочковых структур визуально одинаковы.

Следует обратить внимание на то, что полное УЗИ не только области малого таза, но и брюшной полости и забрюшинного пространства позволило своевременно оценить картину заболевания в целом и тем самым предоставить клиницистам дополнительную информацию. Наши наблюдения наглядно подтверждают тот факт, что СПОЯ распространяются преимущественно имплантационным путем. При этом изменения по брюшине визуализировались в виде различных структур: миникальцинаты, сосочковые и смешанные. Как показали наши наблюдения, смешанная структура обусловлена инвазивными имплантами. Гомогенные структуры чаще соответствовали эндосальпингозу. Указанные изменения выявлены в разных этажах брюшной полости — как в позадиматочном пространстве, так и по капсуле печени и селезенки. Ни в одном изученном нами наблюдении при УЗИ не выявлено патологических изменений в забрюшинных узлах.

Обсуждение

Серозные ПОЯ характерны для женщин репродуктивного и перименопаузального периода. В связи с этим вопрос сохранения репродуктивной и гормональной функции становится особенно актуальным. Предпочтительными становятся органосохраняющие объемы хирургического вмешательства у пациенток данной возрастной группы. Однако необходимо помнить, что наиболее важным аспектом в проблеме ПОЯ является высокая квалификация морфолога, его способность оценить действительно пограничный

характер новообразования яичника и исключить наличие в опухоли клеток инвазивного рака [1].

Исходя из вышесказанного, закономерно возникает вопрос: возможна ли дифференциальная диагностика «между добром и злом» на дооперационном этапе? Каким образом планировать органосохраняющее лечение при наличии опухоли яичника у молодой женщины, желающей сохранить репродуктивную функцию? Над этим вопросом не одно десятилетие упорно работают многие исследователи, имеющие отношение к методам визуализации. Многие методики и классификации вызвали скептическое отношение, однако последние современные модели заслуживают внимания и, вполне возможно, найдут свое место в практике [6, 7]. Новые программы ультразвуковой оценки риска опухолей яичников, предложенные группой IOTA (International Ovarian Tumor Analysis, международная группа анализа опухолей яичников), — модель ADNEX и система O-RADS — являются информативным методом стандартизации результатов исследований. Безусловно, стандартизация предоперационной неинвазивной визуальной диагностики опухолей яичников крайне важна, так как недопонимание со стороны диагностов и гинекологов может привести к необратимым последствиям для пациенток, а именно, к неоправданным хирургическим вмешательствам или, наоборот, к отсроченному началу лечения злокачественных новообразований [8–10].

У нас, безусловно, нет оснований усомниться в эффективности предложенных моделей, которые явились результатом анализа колоссального числа наблюдений, собранных по всему миру. Вместе с тем хотелось бы лишний раз обратить внимание на тот факт, что диагностика ПОЯ является сложнейшим разделом онкоморфологии. В работе И.Ю. Давыдовой [4] находим подтверждение этому, на что указывает большое количество ошибочных гистологических заключений в сторону как гипо-, так и гипердиагностики. Установленные допустимые размеры микроинвазии, описанные D.A. Bell и R.E. Scully [16], не должны превышать 3 мм в линейном измерении и по площади быть не более 10 мм² в каждом очаге, при этом фокусов микроинвазии может быть несколько. На сегодняшний день рекомендуемая максимальная длина фокуса микроинвазивного роста не должна превышать 5 мм [11]. J.K. McKenney и соавт. [12] описали 5 типов микроинвазивного роста и пришли к выводу о том, что единственный вариант,

ухудшающий прогноз, отмечен в случаях микропапиллярного строения опухоли [3].

Учитывая вышеперечисленные нюансы морфологических особенностей СПОЯ, возможно, следует ограничиться высокой чувствительностью ультразвукового метода, не акцентируя внимание на относительно низкой специфичности, т.е. оставить прерогативу установления диагноза за патоморфологом.

С этой позиции УЗИ является надежным высокоинформативным способом наблюдения за пациентками после консервативных и ультраконсервативных операций по поводу СПОЯ. Как показал наш многолетний опыт, одной из особенностей СПОЯ является то, что они легкодоступны ультразвуковой визуализации, также как и цистаденомы — доброкачественные серозные опухоли. Почему? Потому что в подавляющем большинстве случаев представлены кистозными или кистозно-солидными образованиями с пристеночными сосочковыми структурами и имеют достаточно четкую границу с неизменной тканью яичника, что, вероятно, обусловлено отсутствием стромальной инвазии. Другая особенность состоит в следующем: несмотря на то что вероятность развития рецидива после органосохраняющих операций у этих пациенток достаточно высока (по нашим данным, 31,4%), сроки возникновения рецидива в оперированном или контралатеральном яичнике достигают порой нескольких лет. За это время женщина имеет возможность реализовать свою репродуктивную функцию. К сожалению, не удалось выявить четких ультразвуковых критериев, позволяющих дифференцировать доброкачественную серозную опухоль, ПОЯ и low-grade серозную карциному. Тем не менее крайне важен тот факт, что проведение активного ультразвукового мониторинга состояния яичников у оперированных женщин позволяет своевременно выявить новую опухоль, поскольку в макроскопически неизменном яичнике скрытые (микроскопические) очаги болезни обнаруживаются крайне редко, а, наоборот, в преимущественном большинстве визуализируются кистозные образования с характерными пристеночными структурами.

Выводы

Таким образом, ультразвуковой метод имеет ведущее значение для своевременного выявления СПОЯ и ее рецидива, что крайне необходимо для определения возможности проведения ультраорганосохраняющей операции или выбора более агрессивной хирургии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2018 (Т. 8). С. 171–177. [Davydova I.Yu., Karseladze A.I., Kuznetsov V.V. et al. Practical guideline for the treatment of ovarian borderline tumors. Malignant tumors: Practical guideline by RUSSCO № 3s2, 2018 (Vol. 8). Pp. 171–177. (In Russ.)].
2. Давыдова И.Ю., Ашрафян Л.А., Жордания К.И. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2019 (Т. 9). С. 192–202. [Davydova I.Yu., Ashrafyan L.A., Zhordania K.I. et al. Practical guideline for the treatment of ovarian borderline tumors. Malignant tumors: Practical guideline by RUSSCO № 3s2, 2019 (Vol. 9). Pp. 192–202. (In Russ.)].
3. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мешчерякова Л.А. Серозные пограничные опухоли яичников: современная классификация и биология. Российский онкологический журнал 2016;21(5):228–32. [Davydova I.Yu., Kuznetsov V.V., Karseladze A.I., Meshcheryakova L.A. Ovarian serous borderline tumors: current classification and biology. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology 2016;21(5):228–32. (In Russ.)].
4. Давыдова И.Ю. Серозные пограничные опухоли яичников: клинико-морфологические особенности, лечение, прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. 43 с. [Davydova I.Yu. Ovarian serous borderline tumors: clinical and morphological characteristics, treatment, and prognosis. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2018. 43 p. (In Russ.)].
5. Зубарев А.В., Гаждонова В.Е., Хохлова Е.А. и др. Эластография – новый метод поиска рака различных локализаций. Радиология и практика 2008;(6):6–18. [Zubarev A.V., Gazhonova V.E., Khokhlova E.A. et al. Elastography: a new method for detecting cancer of various locations. Radiologiya i praktika = Radiology and Practice 2008;6:618. (In Russ.)].
6. Давыдов А.И., Дубровская К.С. IOTA “simple rules” и энергетический доплер: предикторы ранней диагностики рака яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2017;16(1):33–7. [Davydov A.I., Dubrovskaya K.S. IOTA “simple rules” and power Doppler: predictors for early ovarian cancer diagnosis. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics, and Perinatology 2017;16(1):33–7. (In Russ.)].
7. Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии 2009;10:865–8. [Gasparov A.S., Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Dubinskaya E.D. Oncological aspects of cystic ovarian formations. Aktualnye voprosy akusherstva i ginekologii = Current Problems in Obstetrics and Gynecology 2009;10:865–8. (In Russ.)].
8. Timmerman D., Van Calster B., Testa A.C. et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:226–34. DOI: 10.1002/uog.7636.
9. Timmerman D.V.L., Bourne T.H., Collins W.P. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:500–5. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
10. Timmerman D., Testa A.C., Bourne T. et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31(6):681–90. DOI: 10.1002/uog.5365.
11. Kempson R.L., Hendrickson M.R. Ovarian serous borderline tumors: the citadel defended. Hum Pathol 2000;31(5):525–6. DOI: 10.1053/hp.2000.8046.
12. McKenney J.K., Balzer B.L., Longacre T.A. Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. Am J Surg Pathol 2006;30(10):1209–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000213299.11649.f.a.

Вклад авторов

V.V. Kuznetsov: разработка дизайна исследования;
M.A. Chekalova, I.Yu. Davydova: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
M.A. Chekalova: написание текста рукописи;
E.Yu. Cherkasov, L.A. Meshcheryakova, A.I. Karseladze: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.N. Kuznetsov: developing the research design;
M.A. Chekalova, I.Yu. Davydova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.A. Chekalova: article writing;
E.Yu. Cherkasov, L.A. Meshcheryakova, A.I. Karseladze: reviewing of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 18.05.2020. **Принята к публикации:** 06.07.2020.

Article submitted: 18.05.2020. **Accepted for publication:** 06.07.2020.

Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы)

В.И. Новик

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

Контакты: Виктор Иванович Новик viknov@list.ru

В статье освещены дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки: использование жидкостной цитологии и автоматизированных скрининговых устройств, скрининг вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, организационные вопросы скрининга и подготовки кадров.

Ключевые слова: скрининг рака шейки матки, жидкостная цитология, автоматизированные системы скрининга, скрининг вируса папилломы человека высокого онкогенного риска

Для цитирования: Новик В.И. Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):63–71.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71



Controversial issues in cytological screening for cervical cancer (literature review)

V.I. Novik

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

This article discusses the controversial issues of cytological screening for cervical cancer, including the use of liquid-based cytology and automated screening systems, high-risk human papillomavirus testing, and organizational issues of screening and staff training.

