

О П У Х О Л И

# ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Сравнительная оценка качества жизни пациенток в зависимости от применяемого метода формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы*

*Цитологические критерии дифференцирования филлодных опухолей молочной железы и фиброаденомы*

*Химиоэмболизация как вспомогательный метод в лечении больных с раком шейки матки и рецидивами опухолей женской репродуктивной системы*

*Ультразвуковой мониторинг в оценке качества лучевой терапии*

*Влияние межклеточных взаимодействий на прогноз гиперплазии и рака эндометрия*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1

2019 / том 15

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.



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОМАММОЛОГОВ

# О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

[www.ojrs.abvpress.ru](http://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), исполнительный 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)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

1  
ТОМ 15  
'19

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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

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

Редактор А.В. Лукина  
Корректор М.А. Андросова

Дизайн Е.В. Степанова  
Верстка Е.А. Прокофьева  
Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Руководитель проекта  
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,  
[belikova@abvpress.ru](mailto: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. 2019. Том 15. № 1. 1–80.  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 42166  
Отпечатано в типографии  
ООО «Меднаколер»  
Тираж 3000 экз.  
[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

**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 Европейского общества медицинской онкологии (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)

**Ермошеникова 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)

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

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

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

**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)

**Семиглазова 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)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Поляндин 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 радиохимиотерапии 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 радиохимиотерапии 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)

**Тушицын Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гематологии 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, заведующий гинекологическим отделением 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., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Ульрих Елена Александровна**, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (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)

**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)

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

**Грицай Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

**Козаченко Владимир Павлович**, д.м.н., действительный член РАЕН, профессор гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

**Урманчиева 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

**Грицай Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Козаченко Владимир Павлович**, д.м.н., действительный член РАЕН, профессор гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 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**, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

## Ж У Р Н А Л Ы

Scopus

### ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ  
для специалистов в области  
диагностики и лечения  
онкологических заболеваний

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

### АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

### РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

### Scopus Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ  
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

### Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

Scopus

### ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала  
доступна по адресу:  
<http://jumo.abvpress.ru/jour>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

## Г А З Е Т Ы

### Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

### Урология сегодня

специализированное издание для урологов

[www.urologia.ru](http://www.urologia.ru)

Реклама: 8000000

### СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

[www.cardio.expert](http://www.cardio.expert)

### НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

### ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

### Акушерство и гинекология

сегодня

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

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.



# TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

## EDITOR-IN-CHIEF

**Semiglazov Vladimir F.**, *President of the Russian Society of Oncomammalogists (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)*

## MAMMOLOGY

### 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)**, *Executive 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)*

**Vyotskaya 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)*

### EXECUTIVE SECRETARY

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

### EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

FOUNDED IN 2006

#### 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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

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

Editor **A.V. Lukina**  
Proofreader **M.A. Androsova**

Designer **E.V. Stepanova**  
Maker-up **E.A. Prokofieva**

Subscription & Distribution Service  
**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Project Manager  
**A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,**  
[belikova@abvpress.ru](mailto: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. 2019.  
Volume 15. No 1. 1–80.

© PH "ABV-Press", 2019

Pressa Rossii catalogue index:  
42166

Printed at the  
Mediacolor LLC.

3,000 copies

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

1 VOL.15  
'19

- Bus'ko 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 European Society for Medical Oncology (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)
- Krivorot'ko 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)

#### 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 Vasilii 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, Head 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, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency, Head of the Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency (Moscow, Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

**Ul'rikh Elena A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 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)

**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)

**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)

**Gritsay Anatoly N.**, MD, PhD, Professor, Leading Researcher 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 (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)

**Kozachenko Vladimir P.**, MD, PhD, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

**Krasil'nikov 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 Tat'yana 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

**Gritsay Anatoly N.**, MD, PhD, Professor, Leading Researcher 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 (Moscow, Russia)

**Kozachenko Vladimir P.**, MD, PhD, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Krasil'nikov 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)

**Ul'rikh Elena A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)



## МАММОЛОГИЯ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А.Х. Исмагилов, И.Ф. Камалетдинов*

Сравнительная оценка качества жизни пациентов в зависимости от применяемого метода формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы . . . . . 12

*О.Г. Григорук*

Цитологические критерии дифференцирования филодной опухоли молочной железы и фиброаденомы . . . . . 19

*Ю.С. Шатова, Л.Н. Ващенко, Е.С. Босенко, С.М. Бакулина,  
В.Н. Касьяненко, Р.Г. Луганская, Н.С. Ратиева*

Роль оценки совокупности клинико-морфологических данных для прогнозирования поражения регионарных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы . . . . . 29

## ГИНЕКОЛОГИЯ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Е.А. Звездкина, Д.А. Астахов, В.В. Косый, Р.В. Ищенко*

Химиоэмболизация с помощью гепасфер в лечении больных с рецидивными опухолями малого таза . . . . . 35

*Ш.Г. Парсян, А.С. Лисянская, М.А. Куканов, О.А. Смирнова, М.С. Шушания, Г.М. Манихас*

Сравнительная оценка методов неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II–IVa стадий. . . . . 42

*М.А. Чекалова, В.С. Кряжева*

Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования при мониторинге эффективности лучевой терапии рака шейки матки . . . . . 51

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*С.О. Никогосян, М.Н. Секерская, Т.Ш. Тагибова, О.А. Анурова*

Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных опухолей яичников . . . . . 58

*Ю.С. Корнева, Р.В. Украинец, А.Е. Доросевич*

Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла и клеточного микроокружения при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия (обзор литературы) . . . . . 67

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Т.Т. Андабеков, М.К. Родина, Г.А. Раскин, К.Г. Чам, И.О. Руткин*

Успешный опыт лечения метастатического рака эндометрия с микросателлитной нестабильностью ингибитором PD-1: клинический случай. . . . . 73

## ЮБИЛЕЙ

К 70-летию Дилшода Зухуровича Зикирходжаева . . . . . 78

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

. . . . . 80

## MAMMOLOGY

## ORIGINAL REPORTS

- A.Kh. Ismagilov, I.F. Kamaletdinov*  
**Comparative evaluation of the quality of life of patients depending of different inframammary fold creation techniques during a two-stage breast reconstruction** .....12
- O.G. Grigoruk*  
**Cytological criteria of differentiation of phyllodes tumor of the breast and fibroadenoma** .....19
- Yu.S. Shatova, L.N. Vashchenko, E.S. Bosenko, S.M. Bakulina, V.N. Kasyanenko, R.G. Luganskaya, N.S. Ratieva*  
**Role of clinical and morphological data in prediction of regional lymph node involvement in early-stage breast cancer** .....29

## GYNECOLOGY

## ORIGINAL REPORTS

- A.G. Kedrova, D.P. Lebedev, E.A. Zvezdkina, D.A. Astakhov, V.V. Kosyy, R.V. Ishchenko*  
**Chemoembolization with HepaSpheres in the treatment of recurrent pelvic tumors** .....35
- Sh.G. Parsyan, A.S. Lisyanskaya, M.A. Kukanov, O.A. Smirnova, M.S. Shushaniya, G.M. Manikhas*  
**Comparative evaluation of treatment methods of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and chemoembolization by drug-saturated embospheres in II–IVa stages cervical cancer** .....42
- M.A. Chekalova, V.S. Kryazheva*  
**Possibilities of multiparameter ultrasound examination in monitoring the effectiveness of radiation therapy of cervical cancer** .....51

## REVIEWS

- S.O. Nikogosyan, M.N. Sekerskaya, T.S. Tagibova, O.A. Anurova*  
**Clinical and morphological characteristics of ovarian neuroendocrine tumors** .....58
- Yu.S. Korneva, R.V. Ukrainets, A.E. Dorosevich*  
**Prognostic value of microcirculatory changes and alterations in the cellular microenvironment in patients with glandular hyperplasia of the endometrium and endometrial cancer (literature review)** .....67

## CLINICAL CASE

- T.T. Andabekov, M.K. Rodina, G.A. Raskin, K.G. Cham, I.O. Rutkin*  
**Successful anti-PD-1 therapy in metastatic endometrial cancer with microsatellite instability: a case report.** .....73

## JUBILEE

- To the 70<sup>th</sup> anniversary of Dilshod Zukhurovich Zikiryakhodzhaev** .....78

- INFORMATION FOR AUTHORS** .....80

## Сравнительная оценка качества жизни пациентов в зависимости от применяемого метода формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы

**А.Х. Исмагилов, И.Ф. Камалетдинов**

*Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;*

*Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;*

*ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан»;*  
*Республика Татарстан, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29*

**Контакты:** Ильнур Фаритович Камалетдинов [ilnur-faritovich@mail.ru](mailto:ilnur-faritovich@mail.ru)

Реконструкция естественного вида груди подразумевает восстановление всех ее составляющих, определяющих идентичность нормальной молочной железы. Одним из основных анатомических элементов, определяющих форму груди, является инфрамаммарная складка, по этой причине технические особенности различных хирургических методик, направленных на ее восстановление, влияют на конечный эстетический результат реконструктивной операции. В статье рассматривается сравнительная оценка качества жизни и удовлетворенности восстановленной молочной железой после проведения двухэтапной реконструкции в зависимости от применяемого метода формирования инфрамаммарной складки.

**Ключевые слова:** качество жизни, инфрамаммарная складка, реконструкция молочной железы, реконструкция инфрамаммарной складки

**Для цитирования:** Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф. Сравнительная оценка качества жизни пациентов в зависимости от применяемого метода формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):12–8.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-12-18

### Comparative evaluation of the quality of life of patients depending of different inframammary fold creation techniques during a two-stage breast reconstruction

**A.Kh. Ismagilov, I.F. Kamaletdinov**

*Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;*

*11 Mushtari St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan;*

*Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan;*

*29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Republic of Tatarstan*

Reconstruction of natural-looking breast involves the restoration of all the constituent elements that define the identity of a normal breast. The inframammary fold is one of the main anatomical elements that determine the shape of the breast. That is why the technical features of various methods of the inframammary fold reconstruction affect the final aesthetic result of the reconstructive surgery. This article considers a comparative evaluation of the quality of life and satisfaction with the reconstructed breast after the two-stage breast reconstruction with different inframammary fold creation techniques.

**Key words:** quality of life, inframammary fold, breast reconstruction, inframammary fold reconstruction

**For citation:** Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F. Comparative evaluation of the quality of life of patients depending of different inframammary fold creation techniques during a two-stage breast reconstruction. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):12–8.

#### Введение

Эстетический результат реконструкции молочной железы зависит от восстановления всех ее составляющих, определяющих идентичность нормальной

груди [1]. Самой ее четкой, контрастной и видимой границей является инфрамаммарная складка (ИМС), хорошая выраженность и стабильность которой — важные компоненты привлекательного и эстетически

нормального внешнего вида груди [2]. Для реконструкции ИМС было разработано множество методов, которые наряду с преимуществами обладают и определенными недостатками. При этом только объективная оценка результатов восстановления молочной железы с применением способов формирования ИМС не обязательно соотносится с субъективной оценкой самой пациентки, которая в основном зависит от степени удовлетворенности эстетическим результатом реконструкции.

С целью оценки качества жизни (КЖ) пациенток при использовании хирургических методов, направленных на улучшение эстетических результатов реконструкции молочной железы, целесообразно использовать специализированные типы опросников [3] — они, в отличие от общих типов, позволяют определить даже небольшие изменения КЖ пациентов, произошедшие за определенный период, и особенно эффективны для оценки конкретного метода ведения и лечения заболевания. Для этого в клиническую практику был внедрен специфический опросник Breast-Q, разработанный A.L. Pusic и соавт. в Memorial Sloan Kettering Cancer Center и University of British Columbia в 2009 г. [4] и доказавший свою эффективность в мировой практике [3].

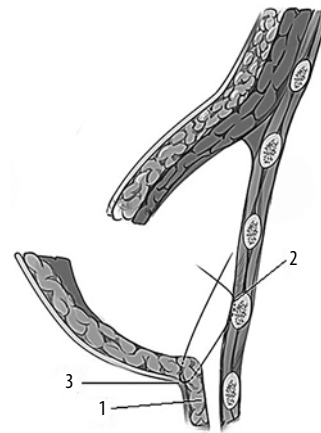
**Цель** данного исследования — с использованием специфического опросника Breast-Q провести сравнительный анализ КЖ и, соответственно, удовлетворенности эстетическим результатом двухэтапной реконструкции молочной железы в зависимости от применяемого метода формирования ИМС.

### Материалы и методы

Работа проводилась в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан». В ходе исследования за период с 2014 по 2018 г. 193 пациенткам в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст  $40,8 \pm 7,9$  года) была проведена двухэтапная реконструкция молочной железы с формированием ИМС. Достоверных различий в группах по возрасту, стороне поражения, продолжительности проведения реконструкции, проводимой адъювантной терапии и применению симметризирующих операций на контралатеральной молочной железе не было ( $p > 0,05$ ).

Первый этап реконструкции (установка экспандера) проводили по стандартной методике у всех больных, различия среди групп пациенток наблюдались во время проведения 2-го этапа и заключались только в способе формирования ИМС.

Тридцати девяти (19,7 %) пациенткам реконструкция ИМС осуществлялась с применением методики, описанной В. Seckel, при которой создают мобилизованный торакоэпигастральный лоскут, выполняют его тракцию кверху и фиксацию глубоких слоев дермы

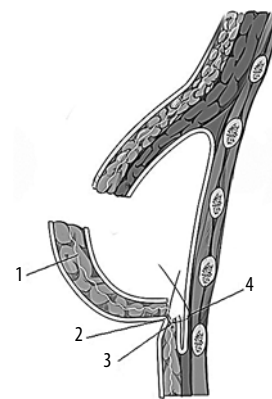


**Рис. 1.** Метод, предложенный В. Seckel: 1 — мобилизованный торакоэпигастральный лоскут; 2 — надкостница V или VI ребра; 3 — швы на внутренней поверхности глубоких слоев дермы торакоэпигастрального лоскута на уровне, соответствующем предоперационной разметке формируемой инфрамаммарной складки

**Fig. 1.** Method proposed by V. Seckel: 1 — mobilized thoracoepigastric flap; 2 — periosteum of ribs 5 and 7; 3 — sutures in the inner surface of the deep dermal layers of the thoracoepigastric flap at the level of the inframammary fold (preoperative marking)

к надкостнице V или VI ребра. Выбор данного способа обусловлен тем, что он является наиболее распространенным и позволяет эффективно формировать острый торакомаммарный угол (рис. 1) [5].

Шестидесяти девяти (35,7 %) пациенткам реконструкция ИМС осуществлялась с применением методики, предложенной М. Nava (рис. 2) [6], которая



**Рис. 2.** Метод, предложенный М. Nava: 1 — поверхностная фасция (фасция Скарпа); 2 — место рассечения капсулы эндопротеза и глуболежащих мягких тканей до поверхностной фасции, рассечение проводится согласно предоперационной разметке новой инфрамаммарной складки; 3 — нижний свободный край поверхностной фасции; 4 — место подшивания поверхностной фасции к задней листке капсулы эндопротеза на уровне новой инфрамаммарной складки

**Fig. 2.** Method proposed by M. Nava: 1 — superficial fascia (Scarpa's fascia); 2 — site of dissection of endoprosthesis capsule and deep soft tissues up to the superficial fascia; dissection is performed according to the preoperative marking of the new inframammary fold; 3 — lower free edge of the superficial fascia; 4 — site of suturing the superficial fascia to the posterior layer of the endoprosthesis capsule at the level of the new inframammary fold

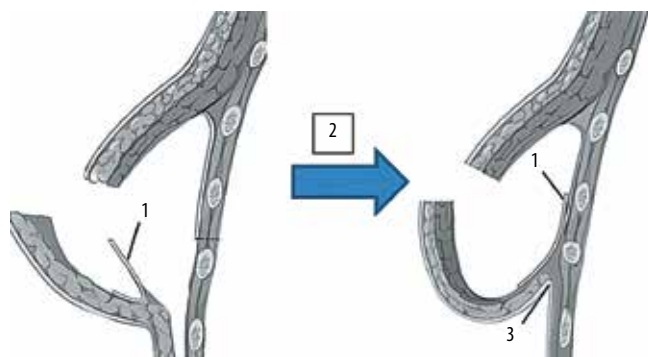


Рис. 3. Метод, предложенный А.Х. Исмагиловым и соавт.: 1 – мобилизованный задний листок капсулы эндопротеза с торакоэпигастральным лоскутом; 2 – тракция мобилизованного заднего листка капсулы кверху; 3 – сформированная инфрамаммарная складка

Fig. 3. Method proposed by A. Kh. Ismagilov et al.: 1 – mobilized posterior layer of the endoprosthesis capsule with a thoracoepigastric flap; 2 – upward traction of the mobilized posterior layer of the endoprosthesis capsule; 3 – formed inframammary fold

заключается в подшивании свободной нижней части переднего листка капсулы эндопротеза к мягким тканям грудной клетки. Выбор данного метода обусловлен его распространенностью и высокой частотой применимости по причине технической простоты выполнения.

Восьмидесяти шести (44,6 %) пациенткам реконструкция ИМС осуществлялась с применением методики, разработанной А.Х. Исмагиловым и соавт. (рис. 3) [7], при которой задний листок капсулы эндопротеза отделяют от тканей грудной клетки и формируют мобилизованный торакоэпигастральный лоскут, после чего выполняют тракцию кверху мобилизованного заднего листка капсулы эндопротеза, выступающего в роли подвешивающей связки, и его фиксацию к тканям грудной клетки.

Для проведения оценки КЖ организацией Mari Research Trust (международная организация по координации научных исследований в области пациентоориентированной оценки клинических результатов) [8]

совместно с автором исследования был составлен пользовательский договор, согласно которому получено официальное разрешение на проведение некоммерческого исследования КЖ пациентов на территории России. Также были предоставлены материалы для работы на русском языке и программа Q-Score для обработки результатов анкетирования. Программа Q-Score выводит итоговые результаты в диапазоне от 0 до 100 баллов, при этом чем выше результат, тем выше удовлетворенность респондента КЖ в данном аспекте. Опрос пациенток проводили за 1 нед до предстоящей операции по замене экспандера на постоянный имплантат и через 6 мес после реконструкции груди с одновременным формированием ИМС.

### Результаты и обсуждение

Опросник КЖ Breast-Q состоит из нескольких шкал, каждая из которых может использоваться в самостоятельном варианте, поэтому мы провели оценку результатов анкетирования для каждого параметра отдельно.

**Psychosocial Well-being.** Эта шкала позволяет оценить психосоциальное благополучие в отношении целостности тела (например, принятие тела, привлекательность), чувство уверенности женщины в обществе, эмоциональное здоровье и чувство собственной привлекательности (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении КЖ пациенток до и после проведения 2-го этапа реконструкции молочной железы ( $p < 0,05$ ). Психосоциальное благополучие является показателем взаимоотношения личность – социальная среда, которое является динамической системой и во многом определяется уровнем социальной напряженности в обществе [9]. Таким образом, данная шкала отображает ролевое функционирование пациента в общественной среде и его взаимоотношение с окружающими людьми. Поэтому первоочередным аспектом в данном случае является наличие видимых следов стигматизации или деформации, т. е. общий внешний вид тела

Таблица 1. Результаты анкетирования пациенток по шкале Psychosocial Well-being, баллы

Table 1. Psychosocial well-being of patients, evaluated using the Psychosocial Well-being scale, points

Оценка Score	Метод В. Seckel Method of B. Seckel	Метод М. Nava Method of M. Nava	Метод А.Х. Исмагилова Method of A. Kh. Ismagilov	p
До операции Before surgery	62,3 ± 9,8	63,4 ± 9,4	65,4 ± 10,8	>0,05
После операции After surgery	81,3 ± 10,1	84,7 ± 13,1	89,1 ± 10,7	>0,05
p	<0,05	<0,05	<0,05	–

**Таблица 2.** Результаты анкетирования пациенток по шкале *Physical Well-being Chest*, баллы  
**Table 2.** *Physical well-being of the chest in patients, evaluated using the Physical Well-being Chest scale, points*

Оценка Score	Метод В. Seckel Method of V. Seckel	Метод М. Nava Method of M. Nava	Метод А.Х. Исмагилова Method of A. Kh. Ismagilov	<i>p</i>
До операции Before surgery	66,4 ± 11,7	68,1 ± 9,4	68,7 ± 10,4	>0,05
После операции After surgery	69,7 ± 13,1	71,2 ± 13,1	72,8 ± 11,9	>0,05
<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	—

пациента. Молочная железа, хоть и является органом наружной локализации, во время повседневной жизни и социального функционирования в обществе прикрыта нижним бельем и одеждой, в результате чего форма органа скрыта от окружающих, поэтому нюансы внешнего вида груди не учитываются при оценке по данной шкале. При этом проведение окончательной реконструкции молочной железы подразумевает восстановление всех анатомических составляющих нормальной груди, что, в свою очередь, приводит к целостности восприятия собственного тела женщиной. Наличие определенных особенностей оценки психологического состояния пациенток объясняет отсутствие достоверных различий КЖ по шкале психосоциального благополучия в группах исследования ( $p > 0,05$ ).

**Physical Well-being Chest.** Эта шкала позволяет оценить физические дискомфортные ощущения, такие как боль (например, шеи, спины, плеч, руки, ребра), дискомфортные ощущения в области груди (например, чувство «стеснения» в груди, чувство тяжести, боль) и другие состояния, ограничивающие активность женщины и вызывающие проблемы со сном из-за дискомфорта (табл. 2).

Таким образом, по шкале физического благополучия достоверного различия среди пациенток до и после проведения 2-го этапа реконструкции не наблюдалось во всех группах ( $p > 0,05$ ). Данный факт

свидетельствует о том, что проведение 2-го этапа не добавляет болевых или дискомфортных ощущений в области молочной железы. При этом, несмотря на то что метод А.Х. Исмагилова обладает травматичностью большей в сравнении с методом М. Nava и сходной с методом В. Seckel, субъективная оценка пациентками использования данных техник свидетельствует об их соизмеримом воздействии на физическое благополучие. Таким образом, применение методов формирования ИМС не добавляет болевых или дискомфортных ощущений в груди ( $p > 0,05$ ).

**Sexual Well-being.** Эта шкала позволяет оценить сексуальное благополучие в отношении чувства сексуальной привлекательности в одежде и без нее, сексуальной уверенности, а также насколько комфортно и непринужденно чувствует себя женщина во время сексуальной активности (табл. 3).