Key words: cervical cancer screening, liquid-based cytology, automated screening systems, high-risk human papillomavirus testing

For citation: Novik V.I. Controversial issues in cytological screening for cervical cancer (literature review). Opuhohli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):63–71. (In Russ.).

Прошло уже 70 лет с начала осуществления программ цитологического скрининга рака шейки матки (РШМ). Работы румынского патолога Бабеса (A.A. Babes, 1927) и американского исследователя Папаниколау (G.N. Papanicolaou, 1928, 1940) показали, что цитологический метод исследования является очень чувствительным в диагностике предрака и начального преклинического РШМ. Предполагалось, что если с помощью этого простого и дешевого метода обследовать всех женщин (“screening” (англ.) – просеивать через сито), можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие у них инвазивных форм рака (вторичная профилактика рака). Первая программа цитологического скрининга РШМ была организована и начала осуществляться в канадской провинции Британская Колумбия с 1949 г. Затем программы цитологического

скрининга начали проводиться в других странах: в 50-х годах – в США, Китае; с начала 60-х годов – в СССР, Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, Англии; с начала 70-х годов – в Германии, Бразилии и других странах мира [1–3].

С самого начала программы цитологического скрининга планировались как социальные программы, финансируемые государством, конечной целью которых является снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения доли больных с его запущенными формами. Результаты проведения многих скрининговых программ оправдали эти ожидания. Так, в канадской провинции Британская Колумбия через 35 лет проведения цитологического скрининга отмечалось снижение заболеваемости РШМ и смертности от него на 80 и 75 % соответственно [4], в китайской

провинции Шанхай после 32 лет проведения цитологического скрининга заболеваемость РШМ снизилась на 98 % [5]. В СССР в результате проведения организованного и контролируемого скрининга в системе медицинских учреждений Октябрьской железной дороги за 20 лет (с 1965 по 1984 г.) заболеваемость инвазивным РШМ снизилась с 31,6 до 8,1 случая на 100 тыс. женщин (на 74,3 %), соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2:1 в 1964 г. до 1:4 в 1984 г. [6]. Однако при включении цитологического скрининга РШМ в национальные системы здравоохранения во многих случаях утрачивался элемент организации скрининга и контроля за его проведением, что являлось основной причиной снижения его эффективности. В СССР после создания централизованных цитологических лабораторий и включения цитологического скрининга в систему ежегодных профилактических осмотров населения (приказ Минздрава СССР № 1253 от 30.12.1976) была создана система выборочного, спорадического (опортунистического) скрининга, которая оказалась недостаточно эффективной. Такая же система скрининга сохраняется в России до сих пор.

При сравнении различных стратегий скрининга в разных странах мира эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) установили, что эффективность цитологического скрининга прямо пропорциональна широте охвата скринингом женского населения, тогда как периодичность проведения скрининга не имеет такого большого значения [7]. В странах, где проводится хорошо организованный контролируемый скрининг, доля охвата женского населения, подлежащего исследованию, достигает 75, 80 и даже 90 % и эффективность скрининга очень высока, тогда как при проведении неконтролируемого скрининга доля охвата женщин не превышает 30–35 %. При такой низкой частоте участия женщин в скрининге трудно рассчитывать, что он может оказать существенное влияние на снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ [3].

Другим фактором, снижающим эффективность цитологического скрининга, является недостаточная чувствительность цитологического исследования в некоторых лабораториях. По данным разных авторов, она составляет от 66 до 83 %. В большинстве случаев (70–90 %) причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования, в других случаях (10–30 %) – ошибочная интерпретация цитологических данных.

С начала 2000-х годов большое распространение во многих странах, в том числе в России, получил метод жидкостной цитологии (ЖЦ) при проведении скрининга РШМ. Наиболее известными и распространенными системами ЖЦ в настоящее время являются

ThinPrep™ (Hologic, США) и SurePath™ (BD and Company, Нидерланды, США). По данным ряда авторов, при использовании ЖЦ в 3–10 раз сокращается количество неинформативных мазков по сравнению с традиционным методом цитологического исследования (ТЦ) [8–12]. Это объясняют тем, что при ТЦ при нанесении мазка на предметное стекло только небольшая часть цитологического материала оказывается на стекле, остальной материал выбрасывается со шпателем или цитощеткой, тогда как при ЖЦ кончик цитощетки помещается в вialу с фиксирующей транспортной средой и весь материал доставляется в цитологическую лабораторию. Однако в конечном итоге для приготовления цитологического препарата используется лишь небольшая часть суспензии клеток, и после обработки клетки размещаются на площади стекла в виде круга диаметром 13–20 мм. Остальная часть суспензии клеток может храниться в течение 4 нед при комнатной температуре или 6 мес в холодильнике, и теоретически из нее можно приготовить еще до 15 препаратов, но в большинстве случаев такая возможность не реализуется, так как при скрининге более чем у 90 % женщин атипические клетки в мазках не обнаруживаются и такие вialы с остаточной суспензией подлежат утилизации. При микроскопическом исследовании часто оказывается, что в мазке, взятом традиционным методом, имеется больше групп и пластов атипических клеток, чем в препарате, приготовленном по методу ЖЦ, в котором из-за фиксации в жидкости клетки имеют меньшие размеры и часто располагаются на стекле в виде трехмерных структур. Такие препараты труднее оценивать.

В вышеприведенных сообщениях не указано, какие инструменты использовались для получения цитологического материала при сравнении ТЦ и ЖЦ. При использовании одинаковых инструментов различий в информативности полученных препаратов не отмечено [13]. Было показано, что наиболее информативный материал получают при отдельном сборе материала с экзо- и эндоцервикса с помощью шпателя и щетки Cyto-Brush с нанесением биологического материала на разные стекла (совпадение результатов цитологического метода с гистологическим составляет 96 %), менее информативный материал – с помощью щеток Cervex-Brush и Cervex-Brush Combi (совпадение результатов цитологического метода с гистологическим – 70 %) [13, 14]. Большое значение имеет уровень подготовки и навыков персонала, осуществляющего забор материала. Подбор инструментов для сбора образцов должен определяться типом зоны трансформации, размером наружного зева и анатомическими особенностями шейки матки.

Многие авторы не нашли существенных различий в чувствительности и специфичности метода ЖЦ и ТЦ [8, 11–13, 15–18]. Некоторые авторы отмечают, что ЖЦ

имеет большую чувствительность в выявлении поражений с низкой степенью атипии, но не поражений с высокой степенью атипии по сравнению с ТЦ и более низкое предсказательное значение в связи с увеличением доли случаев с неясной цитологической атипией (ASCUS) [19]. Отмечается также довольно высокая (32 %) частота ложноположительных цитологических заключений [20]. При переходе на ЖЦ необходима дополнительная подготовка цитологов [13].

Из вышесказанного видно, что ЖЦ не имеет существенных преимуществ перед ТЦ. К недостаткам ЖЦ следует отнести необходимость приобретения дорогостоящего громоздкого оборудования, увеличение стоимости расходных материалов, увеличение площади для хранения расходных материалов, виал с образцами и пробирок, необходимость их утилизации, увеличение времени подготовки препарата, более трудоемкий скрининг [9]. При сравнении расчетной стоимости проведения скрининга в Московской области с помощью ТЦ и ЖЦ (BD SurePath без BD FocalPoint) оказалось, что скрининг с использованием ЖЦ обойдется в 10 раз дороже, чем обычный традиционный скрининг. На практике при проведении в Московской области скрининга на базе ЖЦ за 2,5 года выделенных средств хватило для охвата лишь 3 % женщин, подлежащих скринингу [21]. Конечно, затраты на проведение ЖЦ можно было бы уменьшить при использовании других систем пробоподготовки или отечественных аналогов, однако в любом случае они будут в 2–3 раза больше, чем при ТЦ, о чем можно судить при сравнении тарифов на исследования, представляемых в платных лабораториях, таких как Helix и др. Поэтому метод ЖЦ не вписывается в требования, предъявляемые экспертами ВОЗ для проведения популяционного скрининга, согласно которым скрининговый метод должен быть простым, дешевым и массовым (охват целевой группы не менее 80–90 %), и не соответствует их представлениям о том, что стратегия цитологического скрининга должна основываться на наиболее рациональном размещении имеющихся всегда ограниченных ресурсов для достижения максимальной эффективности скрининга [6]. Без учета накопленного ВОЗ опыта, изложенного во многих методических рекомендациях, без радикальных мер, направленных на создание организованного, контролируемого скрининга с учетом всех ресурсов и экономических затрат, едва ли можно достичь приемлемых результатов в уменьшении заболеваемости и смертности от РШМ и поддержании этих показателей на низком уровне.

В такой большой стране, как Россия, организованный цитологический скрининг РШМ целесообразно создавать на отдельных территориях, в которых имеются канцер-регистры, с учетом эпидемиологической обстановки, местных этнических и финансовых

условий, а также сложившейся медицинской и лабораторной практики. Это относится также к способам окраски цитологических препаратов [22]. Исторически сложилось так, что при организации цитологических лабораторий и подготовке кадров в 60-х годах прошлого века в СССР, а затем в России основными красителями цитологических препаратов были гематоксилин и эозин и азур-эозиновые красители, тогда как в западных странах главным образом применялась окраска по Папаниколу. Все эти красители с успехом были использованы и при проведении цитологического скрининга РШМ, ни один из них не имеет существенных преимуществ. Для специалиста-цитолога наиболее приемлема та окраска, к которой он привык при выработке критериев дифференциальной цитологической диагностики. Поэтому странным является требование приказа Минздрава РФ № 124н от 13.03.2019 о запрете использования при цитологическом скрининге других способов окраски цитологических препаратов, кроме окраски по Папаниколу, тем более что эту окраску Папаниколу разработал специально для гормональной кольпоцитологии, которой занимался всю жизнь, а затем этот метод окрашивания был автоматически перенесен на другие разделы онкоцитологии, в том числе на скрининг РШМ (Пап-тест). При проведении цитологического скрининга окраска по Папаниколу не является оптимальной, так как степень атипии эпителиальных клеток определяется не по состоянию их цитоплазмы, а по увеличению размеров ядер и степени интенсивности их окрашивания. Поэтому более приемлемой, простой и экономичной является окраска препаратов гематоксилином и эозином (нет необходимости раскрашивать цитоплазму клеток в разные цвета). При окраске азур-эозиновыми красителями часто плотные пласты и комплексы эпителиальных атипических клеток закрашиваются очень интенсивно, без дифференциации ядра и цитоплазмы, что весьма затрудняет правильную оценку цитологических картин [22].