Таким образом, наблюдается достоверное улучшение КЖ пациенток до и после проведения 2-го этапа реконструктивной операции во всех группах ( $p < 0,05$ ). Однако сексуальность является разновидностью поведенческой программы, без которой не обходится никакое социальное поведение, и включает совокупность физиологических, социальных и психологических компонентов, т. е. прочно связана с самовосприятием собственного тела, которое складывается из самоощущения себя как тела

**Таблица 3.** Результаты анкетирования пациенток по шкале *Sexual Well-being*, баллы  
**Table 3.** *Sexual well-being of patients, evaluated using the Sexual Well-being scale, points*

Оценка Score	Метод В. Seckel Method of V. Seckel	Метод М. Nava Method of M. Nava	Метод А.Х. Исмагилова Method of A. Kh. Ismagilov	<i>p</i>
До операции Before surgery	50,6 ± 9,8	49,3 ± 10,9	53,7 ± 11,4	>0,05
После операции After surgery	69,2 ± 12,4	71,3 ± 12,9	74,6 ± 13,2	>0,05
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05	—

и восприятия себя как объекта в обществе [10]. Оценивая восприятие женщиной себя как объекта межличностных коммуникаций, что соответствует психосоциальному компоненту, главнейшее значение приобретает отсутствие видимых следов стигматизации, которые в обществе прикрыты одеждой. При этом в ходе исследования проводилось восстановление всех элементов нормальной молочной железы, т. е. реконструкция груди как органа, являющегося символом женственности, что, в свою очередь, воссоздает целостное восприятие собственного тела, имеющего все анатомические составляющие, соответствующие женскому строению организма. Однако данная шкала не учитывает нюансы формы реконструированной молочной железы, так как оценивает только достижение ее естественного вида, а не полноценной симметрии со здоровой грудью. При этом сексуальность современного человека в значительной мере освободилась от биологической детерминированности и во многом зависит от психологических и социокультурных факторов [11]. Все вышеназванные факторы проявления сексуальности привели к отсутствию достоверной разницы КЖ исследуемых в послеоперационном периоде ( $p > 0,05$ ).

**Satisfaction with Breasts.** Эта шкала позволяет оценить целостность тела с точки зрения удовлетворенности женщины своей грудью, в частности насколько комфортно ношение бюстгалтера и насколько удовлетворена женщина своей грудью в одежде и без нее (насколько она удовлетворена формой груди (ее размером, симметрией, мягкостью) и тем, как молочные железы выглядят в белье) (табл. 4).

Таким образом, наблюдается достоверное улучшение КЖ пациенток до и после операции во всех группах ( $p < 0,05$ ). В отличие от других шкал опросника, данный модуль позволяет оценить именно реконструированную грудь в самостоятельном варианте. При этом выполнение 2-го этапа реконструкции у пациенток отличалось только способом формирования ИМС, что позволяет наиболее полно определить различие формы, а соответственно, и удовлетворенность

эстетическим результатом операции у женщин в группах исследования.

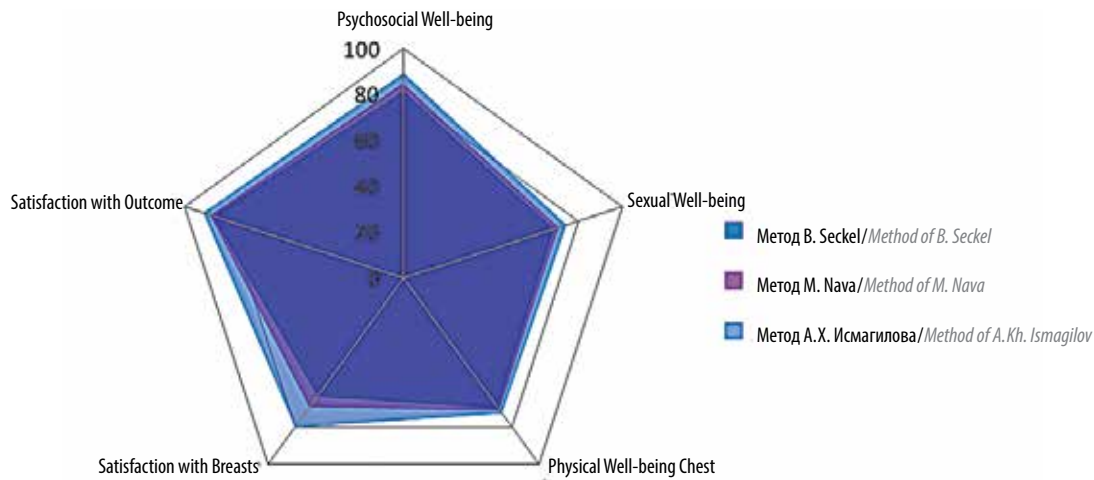
При анализе результатов анкетирования пациенток в послеоперационном периоде выявлено отсутствие достоверного различия КЖ пациенток в группах методов М. Nava и В. Seckel ( $p > 0,05$ ). Полученный результат обусловлен техническими особенностями использования данных методов. Применение способа, предложенного М. Nava, приводит к уменьшению интракапсулярной полости, в результате чего данный метод показал наименьшую эффективность в формировании острого торакомаммарного угла (23,1 % случаев), поэтому его использование целесообразно у пациенток с отсутствием птоза молочных желез. Однако у большинства женщин (83,4 %) в нашем исследовании присутствовали элементы опущения тканей здоровой груди, которые имеют тенденцию к усугублению с течением времени. Поэтому в данных случаях само формирование ИМС позволило восстановить естественный вид груди, однако отсутствие реконструкции необходимой, птозированной формы молочной железы привело к не настолько значительному росту КЖ женщин.

Применение метода В. Seckel, несмотря на свою высокую эффективность в восстановлении острого торакомаммарного угла (74,3 % случаев), приводит к образованию умбиликаций кожи (84,2 % случаев), ухудшающих эстетический результат реконструкции, что, в свою очередь, препятствует значительному росту КЖ пациентов.

При сравнении КЖ женщин в группе метода А.Х. Исмагилова с таковым в группах альтернативных способов формирования ИМС наблюдается достоверное различие в полученных результатах ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более значительном улучшении КЖ и, соответственно, большей удовлетворенности полученным эстетическим результатом относительно групп сравнения. Обусловлен данный результат тем, что метод А.Х. Исмагилова может быть применен у пациенток как с отсутствием, так и с наличием элементов птоза здоровой груди, с получением приемлемого

Таблица 4. Результаты анкетирования пациенток по шкале Satisfaction with Breasts, баллы  
Table 4. Satisfaction with breasts in patients, evaluated using the Satisfaction with Breasts scale, points

Оценка Score	Метод В. Seckel Method of B. Seckel	Метод М. Nava Method of M. Nava	Метод А.Х. Исмагилова Method of A. Kh. Ismagilov	<i>p</i>
До операции Before surgery	48,4 ± 8,5	47,2 ± 9,4	49,6 ± 9,7	>0,05
После операции After surgery	63,5 ± 7,9	69,4 ± 10,1	80,3 ± 9,8	<0,05
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05	—



**Рис. 4.** Качество жизни пациенток после проведения реконструкции молочной железы в зависимости от применяемого метода формирования инфрамаммарной складки, оцененное с использованием опросника Breast-Q, баллы

**Fig. 4.** Quality of life of patients after breast reconstruction depending on the technique of inframammary fold formation, assessed using the Breast-Q questionnaire, points

эстетического результата и отсутствием умбиликаций на коже. Кроме того, при необходимости формирования острого торакомаммарного угла изучаемый способ показал наибольшую эффективность (90,5 % случаев). Таким образом, применение метода А.Х. Исмагилова в большем числе случаев позволяет реконструировать необходимую форму молочной железы, что, в свою очередь, увеличивает показатели КЖ пациенток относительно групп сравнения ( $p < 0,05$ ).

**Satisfaction with Outcome.** Эта шкала позволяет пациентке дать общую оценку результатам реконструкции молочной железы и определить, были ли оправданы ожидания женщины в отношении эстетического результата, как операция повлияла на ее жизнь, удовлетворена ли пациентка решением о проведении операции.

При оценке удовлетворенности пациенток результатом реконструкции в общем в группе разработанного метода был получен результат  $91,7 \pm 14,1$  балла, что оказалось несколько выше, чем в группах методов В. Seckel ( $87,6 \pm 17,7$  балла) и М. Nava ( $88,3 \pm 15,4$  балла). При этом статистически достоверного различия между результатами оценки по данной шкале в этих группах не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты обусловлены тем, что по данной шкале проводится оценка не окончательного эстетического результата реконструкции, а именно соответствия собственным ожиданиям пациентки, влияния самой операции на ее жизнь, а также того, разочарована женщина решением о проведении реконструктивной операции или нет. При этом, исходя из полученных выше данных, по всем шкалам наблюдается улучшение КЖ пациенток до и после оперативного вмешательства ( $p < 0,05$ ), что говорит об удовлетворенности пациенток своим решением о проведении операции. В дополнение

к этому статистически достоверного различия в исследуемых группах по всем шкалам, кроме Satisfaction with Breasts, в послеоперационном периоде выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о сходном влиянии реконструкции в группах исследования на течение жизни пациентки. Наличие статистического различия КЖ по шкале Satisfaction with Breasts ( $p < 0,05$ ) в группах исследования не оказывает большого влияния при оценке данной шкалы, так как здесь проводится оценка не конкретного полученного результата, а именно его соответствия ожиданиям самой женщины. Несмотря на это, в группе разработанного метода наблюдается несколько большее удовлетворение результатом реконструкции молочной железы ( $91,7 \pm 14,1$  балла), в отличие от групп сравнения, что связано с эффективностью примененного метода.

Полученные результаты еще раз подтверждают значимость реконструкции молочной железы в реабилитационных мероприятиях, направленных на улучшение КЖ пациенток, достоверное повышение которого после окончания восстановления груди наблюдается по всем шкалам. Однако в задачи исследования входит и сравнительная оценка КЖ пациентов в зависимости от применяемого метода формирования ИМС, поэтому мы собрали полученные результаты анкетирования пациенток в послеоперационном периоде и для наглядности сгруппировали их в виде лепестковой диаграммы (рис. 4).

Как видно из рис. 4 и полученных выше данных, выбор метода восстановления ИМС оказывает значительное влияние на форму груди, так как именно по данной шкале наблюдается наличие достоверного различия оценки КЖ, а соответственно, и удовлетворенности эстетическим результатом у женщин в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ). Применение



разработанного метода формирования ИМС привело к достоверному улучшению КЖ пациенток относительно групп сравнения ( $p < 0,05$ ), что обусловлено улучшением эстетических результатов реконструкции молочной железы, связанным с высокой эффективностью формирования птозированной формы груди

и отсутствием умбиликаций на коже. При этом применение способов формирования ИМС при проведении 2-го этапа реконструкции молочной железы достоверно не ухудшает физическую активность женщин и не добавляет болевых или дискомфортных ощущений в груди в послеоперационном периоде ( $p > 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blondeel P., Hijawi J., Depypere H. et al. Shaping the breast in aesthetic and reconstructive breast surgery: an easy three-step principle. *Plast Reconstr Surg* 2009;2(123):455–62. PMID: 19182601. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181954cc1.
2. Саруханов Г.М., Боровиков А.М. Фасциальная система молочной железы. Новый взгляд. Часть 1. Анатомия и хирургическое значение складки молочной железы. *Пластическая хирургия и косметология* 2011;4:587–96. [Sarukhanov G.M., Borovikov A.M. Fascial system of the breast. New view. Part 1. Anatomic features and surgical importance of the breast fold. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya = Plastic Surgery and Cosmetology* 2011;4:587–96. (In Russ.)].
3. Cohen W.A., Mundy L.R., Ballard T.N. et al. The BREAST-Q in surgical research: a review of the literature 2009–2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;2(69):149–62. PMID: 26740288. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.11.013.
4. Исмагилов А.Х., Ягджян Г.В., Ванесян А.С. Алгоритм транскультурной адаптации опросника Breast-Q. *Поволжский онкологический вестник* 2013;3: 49–52. [Ismagilov A.Kh., Yagdzhyan G.V., Vanesyan A.S. Algorithm of transcultural adaptation of the Breast-Q questionnaire. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region* 2013;3:49–52. (In Russ.)].
5. Shiffman M.A. *Breast augmentation, principles and practice*. Springer, 2009. 670 p.
6. Nava M., Quattrone P., Riggio E. Focus on the breast fascial system: a new approach for the inframammary fold reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(4):1034–45. PMID: 9734421.
7. Патент № 2567790 «Способ формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы». [Patent No. 2567790 “Technique of the inframammary fold formation in two-stage breast reconstruction”. (In Russ.)].
8. The Breast-Q questionnaire. Available at: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/breast-q>.
9. Кисляков П.А. Психосоциальное благополучие как показатель социальной безопасности личности и общества. *Современные исследования социальных проблем* 2016;1(57):82–91. [Kislyakov P.A. Psychosocial well-being as an indicator of social security of the individual and society. *Sovremennye issledovaniya sotsialnykh problem = Current Studies on Social Problems* 2016;1(57):82–91. (In Russ.)].
10. Иванова Н.Ю. Психологические аспекты понятия «сексуальность». *Вестник ТГПУ* 2013;11(139):81–6. [Ivanova N.Yu. Psychological aspects of sexuality. *Vestnik TGPU = Tomsk State Pedagogical University Bulletin* 2013;11(139):81–6. (In Russ.)].
11. Ашимов А.А., Касымова Н.Т., Боракбаева П.А. и др. Сексуальность и сексуальное здоровье. Положение врача общей практики в обеспечении поддержания нормального сексуального поведения. *Вестник Казахского Национального медицинского университета* 2013;2(3):175–7. [Ashimov A.A., Kasymova N.T., Borakbaeva P.A. et al. Sexuality and sexual health. Position of a general practitioner in ensuring normal sexual behaviour. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Kazakh National Medical University* 2013;2(3):175–7. (In Russ.)].

### Вклад авторов

А.Х. Исмагилов, И.Ф. Камалетдинов: разработка дизайна исследования, проведение реконструктивных операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

### Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov, I.F. Kamaletdinov: developing research design, reconstructive operations, obtaining data for analysis, analysis of obtained data, review of publications, article writing.

### 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.

### Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 11.12.2018. Принята к публикации: 28.01.2019.

Article received: 11.12.2018. Accepted for publication: 28.01.2019.

## Цитологические критерии дифференцирования филлодной опухоли молочной железы и фиброаденомы

О.Г. Григорук

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;  
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 656038 Барнаул, проспект Ленина, 40

**Контакты:** Ольга Григорьевна Григорук [cytolakod@rambler.ru](mailto:cytolakod@rambler.ru)

Статья посвящена определению цитологических критериев дифференцирования фиброаденомы и филлодной опухоли. При многофакторном анализе выявлены 11 наиболее информативных клеточных признаков фиброаденомы, ювенильной фиброаденомы и доброкачественной филлодной опухоли. По данным дискриминантного анализа доля случаев правильной классификации больных с доброкачественной филлодной опухолью составляет всего 37,97 %, что свидетельствует о трудностях дифференцирования данных опухолей. Фиброаденомы, пограничные и злокачественные филлодные опухоли имеют различные клеточные признаки, позволяющие диагностировать эти формы опухолей.

**Ключевые слова:** новообразования молочных желез, фиброаденома, ювенильная фиброаденома, филлодная опухоль, тонкоигольная аспирация, цитологическая диагностика, дискриминантный анализ

**Для цитирования:** Григорук О.Г. Цитологические критерии дифференцирования филлодной опухоли молочной железы и фиброаденомы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):19–28.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-19-28

### Cytological criteria of differentiation of phyllodes tumor of the breast and fibroadenoma

O.G. Grigoruk

Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy tract, Barnaul 656045, Russia;  
Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenin Prospect, Barnaul 656038, Russia

The article is devoted to the determination of the cytological criteria of differentiation of fibroadenoma and phyllodes tumor. By means of multivariate analysis the 11 most informative cellular signs of fibroadenoma, juvenile fibroadenoma and benign phyllodes tumors were identified. According to the discriminant analysis, only 37.97 % of patients with benign phyllodes tumors are classified correctly, that indicates the difficulties of differentiation of these tumors. Some cellular signs of fibroadenoma, borderline and malignant phyllodes tumor allow to diagnose these forms of tumors.

**Key words:** breast neoplasms, fibroadenoma, juvenile fibroadenoma, phyllodes tumor, fine-needle aspiration, cytology diagnostic, discriminant analysis

**For citation:** Grigoruk O.G. Cytological criteria of differentiation of phyllodes tumor of the breast and fibroadenoma. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):19–28.

#### Введение

К группе фиброэпителиальных опухолей относят двухкомпонентные опухоли, в которых соединительно-тканый компонент сочетается с эпителиальным. Фиброэпителиальные опухоли молочных желез разделены на 3 основные группы: фиброаденома, ювенильная фиброаденома и филлодная опухоль. Три группы фиброэпителиальных опухолей молочной железы объединены не случайно — они имеют много общих характеристик, как по происхождению, так и по морфологии.

Фиброаденомы являются одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей молочной

железы у женщин в возрасте до 30 лет. По морфологическому строению фиброаденомы в зависимости от характера расположения соединительной ткани разделяются на периканаликулярные и интраканаликулярные, чаще встречаются смешанные формы. Развитие фиброаденомы возможно в любом возрастном периоде. Выделяют несколько групп согласно возрасту. Первая группа риска — подростки и молодые девушки, начиная с 12 лет и заканчивая 20 годами. В этом возрасте чаще всего формируются незрелые, или ювенильные, фиброаденомы, отличительная их особенность — отсутствие внешней капсулы у опухоли. Ювенильная фиброаденома чаще встречается

у девочек, девушек-подростков, реже — у молодых женщин. Вторая группа риска — женщины до 35 лет. Третья группа риска — период менопаузы, после 45–50 лет, в этом возрасте чаще выявляются уже существующие несколько лет образования.

Филлодные опухоли являются редким новообразованием, составляют 0,3–0,6 % всех опухолей молочных желез [1]. В настоящее время насчитывается до 50 форм этого заболевания (лифовидная фиброаденома, филлодная фиброаденома, интраканаликулярная фиброаденома с клеточной стромой, гигантская миксоматозная фиброаденома и др.), что связано с довольно разнообразной морфологической картиной процесса и своеобразным клиническим течением. Большинство исследователей предпочитают называть эту опухоль «лифовидной опухолью» по причине ее макроскопического сходства с листом растения с фестончатым краем, в зарубежной литературе употребляется термин «*phylloides tumor*» [2]. Филлодные опухоли молочной железы представляют собой необычную группу фиброэпителиальных новообразований, которые имеют морфологическое сходство с интраканаликулярной фиброаденомой с пролиферацией стромального компонента, которые принято называть клеточными. Филлодные опухоли делят на 3 группы в зависимости от выраженности пролиферации стромального компонента: доброкачественные, пограничные и злокачественные. Клеточные признаки стромального и эпителиального компонентов филлодных опухолей весьма разнообразны, что создает серьезные проблемы при уточнении принадлежности новообразования к той или иной группе. Сведения о частоте каждой группы неопределенны. Это заболевание не фигурирует в статистических документах, в которых филлодные опухоли отнесены к фиброаденомам. Дифференцировать филлодную опухоль и фиброаденому не всегда просто. Доброкачественная филлодная опухоль имеет много однотипных признаков с фиброаденомой, тогда как злокачественная может быть ошибочно расценена как первичная саркома молочной железы или карцинома с веретенноклеточной метаплазией. Филлодные опухоли с промежуточными клеточными признаками относятся к пограничной категории. Дифференцировать доброкачественную филлодную опухоль и клеточную фиброаденому наиболее сложно при цитологическом исследовании и трепанобиопсии.

Часть одинаковых клеточных признаков при фиброаденоме и филлодной опухоли уже давно наводит на мысль о родстве этих опухолей. Однако клиническое течение фиброаденомы и филлодной опухоли различается. Фиброаденома крайне редко перерождается в злокачественную опухоль, при фиброаденоме достаточно оперативно удалить образование. При филлодных опухолях новообразование удаляется

с захватом значительного количества ткани молочной железы, что исключает возможность рецидива, позволяет точно определить характер опухоли при гистологическом исследовании (доброкачественная, пограничная или злокачественная) [3].

В течение последних десяти лет повысился интерес к диагностике, изучению молекулярно-генетических особенностей, клинического течения, прогноза филлодных опухолей. В 2011 г. исследователи из Японии проанализировали результаты лечения больных со злокачественной формой филлодной опухоли с наличием и без наличия фиброаденомы в анамнезе и установили, что результаты лечения пациенток с фиброаденомой в анамнезе оказались значительно лучше по сравнению с пациентками без фиброаденомы, у которых был отмечен быстрый рост опухоли в течение 6 мес, что повлекло за собой агрессивное лечение [4]. В этом исследовании ученые впервые предположили, что фиброаденомы и филлодные опухоли могут развиваться по 2 путям. В работе исследователей из Чикаго в 2012 г. авторы описали развитие филлодных опухолей у матери и дочери и предположили возможность генетической предрасположенности к развитию опухолей [5].

Команда ученых из Сингапура в 2014 г. с использованием секвенирования следующего поколения убедительно показала взаимосвязь фиброэпителиальных опухолей на основании обнаружения однотипных мутаций. Молекулярно-генетические исследования с использованием передовых технологий секвенирования ДНК установили причину возникновения фиброаденомы: в 59 % случаев этого заболевания определялся ген *MED12*, а мутации в экзоне 2 гена *MED12* были обнаружены при исследовании 98 фиброаденом после секвенирования, причем 71 % мутаций обнаружен в кодоне 44 [6–8]. Мутировавший ген *MED12* в 60 % наблюдений фиброаденом, чаще в интраканаликулярных (82 %), обнаружили и ученые из Германии в 2015 г. [9]. Подобные исследования проведены при изучении мутационного статуса филлодных опухолей. Однотипные с фиброаденомами мутации в гене *MED12* обнаружены при секвенировании следующего поколения во всех вариантах филлодных опухолей. Ученые показали, что фиброаденомы и филлодные опухоли связаны с мутациями в стромальных клетках, в отличие от мутаций в карциномах молочных желез, где генетические аномалии возникают в эпителиальных клетках [8]. В других научных работах мутации в гене *MED12* были обнаружены в 67 % (6 из 9) фиброаденом и у 45 % (5 из 11) пациенток с филлодными опухолями [10]. Общая частота мутаций гена *MED12* незначительно отличалась в доброкачественных филлодных опухолях (62,5 %) и фиброаденомах (59 %). В других исследованиях [11] мутации в гене *MED12* отмечены в 65,1 % доброкачественных филлодных опухолей, в 65,6 % пограничных и в 42,8 %

злокачественных. Опухоли с наличием мутаций в гене *MED12* отличались более доброкачественным течением опухолевого процесса, длительной безрецидивной выживаемостью. Отсутствие мутаций в гене *MED12* коррелировало с более высокой вероятностью рецидива [11]. По данным N. Pfarf и соавт. (2015), злокачественные филлодные опухоли имели мутации лишь в 20 % наблюдений [9].