По рекомендациям ВОЗ (2010 г.) цитологическому скринингу подлежат женщины в возрасте 25–65 лет, при этом в возрасте 25–49 лет периодичность скрининга составляет 3 года, для женщин 50 лет и старше – 5 лет. Для женщин старше 65 лет скрининг не требуется, если результаты 2 предыдущих исследований были отрицательными [23]. На практике это означает, что ежегодному скринингу должны подвергаться женщины в возрасте 25, 28, 31, 34, 37, 41, 44, 47, 50, 55, 60, 65 лет, что обеспечивает автоматическое обновление контингента женщин, подлежащих исследованию, для достижения более полного охвата. При планировании организованного скрининга с учетом эпидемиологической обстановки и местных условий на данной территории возрастные границы и периодичность скрининга могут меняться в ту или другую сторону.

Если на данной территории отмечаются высокие показатели заболеваемости раком тела матки, цитологический скрининг РШМ можно было бы дополнить скринингом рака эндометрия у женщин 45 лет и старше с эндокринно-обменными нарушениями, относящихся к группам риска, проводя у них параллельно с взятием мазков из шейки матки и цервикального канала аспирацию материала из полости матки [24].

Низкая чувствительность цитологического исследования в диагностике предрака и РШМ послужила поводом для дополнения цитологического скрининга параллельным выявлением у обследуемых женщин вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска (ВР) в режиме котестирования или даже первичного скрининга ВПЧ-ВР с последующим цитологическим исследованием женщин с положительным тестом на ВПЧ-ВР. Такие экспериментальные исследования на протяжении нескольких лет проводились в некоторых странах параллельно с обычным популяционным цитологическим скринингом РШМ. При котестировании у обследуемых женщин берут мазки из шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования и одновременно забирают материал для исследования на ВПЧ-ВР. При использовании ЖЦ это удобно проводить из одной пробы. Для определения ВПЧ-ВР, в том числе ВПЧ 16-го и 18-го типов, используются многие методы, из которых наиболее распространенными и чувствительными считаются Digene Test (метод гибридного захвата НС-II) и ВПЧ-тест Cobas фирмы Roche. Женщины, у которых выявляются в мазках атипические клетки или имеется положительная проба на ВПЧ-ВР, отправляются на углубленное обследование (кольпоскопия, биопсия). При этом затраты на проведение такого двойного скрининга значительно увеличиваются. Более экономичным считается первичный скрининг ВПЧ-ВР с последующим цитологическим исследованием при положительной пробе на ВПЧ-ВР. Например, если ВПЧ-ВР выявляется у 30 % женщин, подлежащих скринингу, необходимость проведения цитологического исследования уменьшается в 3 раза. У женщин с отрицательным тестом на ВПЧ-ВР межскрининговый интервал может быть увеличен до 5 или даже, по данным некоторых авторов, до 8–10 лет. При этом, конечно, не исключается возможность заражения ВПЧ-ВР после получения отрицательного теста и развития злокачественного процесса в такой большой межскрининговый период.

Многочисленные исследования, проведенные в странах Европы и Северной Америки, показали, что первичный ВПЧ-скрининг имеет большую чувствительность в выявлении женщин с CIN2⁺ и CIN3⁺, но меньшую специфичность, особенно для женщин в возрасте до 35 лет, по сравнению с цитологическим скринингом [25–29]. Согласно обновленным между-

народным рекомендациям по скринингу РШМ эксперты US Preventive Services Task Force (USPSTF) рекомендуют начинать скрининг в возрасте 21 года с интервалом в 3 года до достижения 29 лет с помощью цитологического метода исследования, при этом они указывают, что нет клинически значимых различий между ЖЦ и ТЦ. У женщин в возрасте 30–65 лет рекомендуется проводить скрининг каждые 3 года при помощи цитологического исследования или каждые 5 лет с помощью определения ВПЧ генотипов высокого риска, или каждые 5 лет путем определения ВПЧ в комбинации с цитологическим обследованием [30]. По мнению экспертов USPSTF, первичный ВПЧ-ВР-скрининг, но не котестирование, позволяет выявить большее количество случаев CIN3⁺ по сравнению с цитологическим скринингом, однако обе эти ВПЧ-стратегии демонстрируют высокую частоту ложноположительных результатов и требуют проведения большего количества кольпоскопических исследований, чем цитология, что может привести к избыточному лечению пациенток, которое им не показано [31]. Многие вопросы могут быть решены лишь при проведении дальнейших исследований, в том числе проспективных [32, 33]. Возможно, те случаи CIN3⁺, которые были пропущены при цитологическом исследовании, но выявлены при углубленном обследовании женщин с положительной пробой на ВПЧ-ВР, могли бы быть обнаружены при последующих раундах цитологического скрининга все еще в стадии CIN3 или микроинвазивного рака. Это связано с биологическими особенностями развития РШМ. Так, по данным ВОЗ, продолжительность прогрессирования слабой и умеренной дисплазии (CIN1–2) до выраженной дисплазии и карциномы *in situ* (CIN3) составляет 3–8 лет, CIN3 до микроинвазивного рака – 10–15 лет, микроинвазивного рака до распространенного РШМ – еще 10–15 лет [34]. Поэтому судить об эффективности скрининга РШМ можно лишь через 20–25 лет, когда не будут выявляться инвазивные формы рака, развитие которых было остановлено на более ранних этапах малигнизации. В настоящее время организованный популяционный цитологический скрининг в большинстве стран мира остается основной базовой формой скрининга РШМ, доказавшей свою эффективность.

На этапе углубленного обследования выявленных при первичном скрининге пациенток с цитологической атипией в учреждениях, где планируется лечение больных, проводится повторное взятие материала из шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования, желательно с пересмотром препаратов, исследованных при первичном скрининге, с целью уточнения степени атипии клеток и установления цитологического диагноза. Больных с выраженной дисплазией (CIN3⁺) отправляют на кольпоскопию с последующим взятием материала

для гистологического исследования (прищельная биопсия, выскабливание цервикального канала, конизация и др.). Больных со слабой и умеренной дисплазией (CIN1–2), а также с атипией неясного значения (ASCUS) приглашают для повторного цитологического исследования через 6–12 мес. Применение консервативного лечения в этот период с использованием противовоспалительных, противовирусных, иммуностимулирующих препаратов может привести к полному регрессу цитологических проявлений дисплазии [35]. Возможно также применение менее агрессивных методов деструкции атипического эпителия, таких как лазерная деструкция «ацетобелых» пятен при кольпоскопии, криодеструкция и др.

Во многих исследованиях проводилась оценка использования как дополнительного метода иммуноцитохимического маркера p16^{INK4a}/Ki-67, который определяет дисрегуляцию клеточного цикла и наличие трансформирующей ВПЧ-инфекции, у пациенток с CIN1–2 и ASCUS с положительной пробой на ВПЧ-ВР [36–42]. Было показано, что этот маркер может быть использован для определения риска выявления или развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени и РШМ с большей чувствительностью и специфичностью, чем тестирование ВПЧ и цитология, хотя в некоторых случаях трудно оценивать результаты исследования [39]. Положительное двойное окрашивание цитоплазмы и ядер клеток в этом тесте выявляется с различной частотой по мере нарастания клеточной атипии: в 18,4 % случаев – при нормальной гистологии, в 54 % – при CIN1, в 81 % – при CIN2, в 93,3 % – при CIN3, в 71,4 % – при аденокарциноме, и в 95,2 % – при плоскоклеточном раке [40]. Положительный результат пробы на p16^{INK4a}/Ki-67 способствует значительному улучшению специфичности и прогнозирования развития CIN2⁺ у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени злокачественности (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), однако объективное индивидуальное прогнозирование такого течения заболевания невозможно на основании только одной этой пробы [42]. Остается неясным, свидетельствует ли положительная проба на p16^{INK4a}/Ki-67 о том, что запущенный процесс злокачественной трансформации клеток является необратимым, или возможна регрессия после проведенного терапевтического лечения.

Следует отметить, что первичный скрининг ВПЧ-ВР имеет лишь косвенное отношение к скринингу РШМ, так как хотя ВПЧ-ВР и является этиологическим фактором, но далеко не всегда приводит к развитию РШМ. Так, распространенность ВПЧ в женской популяции составляет до 70–80 %, тогда как выявляемость выраженной дисплазии и РШМ – всего 0,2–5,0 %. Цитологический скрининг имеет другое качественное

содержание, так как непосредственно способствует выявлению различных стадий предопухолевых процессов и РШМ. На этапе углубленного обследования выявленных больных цитологическое исследование может существенно дополнить результаты гистологического исследования биопсийного и операционного материала при диагностике различных стадий дисплазии. Как цитологический, так и гистологический материал может оказаться неинформативным, и не всегда цитологический диагноз CIN3, не подтвержденный при гистологическом исследовании, является гипердиагностикой. На нашем материале при проведении денситоморфометрических исследований было показано, что в 56 (12 %) наблюдениях из 468 неподтверждение цитологического диагноза карциномы *in situ* шейки матки при гистологическом исследовании было связано не с ложноположительными цитологическими заключениями, а с установлением гистологического диагноза по неинформативному материалу [3, 43]. Разработанная нами упрощенная методика денситоморфометрии при использовании цитологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином вместо переокрашивания их по Фельгену для определения плоидности ДНК, и компьютерной программы «ВидеоТест Морфология 5.2» («АргусСофт», Россия) позволила уточнить наиболее информативные критерии для дифференциальной цитологической диагностики CIN1–2 от CIN3 [44, 45]. Эта методика может быть полезной в сложных случаях проведения дифференциальной цитологической диагностики и при расхождении данных цитологического и гистологического исследований.

Вскоре после организации и начала проведения цитологического скрининга выяснилось, что визуальный отбор цитологических препаратов на нормальные и патологические является ответственной, утомительной процедурой, требующей специальной подготовки персонала, и хорошо было бы заменить его на автоматизированный скрининг с помощью каких-нибудь сканирующих устройств, проводящих анализ микроизображений, с целью снижения стоимости исследования и повышения его качества. Шестидесятилетняя история попыток решить эту задачу хорошо описана в некоторых публикациях [46, 47]. Автоматизированные системы для скрининга РШМ развивались по мере совершенствования компьютерной техники.

Первая коммерчески доступная автоматизированная скрининговая система PAPNET появилась в 1992 г. Она была разработана для исследования традиционных мазков после просмотра их цитотехниками с целью контроля качества, но также и для первичного скрининга, и основывалась на комбинации традиционной алгоритмической обработки морфометрических данных и новой технологии нейронных сетей. Это самообучающееся устройство работало совместно с цитотехником; после

автоматического анализа препарата, в котором выявлена клеточная атипия, цитотехнолог мог просмотреть на экране монитора и оценить 128 полей зрения с наиболее атипичными клетками. Высокая стоимость устройства ограничила его применение.

Следующая генерация автоматических скрининговых устройств имела преимущество более дешевой и совершенной компьютерной технологии для создания продуктов, которые вытеснили PAPNET с рынка и продолжают доминировать на нем до сих пор. Устройство ThinPrep Imaging System (Imager) фирмы Hologic появилось на рынке в 2004 г. Оно основано на использовании ЖЦ для приготовления и анализа цитологических мазков. Imager использует соответствующий алгоритм для анализа отдельных клеток и клеточных групп при измерении морфометрических и денситометрических параметров цитоплазмы и ядер клеток. После сканирования всего препарата идентифицируются 22 поля зрения, содержащие наиболее атипичные клетки, которые цитотехнолог может посмотреть с помощью роботизированного микроскопа. Если клетки расценены как нормальные, дальнейший просмотр прекращается. При выявлении атипичных клеток хотя бы в 1 поле зрения цитотехнолог пересматривает весь препарат. Использование этого полностью автоматизированного устройства способствовало повышению производительности и чувствительности скрининга.

Параллельно этой системе фирма Becton and Dickinson разработала свою оригинальную систему ЖЦ SurePath с автоматическим модулем FocalPoint GS Imaging System, которая была одобрена FDA США для применения в 2001 г. Подобно Imager, FocalPoint после сканирования цитологических препаратов представляет для просмотра цитотехнологу 10 полей зрения с атипичными клетками и 1 поле зрения с железистыми клетками для контроля того, что мазок был взят из зоны трансформации. Также весь мазок ранжируется в терминах риска степени атипии.

Сравнительные исследования этих 2 систем автоматизированного скрининга и обычного скрининга, проведенные в Англии [48], Австралии [49] и Шотландии [50], показали, что автоматизированный скрининг дает выигрыш в увеличении производительности исследования, но не в увеличении его чувствительности.

Более совершенную систему ЖЦ (BestPrep) и автоматизированную интерактивную систему анализа изображений цифровых слайдов (BestCyte Cell Sorter) как устройства для первичного скрининга предложила фирма CellSolutions LLC (США) [51]. В новой системе, в отличие от предыдущих, сканер создает цифровое изображение всего слайда и для визуального просмотра доступны не отдельные поля зрения, а галереи изображений как отдельно расположенных атипичных клеток, так и их групп.

Недавно появилось сообщение о разработке новой автоматизированной системы для цервикального цитологического скрининга CytoProcessor™ (Datexim, Франция), первой из новой генерации автоматических скрининговых систем, которая увеличивает чувствительность и имеет преимущество использования технологии виртуального слайда для упрощения рабочих процессов и сокращения времени обработки препарата [52, 53]. Для идентификации атипичных клеток среди десятков тысяч клеток в цитологическом препарате применяют технологию искусственного интеллекта. При сравнении этой системы с Imager установлено значительное увеличение диагностической чувствительности без изменения специфичности. При использовании CytoProcessor™ отмечено в 2,6 раза меньше ложноотрицательных ответов (1,5 % против 4 %) и в 1,5 раза меньшее время исследования 1 препарата. Могут быть исследованы препараты, приготовленные с помощью различных систем ЖЦ, а применение технологии цифровых виртуальных препаратов позволяет использовать CytoProcessor™ для удаленной диагностики. В России в настоящее время проходит апробация подобных систем с использованием цифровых виртуальных препаратов и искусственного интеллекта: Vision West Medica (совместно с Австрией) и «Мекос Ц2/Ц3».

Из представленных данных видно, что, несмотря на постоянное совершенствование автоматизированных скрининговых систем, в настоящее время нет таких устройств, которые могли бы заменить цитологов, принимающих участие в скрининге предрака и РШМ, хотя стремительное развитие компьютерных технологий и роботизации позволяет надеяться, что когда-нибудь появится недорогой робот «Цитотехник», которому можно будет доверять.

Попытка улучшить результаты цитологического скрининга путем применения ЖЦ и автоматизированных систем анализа изображений приводит к значительному удорожанию скрининга и ограничивает возможности максимального охвата скринингом женского населения. Использование вместе с обычным цитологическим скринингом или вместо него скрининга ВПЧ-ВП также значительно удорожает скрининг, в том числе за счет увеличения числа кольпоскопий и биопсий. С другой стороны, развитие государственных программ вакцинации против ВПЧ-ВП в рамках первичной профилактики РШМ является весьма перспективным и многообещающим направлением в борьбе против РШМ [54, 55]. Можно предполагать, что если такая программа получит большое распространение и будет успешной, то через 20 лет заболеваемость РШМ может снизиться до такого низкого уровня, что проведение цитологического скрининга РШМ может ограничиться лишь когортой женщин, которые не были вакцинированы против ВПЧ-ВП в подростковом или молодом возрасте.

Для повышения эффективности цитологического скрининга РШМ, помимо решения организационных проблем, обозначенных выше, необходимо обеспечить управляемость цитологическим скринингом с ведением компьютерного учета контингента женщин, подлежащих скринингу и прошедших его, мониторинг охвата скринингом женщин, прослеживание выявленных больных, взаимосвязь всех звеньев скрининга: гинекологов, цитологов, патогистологов и пр. Для этого необходимо включить в состав канцер-регистров подготовленных специалистов, способных проводить такую работу.

Для получения информативных мазков гинекологической службе необходимо просто соблюдать известные правила получения материала для цитологического исследования: брать мазки у женщин без всякой предварительной подготовки до проведения других манипуляций, не брать мазки во время месячных, не использовать лубриканты и т. д. Необходимо приобрести и использовать соответствующие инструменты и обеспечить обучение молодых специалистов.

Подготовка врачей-цитологов, принимающих участие в цитологическом скрининге, заслуживает особого внимания. Несмотря на то, что цитологический скрининг в нашей стране проводится с 70-х годов прошлого века после создания централизованных цитологических лабораторий, специальность «клиническая цитология», или «онкоцитология», до сих пор не получила официального признания. Цитологическим скринингом занимаются врачи клинической лабораторной диагностики, при первичной подготовке которых раздел цитологии занимает лишь небольшую часть программы обучения. Выделение клинической цитологии в отдельную специальность позволило бы значительно улучшить подготовку специалистов-цитологов с обеспечением достаточного времени для такой подготовки и включением в нее разделов по онкологии и патогистологии. Требуется также решения вопроса о соответствующей подготовке среднего медицинского персонала: цитотехнологов и цитотехников. В настоящее время это единственно возможный путь для существенного увеличения эффективности цитологического скрининга РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Новик В.И. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор). Вопросы онкологии 1990;36(12):1411–8. [Novik V.I. Cytological screening for pre-cancer and cancer (review). *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 1990;36(12):1411–8. (In Russ.)].
- Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. Практическая онкология 2010;11(2):66–73. [Novik V.I. Cervical cancer screening. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(2):66–73. (In Russ.)].
- Новик В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. СПб.: ООО ИПП «Ладога», 2012. 128 с. [Novik V.I. Screening for and differential cytomorphological diagnosis of cervical cancer. Saint Petersburg: Ladoga, 2012. 128 p. (In Russ.)].
- Anderson G.H., Benedet J.N., Le Riche J.C. et al. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: a review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985–1988. *Obstet Gyn* 1992;80(1):1–4.
- Dawang Y., Jufang Y., Shoufu X., Yixian L. Mass cytologic screening for cervical carcinoma in China: F report of 7735057 reported cases. *Acta Cytol* 1985;29:341–4.
- Миллер А.Б. Программы скрининга на рак шейки матки: организационные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1994. 66 с. [Miller A.B. Cervical cancer screening programs: organizational recommendations. Geneva: World Health Organization, 1994. 66 p. (In Russ.)].
- Деражне А.Б., Иока Н.М., Нисенбаум Г.Э., Фридман П.Ш. Двадцатилетний опыт профилактики рака шейки матки среди женщин, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Октябрьской железной дороги. Всесоюзный симпозиум «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризации женского населения». Л., 1985. С. 84, 85. [Derazhne A.B., Ioka N.M., Nisenbaum G.E., Fridman P.Sh. Twenty-year experience in preventing cervical cancer in medical institutions of the Oktyabrskaya railway. Soviet Symposium “Early diagnosis and treatment of precancerous and neoplastic diseases of the cervix and preventive medical examinations of women”. Leningrad, 1985. Pp. 84, 85. (In Russ.)].
- Sykes P.H., Harker D.Y., Miller A. et al. A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. *VJOG* 2008;115(11):1375–81.
- Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. Пер. с англ. под ред. Н.И. Кондрикова. М.: Практическая медицина, 2009. 254 с. [Titmuss E., Adams C. Cervical cytology. Transl. from Eng. by N.I. Kondrikov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. 254 p. (In Russ.)].
- Минкина Г.Н. Цервикальный скрининг: меняем идеологию. Комбинированное тестирование в алгоритме цервикального скрининга. *Status praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак* 2013;4(15):55–9. [Minkina G.N. Cervical screening: changing the ideology. Combined testing in the cervical screening algorithm. *Status praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodniy brak = Status praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertility* 2013;4(15):55–9. (In Russ.)].
- Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology* 2013;4:254–63. DOI: 10.1111/cyt.12037.
- Савостикова М.В., Короленкова Л.И., Федосеева Е.С., Пименова В.В. Опыт применения жидкостной технологии BD SurePath™ для ранней диагностики и скрининга предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки в Ростовской области. *Онкогинекология* 2018;4(4):50–60. [Savostikova M.V., Korolenkova L.I., Fedoseeva E.S., Pimenova V.V. Experience in using BD SurePath™ liquid-based technology for early diagnosis of and screening for precancerous and neoplastic cervical pathology in Rostov region. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2018;4(4):50–60. (In Russ.)].
- Волченко Н.Н., Сушинская Т.В., Борисова О.В. и др. Сравнительный анализ традиционной и жидкостной цитологии мазков из шейки матки. Исследования и практика в медицине