В практическом здравоохранении, когда оценка наличия мутаций в стромальных клетках пока не имеет широкого применения, отличить фиброаденомы от доброкачественных филлодных опухолей проблематично. При диагностике фиброэпителиальных опухолей молочной железы до настоящего времени применяют физикальный осмотр, маммографию и сонографию, а также используют возможности первичной морфологической верификации с помощью быстрого, простого, дешевого и доступного метода – цитологического исследования. Научных работ, посвященных цитологической диагностике фиброэпителиальных опухолей, немного.

**Цель** данного исследования – оценить возможности цитологической диагностики при дифференцировании филлодной опухоли молочной железы и фиброаденомы на этапе амбулаторного обследования пациенток.

#### Материалы и методы

Цитологической лабораторией КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» накоплен большой практический опыт цитологической диагностики заболеваний молочных желез, в числе которых 120 филлодных опухолей (79 (65,8 %) доброкачественных, 18 (15 %) пограничных и 23 (19,2 %) злокачественных), диагностированных в течение 25 лет. В настоящей работе были изучены результаты обследования 3958 пациенток с заболеваниями молочных желез, диагностированными с использованием цитологического метода в лаборатории в 2018 г. Из цитологических регистрационных журналов были выбраны данные пациенток с фиброэпителиальными опухолями молочной железы. Диагноз уточняли на основании медицинских карт и данных канцер-регистра КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», а также результатов гистологического исследования. Для цитологической диагностики использовали традиционный метод тонкоигольной аспирационной биопсии. Для проведения световой микроскопии препараты окрашивали по Паппенгейму.

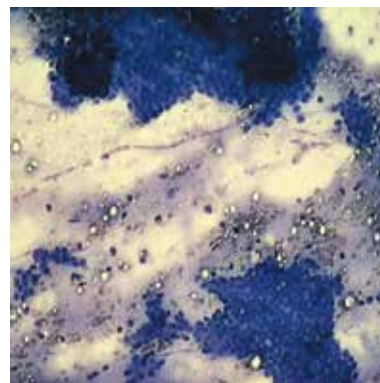
Полученные данные с учетом архивного материала филлодных опухолей оценивали с помощью прикладных программ Microsoft® Office Excel 2010, Statistica Microsoft Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). С применением многофакторного анализа отбирали наиболее значимые цитологические показатели, оценивали влияние

отобранных признаков для решения дифференциально-диагностических задач при установлении цитологического диагноза. С применением дискриминантного анализа статистически определяли признаки, которые позволили установить максимальные различия в группах больных. Значимость особенностей клеток опухоли, включенных в модель для выполнения дискриминантного анализа, оценивали с использованием статистического F-критерия Фишера.

#### Результаты и обсуждение

При дифференцировании фиброэпителиальных опухолей молочных желез полученная информация о пациентках определяла их разделение на 3 основные группы: фиброаденома, ювенильная фиброаденома и филлодная опухоль. Фиброаденома диагностирована у 475 (12 %) пациенток, ювенильная фиброаденома – у 2 (0,05 %), филлодные опухоли – у 18 (0,45 %) (табл. 1).

Развитие фиброаденом чаще наблюдалось у женщин в возрасте от 20 до 35 лет ( $31,53 \pm 6,24$ ), единичные случаи имели место в группе пациенток старше 45 лет. Как правило, в цитологических препаратах при фиброаденоме отмечается обильный клеточный состав. Фон препарата представляют мелкозернистые оксифильные массы с большим количеством мелких, отдельно лежащих, голых округлых и овальных мономорфных ядер. Первый компонент – эпителиальный, представлен многочисленными обширными клеточными структурами из клеток кубического эпителия, тяжами, комплексами, имеющими извитые формы с разветвленными краями (рис. 1). Клетки мелкого и среднего размера, мономорфные. При пролиферации клеточного состава отмечается умеренный ядерный полиморфизм.



**Рис. 1.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Первый компонент фиброаденомы – клеточные комплексы пролиферирующего кубического эпителия. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 100$

**Fig. 1.** Breast biopsy specimen (cytological smear). First component of fibroadenoma – cell complexes of proliferating cuboidal epithelium. Papanicolaou staining,  $\times 100$

Таблица 1. Цитологическая диагностика заболеваний молочных желез по итогам работы лаборатории в 2018 г., n = 3958

Table 1. Cytological diagnostics of breast diseases according to the results obtained by the laboratory in 2018, n = 3958

Группа пациентов Patient group	Характеристика клеточного состава Cell characteristics	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
1	Различные типы карцином молочной железы Various types of breast carcinomas	627 (15,84)
2	Другие злокачественные опухоли (лимфома, меланома, первичная саркома) Other malignant tumors (lymphoma, melanoma, primary sarcoma)	3 (0,08)
3	Подозрение на злокачественную опухоль Suspected malignant tumor	17 (0,43)
4	Дисгормональные процессы Dishormonal disorders	1328 (33,55)
5	Описательный характер клеточного состава Description of cells	1219 (30,80)
6	Воспалительные процессы Inflammation	178 (4,50)
7	Неадекватный материал Improper quality of biomaterial	91 (2,30)
<b>Исследуемая группа опухолей</b> Group of tumors examined		
8	Пунктат получен из очага фибroadеномы Biopsy specimen was taken from fibroadenoma	475 (12,00)
9	Пунктат получен из очага ювенильной фибroadеномы Biopsy specimen was taken from juvenile fibroadenoma	2 (0,05)
10	Филлодные опухоли: Phyllodes tumors:	18 (0,45)
	доброкачественные benign	15
	пограничные border	1
	злокачественные malignant	2

Второй компонент – фибробластоподобные клетки, может быть представлен единичными фиброцитами или их значительным количеством (рис. 2). Кроме мелкозернистого фона отмечаются гомогенные участки розоватого межклеточного вещества.

Дифференцировать при цитологическом исследовании типы фибroadеном некорректно в связи с отсутствием возможности оценки окружающих тканей. В цитологических препаратах клеточный состав периканаликулярной и интраканаликулярной фибroadеном однотипный. Возможный вариант цитологического заключения: пунктат получен из очага фибroadеномы или данные клеточные элементы более характерны для фибroadеномы. Дифференцировать фибroadену необходимо с фиброзно-кистозной болезнью, филлодной опухолью, высокодифференцированной карциномой. Неверное указание при цитологическом исследовании на злокачественный

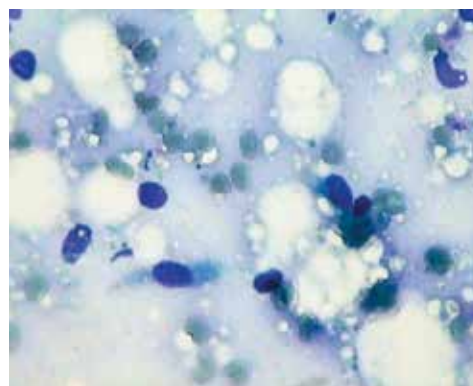
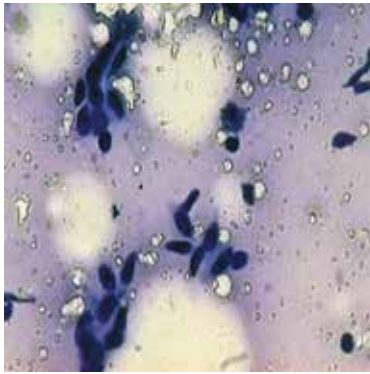


Рис. 2. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Второй компонент фибroadеномы – фибробластоподобные клетки. Окрасивание по Паппенгейму, ×400

Fig. 2. Breast biopsy specimen (cytological smear). Second component of fibroadenoma – fibroblast-like cells. Papanheim staining, ×400



**Рис. 3.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Ювенильная фиброаденома. Пролиферация фибробластоподобных клеток с полиморфизмом. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 200$

**Fig. 3.** Breast biopsy specimen (cytological smear). Juvenile fibroadenoma. Proliferation of fibroblast-like cells with polymorphism. Pappenheim staining,  $\times 200$

процесс при фиброаденоме является редкостью, возможно при недостаточном опыте врача-цитолога или при выраженном клеточном полиморфизме эпителиальных клеток клеточной фиброаденомы.

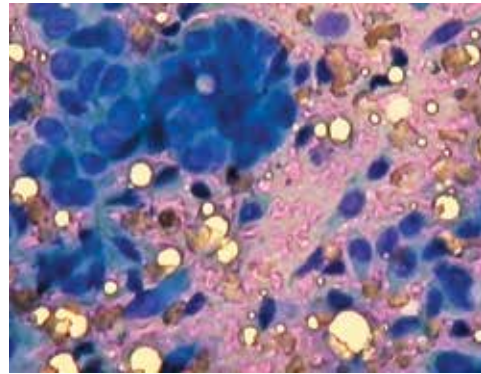
Ювенильную фиброаденому диагностировали у 2 пациенток 16 и 17 лет. При ювенильной фиброаденоме общий принцип строения фиброаденом сохраняется, но стромальный и эпителиальный компоненты отличаются от аналогичных структур в фиброаденомах у взрослых. Эпителиальные комплексы клеток определяются в виде структур с умеренно выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом. Строма характеризуется повышенным содержанием клеточных элементов с овальными и веретенообразными ядрами (рис. 3). Дифференцируют ювенильную фиброаденому прежде всего от филлодной фиброаденомы, реже – от карциномы.

Доброкачественные филлодные опухоли определены у 15 (83,33 %) пациенток, пограничная форма – у 1 (5,56 %), злокачественная – у 2 (11,11 %).

Доброкачественные филлодные опухоли по цитологическим признакам можно разделить на 3 варианта:

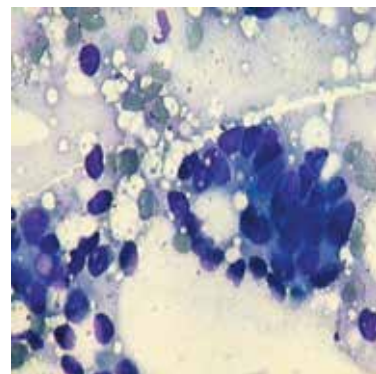
- 1) доброкачественная филлодная опухоль с обязательным присутствием соединительнотканых и эпителиальных клеточных элементов;
- 2) доброкачественная филлодная опухоль с преобладанием эпителиального компонента и скудно представленным соединительнотканым компонентом;
- 3) доброкачественная филлодная опухоль, в которой преобладают клеточные элементы, напоминающие клеточный состав содержимого кистозной полости.

В 1-м варианте цитологических препаратов с доброкачественной филлодной опухолью обнаруживаются участки оксифильного вещества, в которых замурованы фибробластоподобные клетки (рис. 4).