- 2019;6(1):83–90. [Volchenko N.N., Sushinskaya T.V., Borisova O.V. et al. Comparative analysis of traditional and liquid-based cytology of cervical smears. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal* 2019;6(1):83–90. (In Russ.)].
14. Сушинская Т.В., Волченко Н.Н., Мельникова В.Ю., Тугулукова А.А. Эффективность цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки в зависимости от способа взятия материала. *Онкогинекология* 2017;3(23):51–9. [Sushinskaya T.V., Volchenko N.N., Melnikova V.Yu., Tugulokova A.A. Effectiveness of cytological diagnostics of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer depending on the method of specimen collection. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2017;3(23):51–9. (In Russ.)].
 15. Davey T., Darratt F., Irvig L. et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications and accuracy of liquid-based versus conventional cancer cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367:122–32.
 16. Arbyn M., Bergeron Ch., Klinkhamer P. et al. Liquid compared with conventional cervical cytology. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167–77.
 17. Kituncharoen S., Tantbrirojn P., Niruthisard S. Comparison of unsatisfactory rates and detecton of abnormal cervical cytology between conventonal Papanicolaou smear and liquid-based cytology (Sure Path®). *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(18):8491–4. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.18.8491.
 18. Новик В.И., Владимиров А.В., Нefeldова А.В., Красильникова Л.А. Сравнение результатов традиционной и жидкостной цитологии при проведении скрининга рака шейки матки. Тезисы 4-го Международного онкологического форума «Белые ночи 2018», 2018 г. С. 58. [Novik V.I., Vladimirova A.V., Nefedova A.V., Krasilnikova L.A. Comparing the results of traditional and liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Proceedings of the 4th International Cancer Forum "White nights 2018"*, 2018. P. 58. (In Russ.)].
 19. Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. et al. Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomized controlled trial. *BMJ*;2007:1–7.
 20. Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А. Реализация первичной и вторичной профилактики цервикального рака в областном центре патологии шейки матки. *Современные проблемы науки и образования* 2019;(4):42. [Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A. Implementation of measures for primary and secondary prevention of cervical cancer in a Regional Center for Cervical Pathology. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Current Problems of Science and Education* 2019;(4):42. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.29076.
 21. Безруков А.В., Мишукова А.А. К вопросу об организации цитологического скрининга на рак шейки матки (на примере Московской области). М., 2017. 24 с. [Bezrukov A.V., Mishukova A.A. Organization of cytological screening for cervical cancer (on the example of Moscow region). Moscow, 2017. 24 p. (In Russ.)].
 22. Новик В.И. О методах окраски цитологических препаратов. *Новости клинической цитологии России* 2017;21(1–2):9–10. [Novik V.I. About staining methods for cytological smears. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii = News of Clinical Cytology in Russia* 2017;21(1–2):9–10. (In Russ.)].
 23. Комплексная борьба с раком шейки матки. Краткое практическое руководство. Всемирная организация здравоохранения, 2010. 278 с. [Comprehensive cervical cancer control. Brief practical guideline. World Health Organisation, 2010. 278 p. (In Russ.)].
 24. Новик В.И. Цитоморфологическая диагностика новообразований тела матки. СПб.: ООО ИПП «Ладога», 2014. 110 с. [Novik V.I. Cytomorphological diagnostics of uterine tumors. Saint Petersburg: Ladoga, 2014. 110 p. (In Russ.)].
 25. Cuzick J., Clavel C., Petry K.U. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095–101.
 26. Agorastos T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T. et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One* 2015;10(3):e0119755. DOI: 10.1371/journal.pone.0119755.
 27. Anttila A., Kotaniemi-Talonen L., Leinonen M., Hakama M. et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma *in situ* in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804.
 28. Veijalainen O., Kares S., Kujala P. et al. Human papillomavirus test with cytology triage in organized screening for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1220–7.
 29. Hashiguchi M., Nakao Y., Honda A. et al. What has changed since the introduction of human papillomavirus testing with the cytology-based cervical cancer screening system in Japan? A social experiment. *Acta Cytologica* 2019;63:385–90. DOI: 10.1159/000500190.
 30. Screening for Cervical Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;320(7):674–86. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.
 31. Melnikow J., Henderson J.T., Burda B.U. et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320(7):687–705. DOI: 10.1001/jama.2018.10400.
 32. Ogilvie G.S., van Niekerk D., Krajden M. et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(1):43–52. DOI: 10.1001/jama.2018.7464.
 33. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Dat System Rev* 2017;8:CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
 34. Cytologic screening in control of cervical cancer. Technical guidelines. Geneva: WHO, 1988. P. 52.
 35. Бахидзе Е.В., Архангельская П.А., Берлев М.В. Диагностика и лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий. В кн.: *Рак шейки матки. Под ред. И.В., Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эхо-вектор, 2018. С. 104–139.* [Bakhidze E.V., Arkhangel'skaya P.A., Berlev I.V. Diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia. In: *Cervical cancer*. Ed. by I.V. Berlev, A.F. Uрманcheeva. Saint Petersburg: Ekho-vektor, 2018. Pp. 104–139. (In Russ.)].
 36. Solares C., Velasco J., Alvares-Ruiz E. et al. Expression of p16/Ki-67 in ASC-US/LSIL or normal cytology with presence of oncogenic HPV DNA. *Anticancer Res* 2015;35:6291–6.
 37. Cheng-Chieh Ch., Lee-Wen H., Chyi-Huey B., Chin-Cheng L. Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Ann Saudi Med* 2016;36(4):245–51. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.245.
 38. Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M. et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS Study results. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2015;123:373–81.
 39. Li Y., Lingyan F., Xubin L. et al. Review. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *Cancer* 2019;10(12):2654–60. DOI: 10.7150/jca.32743.
 40. Lu-Lu Y., Wen Ch., Xiao-Qin L. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical preancer and

- cancers: a multicenter study in China. *Oncotarget* 2016;7(16):21181–9.
41. White C., Bakhiet S., Bates M., Keegan H. et al. Triage of LSIL/ASC-US with p16/Ki-67 dual staining and human papillomavirus testing: a 2-year prospective study. *Cytopathology* 2016;27:269–76. DOI: 10.1111/cyt.12317.
 42. Ziemke P., Marquardt K., Griesserc H. Predictive value of the combined p16INK4a and Ki-67 immunocytochemistry in low-grade squamous intraepithelial lesions. *Acta Cytologica* 2014;58:489–94. DOI: 10.1159/000367838.
 43. Новик В.И. Верификация цитологического диагноза карциномы *in situ* шейки матки при расхождении его с гистологическими данными. *Вопросы онкологии* 2012;58(2):227–32. [Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical carcinoma *in situ* in patients with discrepant results of cytology and histology. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2012;58(2):227–32. (In Russ.)].
 44. Новик В.И. Уточняющая цитологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием анализа микроизображений. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(3):24–30. [Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using analysis of microimages. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2019;15(3):24–30. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-2019-15-3-24-31.
 45. Новик В.И. Использование анализа микроизображений как метода уточняющей цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. *Новости клинической цитологии* 2019;23(2):12–6. [Novik V.I. Analysis of microimages as a method of verifying cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Novosti klinicheskoy tsitologii = News of Clinical Cytology* 2019;23(2):12–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10202.
 46. Bengtsson E., Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med* 2014;2014:842037. DOI: 10.1155/2014/842037.
 47. Thrall M.J. Automated screening of Papanicolaou tests: A review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2018;47:1–8. DOI: 10.1002/dc.23931.
 48. Kitchener H.C., Blanks R., Dunn G. et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:56–64.
 49. Roberts J.M., Thurloe J.K., Bowditch R.C. et al. A three-armed trial of the ThinPrep Imaging System. *Diagn Cytopathol* 2007;35:96–102.
 50. Palmer T.J., Nicoll S.M., McKean M.E. et al. Prospective parallel randomized trial of the MultiCyte ThinPrep® imaging system: the Scottish experience. *Cytopathology* 2013;24:235–45.
 51. Delga A., Goffin F., Kridelka F. et al. Evaluation of Cell Solutions BestPrep® automated thin-layer liquid based cytology Papanicolaou slide preparation and BestCyte® cell sorter imaging system. *Acta Cytol* 2014;58:469–77. DOI: 10.1159/000367837.
 52. Crowell E.F., Bazin C., Saunier F. et al. CytoProcessor™: A new cervical cancer screening system for remote diagnosis. *Acta Cytologica* 2019;63(3):215–23. DOI: 10.1159/000497111.
 53. Crowell E.F., Bazin C., Thurotte V. et al. Adaptation of CytoProcessor for cervical cancer screening of challenging slides. *Diagnostic Cytopathology* 2019;47:890–7. DOI: 10.1002/dc.24213.
 54. Farnsworth A. Screening for the prevention of cervical cancer in the era of human papillomavirus vaccination: an Australian perspective. *Acta Cytologica* 2011;55:307–12. DOI: 10.1159/000326956.
 55. Patel C., Brotherton J., Pillsbury A. et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill* 2018;23(41):1700737. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.