**Рис. 4.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Доброкачественная филлодная опухоль, 1-й вариант. Сочетание соединительнотканых и эпителиальных клеточных элементов. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 400$

**Fig. 4.** Breast biopsy specimen (cytological smear). Benign phyllodes tumor, 1<sup>st</sup> variant. Combination of connective tissue and epithelial cells. Pappenheim staining,  $\times 400$



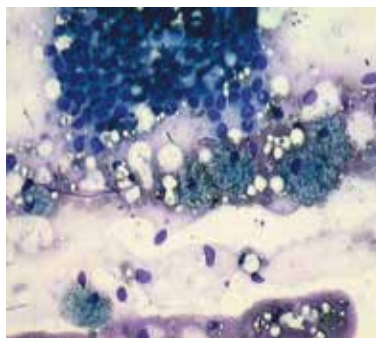
**Рис. 5.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Доброкачественная филлодная опухоль, 2-й вариант. Пролиферация эпителиальных клеточных элементов, единичные фибробластоподобные клетки. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 200$

**Fig. 5.** Breast biopsy specimen (cytological smear). Benign phyllodes tumor, 2<sup>nd</sup> variant. Proliferation of epithelial cells; rare fibroblast-like cells. Pappenheim staining,  $\times 200$

Фибробластоподобные клетки имеют мономорфные гипохромные ядра. Многочисленные эпителиальные комплексы представлены кубическим эпителием. Клетки более крупного размера, чем при фиброаденомах, образуют клеточные скопления в виде бесформенных тяжей.

Во 2-м варианте цитологических препаратов с доброкачественной филлодной опухолью отмечаются в большом количестве клеточные скопления эпителиальных клеток опухоли с ядерным полиморфизмом и лишь единичные фибробластоподобные клетки (рис. 5). Оксифильное вещество не обнаруживается либо обнаруживается в небольшом количестве.

В 3-м варианте цитологических препаратов доброкачественной филлодной опухоли обнаруживаются белковоподобные массы с большим



**Рис. 6.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Доброкачественная филлоидная опухоль, 3-й вариант. Белково-подобные массы с большим количеством гемосидерофагов. Эпителиальный компонент представлен пролиферирующим кубическим эпителием, единичные фибробластоподобные клетки. Окрасивание по Паппенгейму,  $\times 200$

**Fig. 6.** Breast biopsy specimen (cytological smear). Benign phylloid tumor, 3<sup>rd</sup> variant. Protein-like masses with a large number of hemosiderophages. The epithelial component is represented by proliferating cuboidal epithelium; rare fibroblast-like cells. Papanheim staining,  $\times 200$

количеством лизированных эритроцитов и макрофагов (рис. 6). Эпителиальный компонент представлен пролиферирующим кубическим эпителием, в части клеток отмечаются признаки уплощенности цитоплазмы. Элементов стромы немного, она представлена раздельно лежащими фибробластоподобными клетками.

Возможности цитологической диагностики 2-го и 3-го описанных вариантов доброкачественной филлоидной опухоли ограничены. При цитологической диагностике 2-го варианта доброкачественной филлоидной опухоли, когда при пункции преобладают эпителиальные компоненты, составляющие основную группу клеток препарата, высока вероятность цитологического заключения о подозрении на высококодифференцированную аденогенную карциному неспецифического типа. В практической работе в таких случаях возможный вариант цитологического заключения следующий: трудно дифференцировать доброкачественную форму филлоидной опухоли от высококодифференцированной карциномы. Дифференциальными признаками филлоидной опухоли от карциномы являются обширные эпителиальные скопления, отсутствие наложения клеток друг на друга, отсутствие анизохромии в ядрах, умеренный ядерный полиморфизм. При доброкачественной филлоидной опухоли хроматин в ядрах более нежный, равномерный, нет крупных атипических голоядерных элементов. При цитологической диагностике 3-го варианта доброкачественной филлоидной опухоли при получении при пункции белкового содержимого с гемосидерофагами, наличием лизированных эритроцитов, присутствием эпителиальных групп клеток и малочисленным стромальным компонентом цитологическое заключение носит лишь описательный характер. Такие цитологические

картины получены из полостей филлоидной опухоли и могут неправильно расцениваться как истинное содержимое кистозной полости. При 3-м варианте доброкачественной филлоидной опухоли, в отличие от пролиферативной формы фиброзно-кистозной болезни, отсутствуют клетки выстилки кисты, бесструктурные белковые массы имеют оксифильный оттенок, возможно присутствие голых ядер из фибробластоподобных клеток в жидкостном аспирате. Цитологическое заключение о доброкачественной форме филлоидной опухоли возможно только у пациенток, в пункционном материале которых обнаружены соединительнотканые и эпителиальные клеточные элементы, что соответствует 1-му варианту доброкачественной формы филлоидной опухоли.

Для выделения наиболее информативных клеточных признаков в 3 группах доброкачественных фиброэпителиальных опухолей применен многофакторный анализ, в котором оценивали описанные выше признаки (табл. 2). Наиболее значимыми признаками по факторам для фиброаденомы были «фон препаратов: голые округлые и овальные ядра» с факторным весом 0,92 и «клеточные скопления, образующие извитые формы с разветвленными краями» с факторным весом 0,86, для ювенильной фиброаденомы — «признаки полиморфизма клеток фибробластоподобного вида» с факторным весом 0,96. Доброкачественная филлоидная опухоль характеризовалась значимым признаком «участки оформленных оксифильных межклеточных масс» с факторным весом 0,81, а на 2-м этапе исследования — признаком «клеточные скопления эпителиальных клеток с ядерным полиморфизмом» с факторным весом 0,64 (см. табл. 2). На рис. 7 однотипные клеточные признаки 3 доброкачественных типов фиброэпителиальных опухолей молочных желез показаны одним цветом, и из рисунка видно, что однотипных признаков много.

При выполнении дискриминантного анализа для отнесения пациенток к одной из 2 групп (фиброаденомы и доброкачественной филлоидной опухоли) нами использованы 11 исходных, наиболее информативных показателей клеток опухоли (дискриминантные индексы), согласно которым мы классифицировали результаты исследования. В табл. 3 приведены коэффициенты полученных дискриминантных функций.

Исходя из данных табл. 3, клеточные признаки «участки оформленных оксифильных межклеточных масс» и «клеточные скопления эпителиальных клеток с признаками ядерного полиморфизма» наиболее информативны, поскольку имеют максимально значимые F-критерии. Другие цитологические признаки были менее значимы, но также вносили свой вклад в проведение дифференциальной цитологической диагностики. Таким образом, из 11 переменных

**Таблица 2.** Распределение цитологических признаков фиброаденомы, ювенильной фиброаденомы и доброкачественной филоидной опухоли по факторам при проведении многофакторного анализа

**Table 2.** Distribution of cytological characteristics of fibroadenoma, juvenile fibroadenoma and benign phylloides tumor according to factors in multivariate analysis

Клеточный признак Cellular characteristics	Факторный вес клеточного признака Factor weight of cellular characteristics								
	При фиброаденоме In fibroadenoma			При ювенильной фиброаденоме In juvenile fibroadenoma			При доброкачественной филоидной опухоли In benign phylloides tumor		
	Фактор Factor								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Фон препаратов: оксифильные мелкозернистые массы Background: oxyphilic fine-grained masses	—	—	0,48	—	—	—	—	0,48	—
Участки оформленных оксифильных межклеточных масс Areas of oxyphilic interstitial masses	—	0,34	—	—	—	—	0,81	—	—
Участки белковых масс Areas of protein masses	—	—	—	—	—	—	—	—	0,33
Фон препаратов: голые округлые и овальные ядра Background: bare round and oval nuclei	0,92	—	—	—	—	—	—	—	—
Пласты и комплексы мноморфных эпителиальных клеток (кубический эпителий) Layers and clusters of monomorphic epithelial cells (cuboidal epithelium)	—	0,64	—	—	—	—	0,56	—	—
Клеточные скопления образуют извитые формы с разветвлёнными краями Cell clusters form convoluted structures with branchy edges	—	0,86	—	—	—	—	—	—	—
Клеточные скопления эпителиальных клеток с признаками ядерного полиморфизма Clusters of epithelial cells with signs of nuclear polymorphism	—	—	—	—	0,66	—	—	0,64	—
Единичные фибробластоподобные клетки Rare fibroblast-like cells	—	—	—	—	—	0,48	—	—	—
Большое количество фибробластоподобных клеток, образующих скопления Large number of fibroblast-like cells forming clusters	—	—	—	—	—	—	—	0,81	—
Полиморфизм клеток фибробластоподобного вида Polymorphism of fibroblast-like cells	—	—	—	0,96	—	—	—	—	—
Присутствие макрофагов Presence of macrophages	—	—	—	—	—	—	—	—	0,48

**Примечание.** Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (пустые ячейки).  
*Note.* Characteristics are given in order of decreasing their frequency (significance) according to our own data. We are not providing the characteristics with insignificant factor weight (empty cells in the table).



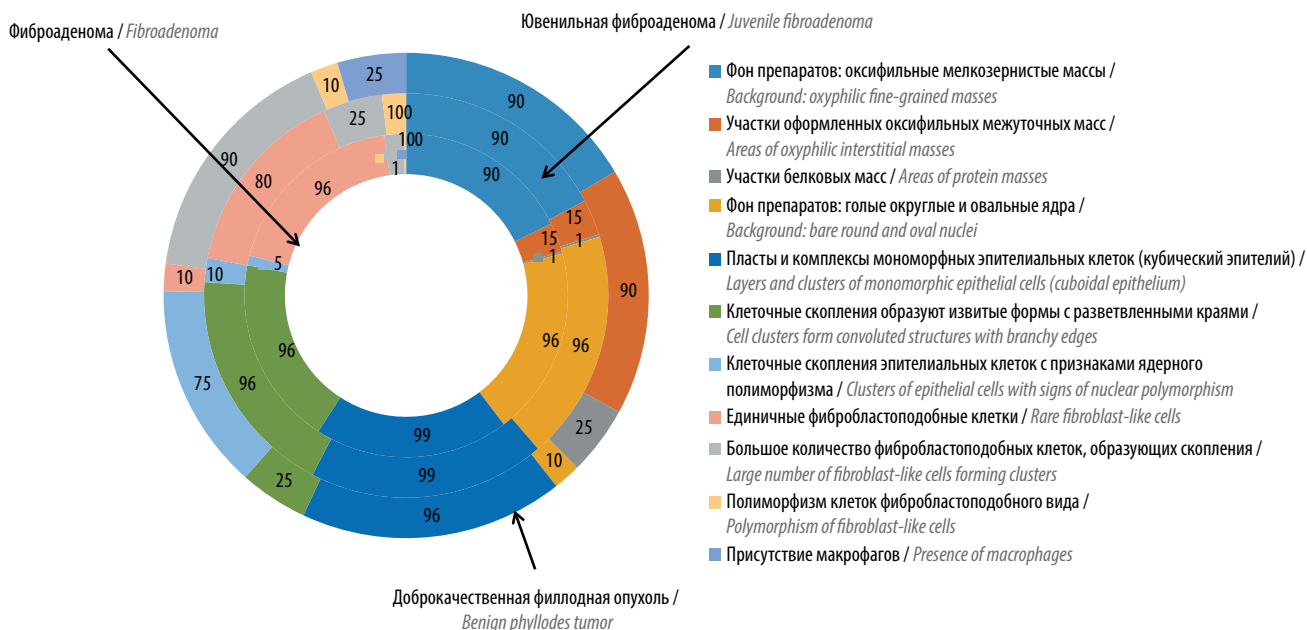


Рис. 7. Сравнение клеточных признаков фиброаденомы, ювенильной фиброаденомы и доброкачественной филлодной опухоли  
Fig. 7. Comparing cellular characteristics of fibroadenoma, juvenile fibroadenoma, and benign phyllodes tumor

(клеточных признаков) статистически достоверны 7, которые обеспечивают максимальные различия между клеточным составом в данных группах больных. По данным дискриминантного анализа доля случаев правильной классификации больных с доброкачественной филлодной опухолью составляет всего 37,97 %,

что свидетельствует о том, что клеточные признаки при световой микроскопии статистически незначимы. Этим фактом можно объяснить трудности дифференцирования данных опухолей.

При пограничных филлодных опухолях, в отличие от доброкачественных, стромальный компонент более

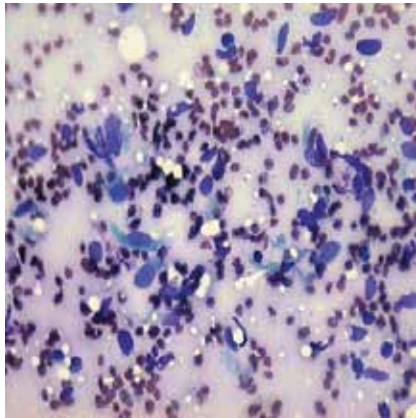
Таблица 3. Значение F-критерия дискриминантных функций для построения классификации фиброаденомы и доброкачественной филлодной опухоли

Table 3. Values of F-test criterion used to develop the classification of fibroadenoma and benign phyllodes tumor

Клеточный признак (переменная) Cellular characteristics (variable)	Значение F-критерия* F-test criterion*	p
Участки оформленных оксифильных межтучочных масс Areas of oxyphilic interstitial masses	20,86	0,000011
Фон препаратов: голые округлые и овальные ядра Background: bare round and oval nuclei	11,37	0,000972
Пласты и комплексы мономорфных эпителиальных клеток (кубический эпителий) Layers and clusters of monomorphic epithelial cells (cuboidal epithelium)	3,98	0,048170
Клеточные скопления образуют извитые формы с разветвленными краями Cell clusters form convoluted structures with branchy edges	17,59	0,000049
Клеточные скопления эпителиальных клеток с признаками ядерного полиморфизма Clusters of epithelial cells with signs of nuclear polymorphism	20,86	0,000011
Большое количество фибробластоподобных клеток, образующих скопления Large number of fibroblast-like cells forming clusters	11,37	0,000972
Полиморфизм клеток фибробластоподобного вида Polymorphism of fibroblast-like cells	3,98	0,048170

\*F-критерий предназначен для проверки гипотезы однородности дисперсий в 2 нормально распределенных совокупностях.

\*F-test is used to assess the equality of variances in 2 populations.

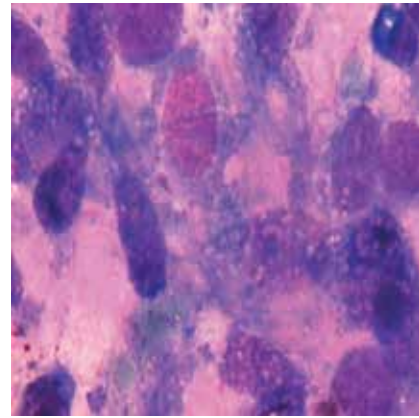


**Рис. 8.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Пограничная филлодная опухоль. Проплиферация полиморфных фибробластоподобных клеток. Окрасивание по Паппенгейму,  $\times 200$

Fig. 8. Breast biopsy specimen (cytological smear). Border phylloid tumor. Proliferation of polymorphic fibroblast-like cells. Papanheim staining,  $\times 200$

выражен, фиброциты образуют обширные группы и пласты, замурованные в оксифильных массах, наряду с большим количеством отдельно лежащих по препарату стромальных опухолевых клеток. Единичные фибробластоподобные клетки имеют крупные полиморфные ядра и длинные извитые отростки хорошо просматриваемой цитоплазмы (рис. 8). Эпителиального компонента меньше, чем при доброкачественной филлодной опухоли. Клеточные характеристики эпителиального компонента аналогичны таковым доброкачественной формы филлодной опухоли. Клеточные элементы стромы с выраженным полиморфизмом ядер настораживают в отношении злокачественного характера опухоли, но убедительных признаков, характерных для саркомы, не наблюдается.

При цитологической диагностике злокачественной филлодной опухоли фон препаратов составляют оксифильные массы, которые образуют тяжи по препарату в виде ярко-малиновых субстанций. В оформленных фрагментах стромы замурованы опухолевые клетки, часть которых напоминает фибробластоподобные элементы, часть — теряет признаки фибробластоподобных клеток (рис. 9). Ядра округляются, имитируя эпителиальные опухолевые клетки. Как правило, утверждение о злокачественном процессе в молочной железе при злокачественной филлодной опухоли трудностей не вызывает. Дифференцировать злокачественную филлодную опухоль с другими саркомами молочных желез можно лишь при выявлении эпителиального компонента. Обильные оксифильные массы при эпителиальных опухолях молочных желез встречаются редко, они могут быть представлены амиллоидом стромы или клеточным детритом. В дифференцируемых со злокачественными филлодными опухолями карциномах в большем или меньшем количестве обнаруживаются железистые комплексы



**Рис. 9.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Злокачественная филлодная опухоль. Полиморфные фибробластоподобные клетки, замурованные в оксифильных массах. Окрасивание по Паппенгейму,  $\times 400$

Fig. 9. Breast biopsy specimen (cytological smear). Malignant phylloid tumor. Polymorphic fibroblast-like cells surrounded by oxyphilic masses. Papanheim staining,  $\times 400$

опухолевых клеток, тогда как при злокачественной филлодной опухоли среди обильных оксифильных масс чаще всего отмечаются отдельно лежащие и не образующие железистоподобных комплексов клетки опухоли, солидно располагающиеся по оксифильным массам и словно замурованные в них.

### Выводы

По нашим данным, фиброаденома, ювенильная фиброаденома и филлодная опухоль, диагностированные у пациенток с использованием цитологического метода, составляют 12; 0,05 и 0,45 % соответственно от числа всех пациенток с заболеваниями молочных желез. Фиброаденомы являются распространенными доброкачественными опухолями, большинство из которых без проблем распознаются при цитологической диагностике. Клеточные и ювенильные фиброаденомы имеют сходные черты с филлодными опухолями и должны быть цитологически распознаны на этапе амбулаторного обследования пациенток. Дифференцирование фиброаденом и доброкачественных филлодных опухолей при дискриминантном анализе показало общность клеточных признаков, доля случаев правильной классификации больных с доброкачественной филлодной опухолью составляет 37,97 %, что объясняет трудности диагностики и вероятность возможных ошибочных заключений в пользу фиброаденомы.

Пограничная и злокачественная филлодные опухоли имеют особые цитологические признаки, позволяющие диагностировать эти формы опухолей. Учитывая различный прогноз фиброэпителиальных опухолей, при дооперационной диагностике важно предположить возможность филлодной опухоли с указанием на ее доброкачественный, пограничный или злокачественный характер, что имеет практическое значение для выбора лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shaaban M., Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast: (Over) treatment of margins – a literature review. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1186–90. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.019.
2. Tse G.M., Niu Y., Shi H.J. Phyllodes tumor of the breast: an update. *Breast Cancer* 2010;17:29–34. DOI: 10.1007/s12282-009-0114-z.
3. Jacklin R.K., Ridgway P.F., Ziprin P. et al. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006;59:454–9. DOI: 10.1136/jcp.2005.025866.
4. Abe M., Miyata S., Nishimura S. et al. Malignant transformation of breast fibroadenoma to malignant phyllodes tumor: long-term outcome of 36 malignant phyllodes tumors. *Breast Cancer* 2011;18:268–72. DOI: 10.1007/s12282-009-0185-x.
5. Foucar C.E., Hardy A., Siziopikou K.P. et al. A mother and daughter with phyllodes tumors of the breast. *Clin Breast Cancer* 2012;12:373–7. DOI: 10.1016/j.clbc.2012.07.011.
6. Lim W.K., Ong C.K., Tan J. et al. Exome sequencing identifies highly recurrent *MED12* somatic mutations in breast fibroadenoma. *Nat Genet* 2014;46:877–80. DOI: 10.1038/ng.3037.
7. Cani A.K., Hovelson D.H., McDaniel A.S. et al. Next-gen sequencing exposes frequent *MED12* mutations and actionable therapeutic targets in phyllodes tumors. *Mol Cancer Res* 2015;13:613–9. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0578.
8. Yoshida M., Sekine S., Ogawa R. et al. Frequent *MED12* mutations in phyllodes tumours of the breast. *Br J Cancer* 2015;112:1703–8. DOI: 10.1038/bjc.2015.116.
9. Pfarr N., Kriegsmann M., Sinn P. et al. Distribution of *MED12* mutations in fibroadenomas and phyllodes tumors of the breast – implications for tumor biology and pathological diagnosis. *Genes Chromosom Cancer* 2015;54:444–52. DOI: 10.1002/gcc.22256.
10. Nagasawa S., Maeda I., Fukuda T. et al. *MED12* exon 2 mutations in phyllodes tumors of the breast. *Cancer Med* 2015;7:1117–21. DOI: 10.1002/cam4.462.
11. Ng C.C.Y., Tan J., Ong C.K. et al. *MED12* is frequent mutated in breast phyllodes tumours: a study of 112 cases. *J Clin Pathol* 2015;68:685–91. DOI: 10.1136/jclin-path-2015-202896.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

## Роль оценки совокупности клинико-морфологических данных для прогнозирования поражения регионарных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы

Ю.С. Шатова, Л.Н. Ващенко, Е.С. Босенко, С.М. Бакулина, В.Н. Касьяненко, Р.Г. Луганская, Н.С. Ратиева  
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;  
Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Юлиана Сергеевна Шатова shat5@rambler.ru

**Цель исследования** — изучение частоты метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов по данным планового патоморфологического исследования и определение группы больных ранним раком молочной железы, которым возможно не выполнять оперативное вмешательство на регионарном лимфатическом коллекторе.

**Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни 485 больных ранним раком молочной железы без клинико-инструментальных признаков поражения регионарных лимфатических узлов, которым 1-м этапом проводилось оперативное вмешательство. **Результаты и выводы.** Значимым клиническим параметром, свидетельствующим об интактности регионарных лимфатических узлов, у пациентов со статусом cN0 (помимо данных пальпации, ультразвукового исследования, маммографии и спиральной рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки) является только размер первичной опухоли  $\leq 1$  см. Уже при стадии cT1c большинство стандартных иммуногистохимических параметров пока не могут быть использованы в качестве предикторов вовлечения регионарных лимфатических узлов. Исключением является высокая дифференцировка опухоли G<sub>1</sub>, которую в сочетании с размером первичной опухоли cT1c также можно рассматривать в качестве значимого фактора.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, регионарные лимфатические узлы, биопсия сигнальных лимфатических узлов, аксиллярная лимфодиссекция

**Для цитирования:** Шатова Ю.С., Ващенко Л.Н., Босенко Е.С. и др. Роль оценки совокупности клинико-морфологических данных для прогнозирования поражения регионарных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):29–34.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-29-34

### Role of clinical and morphological data in prediction of regional lymph node involvement in early-stage breast cancer

Yu.S. Shatova, L.N. Vashchenko, E.S. Bosenko, S.M. Bakulina, V.N. Kasyanenko, R.G. Luganskaya, N.S. Ratieva  
Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

**Objective:** to evaluate the frequency of axillary lymph node metastasis (detected at routine pathomorphological examination) in order to determine the group of patients who do not require lymph node surgery.