ORCID автора / ORCID of author

В.И. Новик / V.I. Novik: <https://orcid.org/0000-0001-5537-3670>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Иммунотерапия у больных раком шейки матки

А.Г. Кедрова

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

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Иммунотерапия — терапия ингибиторами иммунных контрольных точек — показала хорошие результаты при лечении как солидных опухолей, так и гематологических злокачественных новообразований. Пациенты с ранее неизлечимыми заболеваниями получили длительные стабилизации заболевания и высокую частоту клинических ремиссий. В этом обзоре основное внимание уделяется клиническим преимуществам, наблюдаемым на сегодняшний день, и токсичности при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении больных раком шейки матки, способам улучшения прогнозирования и показаниям к иммунотерапии. Выбор биомаркеров для использования в прогнозировании ответа на иммунотерапию открывает новые возможности для точного отбора больных. Обзор методов иммунотерапии поможет клиницисту лучше ориентироваться в показаниях для сравнительно нового метода лечения, приведшего к революционным изменениям в стандартах лечения. Сегодня существует множество форм иммунотерапии, включая применение онколитических вирусов, лечение T-клетками химерного антигенного рецептора (CAR), использование противораковых вакцин и адаптивную терапию T-клетками, в частности, ингибиторами иммунных контрольных точек, I поколение которых включает моноклональные антитела, направленные против PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб), против PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) и против белка CTLA-4 (ипилимумаб).

Ключевые слова: иммунотерапия, рак шейки матки, ингибиторы иммунных контрольных точек, пембролизумаб

Для цитирования: Кедрова А.Г. Иммунотерапия у больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):72–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-72-77



Immunotherapy in patients with cervical cancer

A.G. Kedrova

Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia

Immunotherapy, also known as therapy with immune checkpoint inhibitors, has shown good results in the treatment of both solid tumors and hematological malignancies. Patients with diseases that were considered incurable earlier now have an opportunity for long-term disease stabilization and high frequency of clinical remissions. This review focuses on clinical benefits and toxicity profiles of immune checkpoint inhibitors used for cervical cancer, as well as on the ways to improve prognosis and indications for immunotherapy. Correct choice of biomarkers for predicting the response to immunotherapy will ensure more precise selection of patients. This review of immunotherapy methods aims to help clinicians with the indications for this relatively new treatment which has revolutionized treatment standards. Immunotherapy has many forms, including oncolytic virus therapy, chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR), cancer vaccines, and adoptive T-cell therapy, in particular, immune checkpoint inhibitors, first generation of which includes monoclonal antibodies against PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, and cemiplimab), against PD-L1 (atezolizumab, avelumab, and durvalumab), and against CTLA-4 protein (ipilimumab).

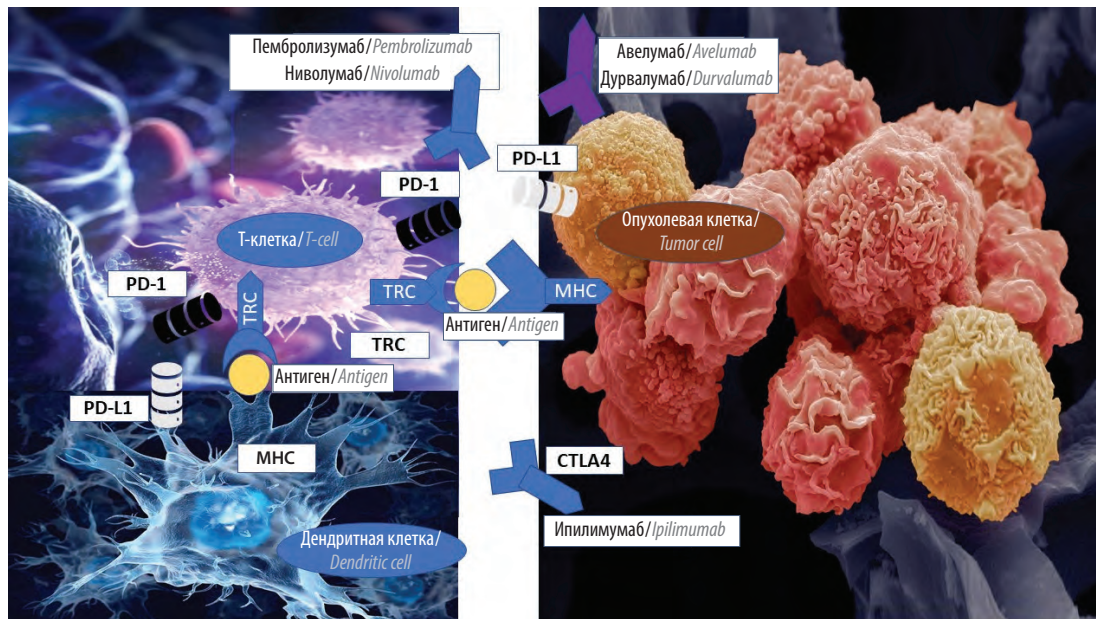
Key words: immunotherapy, cervical cancer, immune checkpoint inhibitors, pembrolizumab

For citation: Kedrova A.G. Immunotherapy in patients with cervical cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):72–77. (In Russ.).

Введение

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) привлекли значительное внимание благодаря впечатляющим результатам лечения широкого спектра типов опухолей, в том числе тех, которые когда-то считались трудными для лечения, включая

немелкоклеточный рак легкого и метастатическую меланому. Высокий клинический ответ и длительная выживаемость способствуют изменению парадигмы вариантов лечения. Кроме того, ИИКТ относительно хорошо переносятся, особенно по сравнению с цитотоксической химиотерапией [1].



Моноклональные антитела к коингибирующим иммунным контрольным точкам, усиливающие противоопухолевый иммунный ответ. Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с рецептором PD-1, блокируя его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, что освобождает заблокированный иммунный ответ. Пембролизумаб получил одобрение FDA в 2018 г. для лечения пациентов с рецидивами или метастатическим раком шейки матки, экспрессирующим PD-L1 при комбинированном показателе позитивности ≥ 1

Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds to the PD-1 receptor, blocking its interaction with PD-L1 and PD-L2, which releases the blocked immune response. Pembrolizumab received FDA approval in 2018 for the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer expressing PD-L1 at combined positive score ≥ 1

В этом обзоре будут обсуждаться текущие клинические данные, касающиеся ИИКТ в лечении рака шейки матки (РШМ), особенности токсичности, а также известные и потенциальные прогностические биомаркеры в назначении данной терапии.

Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении рака шейки матки

Выработанный эволюционно процесс отклонения опухолевых клеток от иммунного контроля путем исключения Т-клеток из своего микроокружения и включения других механизмов ухода от иммунного ответа может сегодня преодолеваться за счет лекарственной терапии.

Для подавления аутоиммунной активности на поверхности иммуноцитов присутствуют несколько видов молекул, связанных с различными контрольными точками, при этом для активации Т-клеточного иммунного ответа необходимо соблюдение тонкого баланса коингибирующих и костимулирующих молекул и их лигандов. Остановка взаимодействий между коингибирующими рецепторами, такими как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), белок запрограммированной смерти клеток 1 (PD-1) или ген-3-лимфоцитарный активатор (LAG-3), и их лигандами может существенно активировать иммунный ответ на опухолевые клетки (см. рисунок). Экспрессия же PD-L1 часто повышена в клетках плоскоклеточного рака.

Иммунотерапия для лечения РШМ представляет особый интерес, поскольку развитие почти всех форм РШМ требует интеграции и персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ). Наличие в опухоли вирусных онкопротеинов обеспечивает иммунологически чужеродные антигены для нацеливания иммунной системы, и фактически большинство инфекций, вызываемых ВПЧ, устраняются спонтанно из-за этого. Однако в результате взаимодействия опухоли с иммунной системой может преобладать иммунная толерантность, что приводит к развитию рака [2]. Современные знания о механизме ВПЧ-инфекции, вирусной репликации и экспрессии вирусных онкогенов и капсидных белков привели к разработке профилактической вакцины [3]. Однако предварительные исследования с использованием ИИКТ в монорежиме не были столь успешными, при этом проводимые исследования показывают, что экспрессия PD-L1 и PD-1 коррелирует с прогрессированием и метастазированием опухоли, а применение ИИКТ продемонстрировало скромные ответы (табл. 1) [4–8].

Несмотря на то, что общий клинический ответ на терапию пембролизумабом был меньше, чем предполагалось, с учетом ограниченных терапевтических возможностей для пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием, зафиксированные длительные ответы у тех, кто отвечал на пембролизумаб (медиана – 9 мес) с положительным рецептором PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined

Таблица 1. Монорежим иммунотерапии при раке шейки матки

Table 1. Mono-immunotherapy for cervical cancer

Автор/исследование Author/study	Модель пациента Patient model	Препарат Drug	Результат Outcome
Chung et al., 2018, KEYNOTE 158 [11]	PD-L1-рецидивная опухоль PD-L1 recurrent tumor	Пембролизумаб Pembrolizumab	ЧО 14,6 %, эффект сохраняется 11,7 мес PR 14.6 %; effect persists for 11.7 months
Frenel et al., 2017, KEYNOTE 028 [12]	PD-L1-рецидивная опухоль PD-L1 recurrent tumor	Пембролизумаб Pembrolizumab	ЧО 17 %, эффект сохраняется 6 мес PR 17 %; effect persists for 6 months
Lheureux et al., 2018 [13]	Рецидивная опухоль Recurrent tumor	Ипилимумаб Ipilimumab	ЧО 2,9 % PR 2.9 %
Hollebecque et al., 2017, CheckMate 358 [14]	Рецидивная опухоль Recurrent tumor	Ниволумаб Nivolumab	ЧО 5 % PR 5 %
Santin et al., 2018, NRG-GY002 [15]	Рецидивная опухоль Recurrent tumor	Ниволумаб Nivolumab	ЧО 4 % PR 4 %
GOG 3016, NCT03257267 [16]	Рецидивная опухоль Recurrent tumor	Цемиплимаб (связывание PD-1-лигандов) Cemiplimab (binding to PD-1 ligands)	Набор продолжается Recruitment is ongoing

Примечание. ЧО – частичный ответ.

Note. PR – partial response.

positive score, CPS) ≥ 1), позволили FDA США оценить данный выигрыш и рекомендовать препарат для этих больных в июне 2018 г. [9]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять сложность и широту иммунного ответа при РШМ [10]. В связи с этим изучается вопрос об адоптивной Т-клеточной терапии.

Комбинированная терапия – ИИКТ + химиотерапия или лучевая терапия – широко изучается в настоящий момент. В этих исследованиях разрабатывается возможность добавления ИИКТ к системной химиотерапии (паклитаксел/карбоплатин или цисплатин с бевацизумабом) при неоперабельном или рецидивирующем распространенном РШМ. Химиотерапия на основе препаратов платины может привести к гибели иммуногенных клеток, что уменьшит эффект, а комбинация с антиангиогенными препаратами может привести к гипоксии и также к подавлению иммунитета. Однако доклинически было показано, что комбинации антиангиогенных агентов с ИИКТ вызывают больше потенциальных противоопухолевых эффектов, чем предполагалось. Все текущие испытания комбинированной терапии РШМ касаются применения ингибиторов ангиогенеза или стандартной химиотерапии с ИИКТ или без них (табл. 2).

Токсичность при применении иммунотерапии

Профиль безопасности ИИКТ уникален для механизма действия и значительно отличается от такового при химиотерапии и таргетной терапии. Эти агенты работают, блокируя естественные тормозные пути

в иммунном ответе, позволяя иммунному ответу оставаться «включенным». Это нарушение регуляции иммунной системы может привести к неблагоприятным последствиям (токсичности), которые опосредуются иммунитетом, что дает специфические симптомы [19]. Точная патофизиология, лежащая в основе иммунных побочных реакций, неизвестна, но считается, что ИИКТ нарушают иммунологический гомеостаз [20]. При этом заслуживают внимания биологические отличия в применении CTLA-4 и PD-1, регулирующих активацию Т-клеток. CTLA-4 в первую очередь ослабляет раннюю (праймирующую) фазу активации Т-клеток в лимфоидной ткани, тогда как PD-1 преимущественно ослабляет активность Т-клеток в более поздней (эффекторной) фазе в периферической ткани [21]. В связи с этим имеются общие симптомы токсичности и индивидуальные отличия.

Ингибиторы CTLA-4 (ипилимумаб). Побочные эффекты обычно развиваются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала лечения. Наиболее частыми побочными эффектами ипилимумаба являются кожные аллергические реакции (зуд и сыпь), расстройства желудочно-кишечного тракта (колит и диарея), нарушения функции печени (аутоиммунный гепатит) и эндокринной системы (дисфункция щитовидной железы и гипопиза). Токсичность анти-CTLA-4 четко дозозависимая и по сравнению с токсичностью анти-PD-1/PD-L1 встречается чаще, выражена тяжелее и имеет тенденцию возникать раньше [22]. Несмотря на то, что ипилимумаб может применяться в качестве монотерапии, его

Таблица 2. Иммуноterapia в сочетании с химиотерапией при раке шейки матки
Table 2. Immunotherapy in combination with chemotherapy for cervical cancer

Исследование Study	Модель пациента Patient model	Препарат Drug	Результат Outcome
KEYNOTE 826, NCT03635567 [17]	Первая линия терапии First-line therapy	Химиотерапия + пембролизумаб* в сравнении с химиотерапией + пла- цебо Chemotherapy + pembrolizumab* vs. chemotherapy + placebo	В процессе набора данных, завершение в 2022 г. Data processing is ongoing; will be completed in 2022
BEATcc, NCT02921269	Рецидивы и метастазы рака шейки матки Recurrent and metastatic cervical cancer	Бевацизумаб + атезолизумаб Bevacizumab + atezolizumab	В процессе обработки данных Data processing is ongoing
FERMATA, NCT03912415 [18]	Первая линия терапии First-line therapy	Паклитаксел + цисплатин (или кар- боплатин) + бевацизумаб + BCD-100 (анти-PD-1) Paclitaxel + cisplatin (or carboplatin) + bevacizumab + BCD-100 (anti-PD-1)	В процессе набора данных Data collection is ongoing

* В 1-й день каждого 21-дневного цикла участники получают внутривенную инфузию пембролизумаба 200 мг + химиотерапию по выбору исследователя (паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² или карбоплатин AUC5 с бевацизумабом 15 мг/кг или без него). Все виды лечения назначаются до прогрессирования заболевания или токсичности, до 35 циклов (примерно до 2 лет).

* On day 1 of each 21-day cycle, participants receive an intravenous infusion of pembrolizumab 200 mg + investigator choice of chemotherapy (paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 50 mg/m² or carboplatin AUC5 with or without bevacizumab 15 mg/kg). All treatments are administered until disease progression or toxicity, for up to 35 cycles (up to approximately 2 years).

использование более эффективно в комбинациях, которые стали доступны. Комбинированная терапия анти-CTLA-4 и анти-PD-1 продемонстрировала наибольшую эффективность по сравнению с каждым отдельным препаратом, но обходится слишком дорого экономически. При этом увеличивается частота побочных эффектов, так, сочетание ингибиторов CTLA-4 с ингибиторами PD-1 или PD-L1 приводило к неблагоприятным событиям в 95 % наблюдений, а частота токсичности III или IV степени тяжести составляла 55 %.

Ингибиторы PD-1/PD-L1. Профиль безопасности блокады лиганда PD-1 аналогичен таковому при блокаде CTLA-4, но имеет менее серьезные побочные эффекты [18]. Одним из главных исключений является пневмонит. Лечение ингибиторами PD-1/PD-L1 связано с повышенным риском развития пневмонита, и когда ингибитор CTLA-4 комбинируется с ингибитором PD-1, риск увеличивается.

Большинство иммунных побочных реакций имеют легкую и среднюю степень тяжести и управляемы, если быть к ним готовыми. Поэтому всегда проводится предварительная оценка пациента, включающая определение функционального статуса, когнитивных возможностей, комплаентности, сопутствующих заболеваний, проведение скрининга на наличие аутоиммунных и инфекционных заболеваний, которые могут отрицательно повлиять на результаты лечения. Необходимо помнить, что спектр токсичности для ИИКТ может быть огромным, включая любую систему органов.

Чаще всего побочные эффекты затрагивают желудочно-кишечный тракт, эндокринные железы, кожу и печень. Реже могут быть поражены центральная нервная система, сердечно-сосудистая, легочная, костно-мышечная и гематологическая системы [23]. Меры предосторожности и тактика зависят от степени тяжести побочных эффектов, так, при легкой форме побочные эффекты управляются консервативно, без необходимости прерывания лечения. Например, умеренная сыпь может эффективно лечиться с помощью местного кортикостероида с низкой и средней активностью, а зуд – с помощью местных или пероральных антигистаминных препаратов. Стойкая легкая или умеренная (I–II степени) токсичность требует введения низких или умеренных доз пероральных кортикостероидов (0,5–1,0 мг/кг) и отсрочки введения препарата. Тяжелые или опасные для жизни побочные эффекты (III–IV степени) требуют немедленной госпитализации, в некоторых случаях – интенсивной терапии, и быстрого начала введения высоких доз (1–2 мг/кг) внутривенных кортикостероидов и прекращения лекарственной терапии ИИКТ. Эндокринные иммунологические побочные реакции, или эндокринопатии, представляют наибольшую клиническую проблему, поскольку их симптомы могут быть неочевидными. Гипофизит и дисфункция щитовидной железы – наиболее распространенные из эндокринопатий. Обучение пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, является основным компонентом медицинской помощи.

Прогноз иммунотерапии в большинстве случаев солидных опухолей — уровень ответа до 30 %, но при этом имеются пациенты, у которых наблюдается стойкая ремиссия заболевания и излечимость. Чтобы повысить эффективность препаратов, исследователи фокусируют внимание на выявлении прогностических биомаркеров, включая экспрессию PD-L1, мутационную нагрузку опухоли (MSI-H, dMMd) и подписи профиля экспрессии иммунного гена (GEP).

В настоящее время PD-L1⁺ является дополнительным маркером для применения пембролизумаба в качестве монотерапии. При рецидивах РШМ, в исследовании KEYNOTE 158 (NCT02628067), был получен ответ на лечение 16 % при CPS \geq 1 и 0 % при CPS <1. Необходимо отметить, что CPS \geq 1 встречался у 83 % пациентов [11]. У 7 (21 %) пациентов был достигнут полный ответ на лечение при CPS \geq 10. При других солидных опухолях определение PD-L1 в качестве прогностического биомаркера привело к ряду неоднозначных результатов. Не всегда отмечалась связь между экспрессией и онкологическим исходом. Существует много причин такого расхождения, включая использование различных анализов экспрессии, гетерогенность экспрессии PD-L1 в разных метастатических опухолях, нестандартность критериев, определяющих морфологическую вырезку, изменчивость типов клеток, по которым измеряется PD-L1. Например, исследования меланомы и почечно-клеточного рака показали, что измерение экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах было предиктором ответа на ИИКТ [24]. Изучение геномной нестабильности показало, что соматические мутации не обязательно приравниваются к образованию неоантигена, а только небольшая часть соматических мутаций приведет к транскрибированию пептидов, которые обрабатываются и представляются в молекулах основного комплекса гистосовместимости для распознавания Т-клетками. Гипотеза состоит в том, что чем больше мутаций в опухоли, тем выше вероятность появления нео-

антигенов, которые могут быть представлены на поверхности антигенпрезентирующих клеток, чтобы вызвать Т-клеточный ответ, поэтому высокая опухолевая мутационная нагрузка (tumour mutation burden, TMB) может влиять на вероятность генерации иммуногенных пептидов и приводить к лучшему ответу на ИИКТ. Несколько исследований показали, что экспрессия PD-L1 и TMB является независимым предиктором ответа. «Золотой стандарт» определения TMB — секвенирование целого экзона, которое позволяет удалить нормальные вариации зародышевой линии и оценивать соматические мутации по всему экзому. Однако этот метод не является широкодоступным, и в клинике используют коммерческие тесты секвенирования следующего поколения, которые оценивают только кодирующую область выбранных генов и используют базы данных для фильтрации нормальных вариаций зародышевой линии. Эти анализы могут варьировать, а валидация анализов для коммерческого использования является неудовлетворительной. Хотя анализы TMB еще не изучались проспективно при гинекологических раковых заболеваниях, оценка микросателлитной нестабильности (MSI-H) как компонента TMB была проанализирована и утверждена FDA США для применения пембролизумаба при любой солидной опухоли.

Заключение

Иммунотерапия открыла новую эру для лечения рака, которая, как мы надеемся, распространяется и на женщин с гинекологическим раком. Накопление опыта и расширение знаний о побочных эффектах этого класса препаратов могут иметь решающее значение для расширения показаний к лечению и увеличения частоты использования пембролизумаба в клинической практике. В настоящее время продолжаются многие исследования II и III фазы как при местно-распространенном, так и при метастатическом РШМ, имеющие целью оценить иммунотерапию как единый агент или в сочетании с химиотерапией и лучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roberts K., Culleton V., Lwin Z. et al. Immune checkpoint inhibitors: Navigating a new paradigm of treatment toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13:277–88. DOI: 10.1111/ajco.12698.
2. Einstein M.H., Schiller J.T., Viscidi R.P. et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009;9:347–56. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70108-2.
3. Arbyn M., Xu L., Simoons C. et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
4. Chung H.C., Schellens J.H.M., Delord J.-P. et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase 2 Keynote 158 study. *J Clin Oncol* 2018;36:5522.
5. Lheureux S., Butler M.O., Clarke B. et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4:e173776. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3776.
6. Hollebecque A., Meyer T., Moore K.N. et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in recurrent

- or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers. *J Clin Oncol* 2017;35:5504.
7. Santin A., Deng W., Frumovitz M.M. et al. A phase II evaluation of nivolumab, a fully human antibody against PD-1, in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:5536.
 8. Santin A., Deng W., Frumovitz M.M. et al. A phase II evaluation of nivolumab, a fully human antibody against PD-1, in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:5536.
 9. FDA label for Pembrolizumab. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s014bl.pdf.
 10. Stevanović S., Pasetto A., Helman S.R. et al. Landscape of immunogenic tumor antigens in successful immunotherapy of virally induced epithelial cancer. *Science* 2017;356:200–5. DOI: 10.1126/science.aak9510.
 11. Chung H.G., Ros W., Delord J.P. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Clin Oncol* 2019;37(17):1470–8. DOI: 10.1200/JCO.18.01265.
 12. Frenel J.S., du Rusquec P., de Calbiac O. et al. Clinical utility of pembrolizumab in the management of advanced solid tumors: An evidence-based review on the emerging new data. *Cancer Manag Res* 2019;11:4297–312. DOI: 10.2147/CMAR.S151023.
 13. Lheureux S., Butler M.O., Clarke B. et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4(7):e173776. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3776.
 14. Hollebecque A., Meyer T., Moore K. et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers. *Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):5504–14. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5504.
 15. Santin A., Deng W., Frumovitz M. et al. A phase II evaluation of nivolumab, a fully human antibody against PD-1, in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer. *Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):5536–40. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5536.
 16. Tewari K.S., Vergote I., Oaknin A. et al. GOG3016/ENGOT-cx9: An open-label multi-national, randomized, phase 3 trial of cemiplimab, an anti-PD-1, versus investigator's choice chemotherapy in 2 line recurrent or metastatic cervical cancer. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 9):ix79–86. DOI: 10.1093/annonc/mdy436.
 17. Shapira-Frommer R., Alexandre J., Monk B. et al. KEYNOTE-826: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):5536–40. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5536.
 18. Efficacy and safety of BCD-100 (anti-PD-1) in combination with platinum-based chemotherapy with and without bevacizumab as first-line treatment of subjects with advanced cervical cancer (FERMATA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03912415>.
 19. Rubin K.M., Kottschade L.A. Supportive care and management of treatment-related adverse effects from immune checkpoint inhibitors and targeted therapies in melanoma. *J Adv Pract Oncol* 2018;9:57–71.
 20. Huh W.K., Dizon D.S., Powell M.A. et al. ADXS11-001 immunotherapy in squamous or non-squamous persistent/recurrent metastatic cervical cancer. Results from stage I of the phase II GOG/ NRG0265 study. *J Clin Oncol* 2016;34:5516.
 21. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158–68.
 22. Kim H.D., Park S.H. Immunological and clinical implications of immune checkpoint blockade in human cancer. *Arch Pharm Res* 2019;42(7):567–81. DOI: 10.1007/s12272-019-01140-1.
 23. Guo C.S., Sandhu A. Managing toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Forum* 2018;42:64–91.
 24. Tang H., Liang Y., Anders R.A. et al. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest* 2018;128:580–8.

ORCID автора / ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 21.08.2020. Принята к публикации: 26.09.2020.

Article received: 21.08.2020. Accepted for publication: 26.09.2020.

П Р Е С С - Р Е Л И З

Одобрены два новых показания к применению пембролизумаба в России

Two new indications for pembrolizumab have been approved in Russia

Москва, 3 сентября 2020 г. Компания MSD сообщила, что Министерством здравоохранения Российской Федерации были внесены изменения в инструкцию по применению пембролизумаба – одобрены новые показания для терапии рака головы и шеи и рака эндометрия.

В 2018 г. во всем мире было зарегистрировано более 382 тыс. новых случаев заболевания и почти 90 тыс. смертей от рака тела матки (эти оценки включают как рак эндометрия, так и саркомы матки (F. Bray et al., 2018)). Как и для других злокачественных новообразований, в случае с опухолью эндометрия наибольшую проблему представляет лечение пациентов с распространенным опухолевым процессом, что связано с отсутствием эффективных терапевтических опций, особенно во 2-й и последующих линиях терапии.

Новое показание пембролизумаба для лечения больных раком эндометрия высоко востребовано и ожидается специалистами. **Елена Александровна Ульрих, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»,** так прокомментировала эту новость:

«Рак эндометрия лидирует в структуре онкогинекологической заболеваемости в России, так, в 2019 г. зарегистрировано более 26 тыс. новых случаев и практически 7 тыс. смертей от данной опухоли. При этом примерно в 15 % случаев заболевание выявляется на поздних стадиях (III–IV).

Основным методом терапии рака эндометрия является операция, при необходимости дополненная адъювантным лечением, что обеспечивает высокие показатели 5-летней выживаемости (в среднем от 73 до 82 %). Однако в случае распространенного процесса или рецидива заболевания выживаемость снижается до 18 %.

Поскольку рак эндометрия является малочувствительным к химиотерапии, новое показание к применению пембролизумаба является крайне важным. Для лечения рака эндометрия пембролизумаб показан в комбинации с ленватинибом в случае отсутствия

высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR) при прогрессировании заболевания после предшествующей системной терапии и отсутствии возможностей для проведения хирургического лечения или лучевой терапии.

Эффективность пембролизумаба в лечении рака эндометрия была продемонстрирована в исследовании II фазы KEYNOTE-158 (NCT02628067) еще в 2019 г., однако в этом исследовании пембролизумаб применялся в монотерапии у пациенток с MSI-H. Частота объективного ответа составила 57 %, при этом полный ответ отмечался у 16 % пациенток. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 26 мес. Общая выживаемость через 12 мес составила 73 %, при этом медиана общей выживаемости не была достигнута. Продемонстрирован приемлемый профиль токсичности.

Несмотря на достигнутые успехи в группе пациенток с MSI-H, оставался открытым вопрос о лечении пациенток при отсутствии MSI-H. В данной группе было проведено исследование Ib/II фазы KEYNOTE-146 (NCT02501096), в котором пембролизумаб применялся в комбинации с ленватинибом (мультикиназный ингибитор, нацеленный на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)). Комбинированная терапия, включающая пембролизумаб и ленватиниб, была назначена 108 пациенткам с метастатическим раком эндометрия. При средней продолжительности наблюдения 18,7 мес общий уровень ответа к 24-й неделе составил 38 %. Для ранее предлеченных пациенток, независимо от статуса микросателлитной нестабильности, медиана длительности ответа на лечение составляла 21,2 мес, медиана выживаемости без прогрессирования – 7,4 мес (от 5,3 до 8,7 мес), а медиана общей выживаемости – 16,7 мес (минимум – 15 мес, максимум не достигнут). Связанные с лечением нежелательные явления III или IV степени тяжести наблюдались у 83 (66,9 %) пациенток из 124 и были управляемыми.

Эти впечатляющие данные противоопухолевой активности комбинации пембролизумаба и ленватиниба при распространенном раке эндометрия стали основанием для регистрации комбинированного режима во всем мире и в России».

Пембролизумаб теперь может применяться в комбинации с ленватинибом для лечения пациенток

с распространенным раком эндометрия в случае отсутствия MSI-H или нарушений системы репарации ДНК (dMMR) при прогрессировании заболевания после предшествующей системной терапии и отсутствии показаний для хирургического лечения или лучевой терапии.

«Увеличение числа одобренных показаний к применению дает возможность еще шире использовать пембролизумаб в борьбе с наиболее распространенными и трудноизлечимыми онкологическими заболеваниями, увеличивая продолжительность и улучшая качество жизни российских пациентов», — прокомментировал

Сергей Бабкин, директор подразделения онкологических препаратов MSD в России.

Пембролизумаб имеет 18 одобренных показаний к применению на территории Российской Федерации, в том числе для терапии немелкоклеточного рака легкого в 1-й линии в монорежиме и в комбинации с химиотерапией, для терапии почечно-клеточного рака в комбинации с акситинибом, а также для терапии меланомы и опухолей с MSI-H. Пембролизумаб входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.