**Materials and methods.** We analyzed medical records of 485 patients with breast cancer and no signs (either clinical or instrumental) of regional lymph node involvement who underwent surgery at the first stage of their treatment.

**Results and conclusion.** In patients with cN0 cancer, only the size of primary tumor  $\leq 1$  cm was found to be a significant factor indicating that regional lymph nodes are not involved (in addition to palpation, ultrasound, mammography, and spiral x-ray computed tomography of the chest). In patients with cT1c cancer, the majority of standard immunohistochemical markers cannot yet be used as predictors of regional lymph node involvement. However, tumor differentiation grade G<sub>1</sub> is rather an exclusion, which in combination with the size of the primary tumor cT1c can also be considered as a significant prognostic factor.

**Key words:** breast cancer, regional lymph nodes, sentinel lymph node biopsy, axillary lymph node dissection

**For citation:** Shatova Yu.S., Vashchenko L.N., Bosenko E.S. et al. Role of clinical and morphological data in prediction of regional lymph node involvement in early-stage breast cancer. Opuhkholy zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):29–34.

### Введение

На протяжении последних десятилетий отмечается ярко выраженная тенденция к уменьшению при раке молочной железы (РМЖ) объемов оперативного

вмешательства как на самой молочной железе, так и на лимфатическом коллекторе [1]. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) является рутинной процедурой в большинстве развитых стран мира.

В Российской Федерации метод также рекомендован для применения у больных с клинически не пораженными регионарными лимфатическими узлами (ЛУ). И если необоснованность полной аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) при отсутствии поражения ЛУ этой зоны является абсолютно доказанной многочисленными рандомизированными исследованиями [2–4], то вопрос о тактике при выявлении метастазов в сигнальных ЛУ обсуждается до сих пор. Начало этой дискуссии положили данные об отсутствии различий в качестве локального контроля у больных с 1–2 метастазами в подкрыльцовых ЛУ после АЛД и при ее отсутствии, опубликованные А.Е. Giuliano и соавт. [5, 6]. Позже появились и данные других исследований [7], включая даже несколько спорные сообщения о результатах лечения пациентов без АЛД и группы больных с 3 и более метастазами в регионарных ЛУ [8]. По мнению некоторых авторов, эта информация ставит под сомнение целесообразность БСЛУ [9], тем более что на современном этапе очевидно, что прогноз заболевания и тактика лечения большинства новообразований молочной железы в первую очередь определяются биологией опухоли [10]. Логично предположить, что БСЛУ не является столь однозначно необходимой процедурой у всех больных РМЖ с клиническим статусом N0, тем более при планируемой органосохраняющей операции. К тому же проведение адьювантной лучевой терапии – обязательное условие в этом случае, а результаты рандомизированных исследований, указывающие на отсутствие необходимости выполнения АЛД у этой категории больных даже при поражении 1–2 ЛУ, достаточно однозначны [11]. В совокупности все это усиливает интерес к вопросу о возможности отказа от БСЛУ, и от АЛД. При этом в качестве диагностических методик и путей мониторинга предпочтение отдается неинвазивным методам [12]. К сожалению, на настоящий момент результатов запланированных и проводимых рандомизированных исследований, в частности SOUND [9], еще не получено, поэтому на современном этапе с точки зрения клинических рекомендаций БСЛУ остается единственной альтернативой АЛД [13]. Продолжают разрабатываться и новые способы детекции сигнальных ЛУ, и новое медицинское оборудование для этого [14]. С другой стороны, частота выявления при плановом патоморфологическом исследовании метастазов в подмышечных ЛУ при отсутствии данных об их поражении до операции достаточно велика – 16,7–18,0 % [15, 16].

Итак, АЛД и БСЛУ сейчас рассматриваются лишь как диагностические процедуры, позволяющие оценить состояние регионарного лимфатического коллектора [17], поэтому возрождение интереса к возможности оценки совокупности клинико-морфологических данных для прогнозирования поражения регионарных ЛУ при раннем РМЖ вполне объяснимо.

**Цель настоящего исследования** – изучить частоту метастатического поражения подмышечных ЛУ по данным планового патоморфологического исследования у больных ранним РМЖ без признаков поражения ЛУ по данным предварительного обследования и определить группу больных, которым возможно не выполнять оперативное вмешательство на регионарном лимфатическом коллекторе.

#### Материалы и методы

Нами проанализированы истории болезни 485 больных РМЖ, получавших лечение в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России в 2017–2018 гг., которым 1-м этапом проводилось оперативное вмешательство. Средний возраст пациенток составил 59,2 года, варьируя от 32 до 83 лет. У всех больных для исключения метастатического поражения регионарного коллектора помимо данных пальпации оценивали результаты ультразвукового исследования регионарных ЛУ, билатеральной маммографии и спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Критерии включения пациенток в исследование: гистологическая верификация РМЖ, степень распространенности опухолевого процесса cT1–2N0M0, подтвержденная клинически, сонографически и рентгенологически, отсутствие необходимости проведения неoadьювантной терапии по решению консилиума. Всем больным выполнялась либо радикальная мастэктомия с реконструкцией или без нее, либо тот или иной вариант органосохраняющей операции. Выбор объема оперативного вмешательства на молочной железе был обусловлен клинической ситуацией, исходным состоянием молочных желез, пожеланиями пациентки. Во всех случаях выполнялась полная стандартная лимфодиссекция I–II уровней. Плановое морфологическое исследование операционного материала, включая удаленные ЛУ, проводили по стандартной методике. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

#### Результаты

Частота поражения подкрыльцовых ЛУ в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса представлена в табл. 1. Среднее количество ЛУ, удаляемых в ходе лимфодиссекции, – 11 (от 4 до 24). Степень распространенности cT1aN0M0 у больных не встречалась.

Таким образом, у больных с размерами первичной опухоли  $\leq 1$  см ( $n = 23$ ) ни в одном случае не отмечено метастатического поражения регионарного лимфатического коллектора по результатам планового патоморфологического исследования. Частота выявления метастатически пораженных ЛУ закономерно

**Таблица 1.** Частота поражения подкрыльцовых лимфатических узлов в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса  
**Table 1.** Frequency of axillary lymph node involvement depending on tumor stage

Степень распространенности опухолевого процесса (число больных) Tumor stage (number of patients)	Количество удаленных лимфатических узлов, <i>n</i> (среднее) Number of lymph nodes removed, <i>n</i> (mean)	Число пациенток с метастазами после планового патоморфологического исследования, <i>n</i> (%) Number of patients with metastasis after routine pathomorphological examination, <i>n</i> (%)	Количество пораженных лимфатических узлов у одной пациентки, <i>n</i> (среднее) Number of lymph nodes affected in one patient, <i>n</i> (mean)
cT1bN0M0 ( <i>n</i> = 23)	4–21 (10,0)	0	0
cT1cN0M0 ( <i>n</i> = 117)	4–22 (11,5)	20 (17,1) *	1–7 (2,0)
cT2N0M0:			
21–30 мм ( <i>n</i> = 311)	4–24 (11,0)	71 (22,8)*	1–6 (2,2)
31–40 мм ( <i>n</i> = 22)	6–22 (11,5)	7 (31,8)*	1–8 (2,3)
41–45 мм ( <i>n</i> = 12)	9–17 (13,0)	4 (33,3)*	1–5 (2,2)
41–45 мм ( <i>n</i> = 12)			

\*Различия достоверны в отношении группы cT1bN0M0 ( $p < 0,05$ ).

\*Significant differences when compared to the cT1bN0M0 group ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 2.** Частота поражения подкрыльцовых лимфатических узлов в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса и возраста пациенток, %  
**Table 2.** Frequency of axillary lymph node involvement depending on tumor stage and patient's age, %

Возраст пациенток, лет Patient's age, years	Группа cT1cN0M0 ( <i>n</i> = 117) Group cT1cN0M0 ( <i>n</i> = 117)	Группа cT2N0M0 21–30 мм ( <i>n</i> = 311) Group cT2N0M0 21–30 mm ( <i>n</i> = 311)	Группа cT2N0M0 31–40 мм ( <i>n</i> = 22) Group cT2N0M0 31–40 mm ( <i>n</i> = 22)	<i>p</i>
≤55	21,2 (11/52)	18,3 (17/93)	40,0 (2/5)	>0,05
56–65	12,1 (4/33)	28,5 (35/123)	40,0 (2/5)	
>65	15,6 (5/32)	18,9 (18/95)	25,0 (3/12)	

возрастает по мере увеличения размеров первичной опухоли. Группа больных с распространенностью опухолевого процесса cT2N0M0 41–50 мм была малочисленна, поэтому в дальнейшем нами не рассматривалась.

Зависимости частоты выявления поражения регионарных ЛУ от возраста пациентки не выявлено (табл. 2). В группе с распространенностью опухолевого процесса cT1cN0M0 (*n* = 117) средний возраст больных без поражения ЛУ составил 55,6 года, с поражением ЛУ – 56,9 года. При этом у больных в возрасте до 55 лет частота метастатического поражения ЛУ была 21,2 % (11 случаев из 52), 56–65 лет – 12,1 % (4 случая из 33), старше 65 лет – 15,6 % (5 случаев из 32). В группе с распространенностью опухолевого процесса cT2N0M0 21–30 мм (*n* = 311) средний возраст пациенток без поражения ЛУ составил 59 лет, с поражением ЛУ – 59,8 года. При этом у больных в возрасте до 55 лет частота метастатического поражения ЛУ была 18,3 % (17 случаев из 93), 56–65 лет – 28,5 %

(35 случаев из 123), старше 65 лет – 18,9 % (18 случаев из 95). В группе с распространенностью опухолевого процесса cT2N0M0 31–40 мм (*n* = 22) средний возраст пациенток без поражения и с поражением ЛУ составил 66 и 64,6 года соответственно, при этом у больных в возрасте до 55 лет и 56–65 лет частота поражения была 40 % (2 случая из 5), старше 65 лет – 25 % (3 случая из 12).

В группе с распространенностью опухолевого процесса T1cN0M0 положительные ЛУ выявлены у 15,5 % (16 из 103) пациенток с экспрессией рецепторов эстрогенов и у 28,6 % (4 из 14) пациенток без экспрессии рецепторов эстрогенов (табл. 3), в группе с распространенностью опухолевого процесса cT2N0M0 21–30 мм – у 23 % (61 из 265) и 15,2 % (7 из 46) пациенток, в группе с распространенностью опухолевого процесса cT2N0M0 31–40 мм – у 25 % (4 из 16) и 33,3 % (2 из 6) пациенток соответственно.

В группе с распространенностью опухолевого процесса T1cN0M0 положительные ЛУ выявлены у 18,8 %

**Таблица 3.** Частота поражения подкрыльцовых лимфатических узлов в зависимости от статуса опухоли по экспрессии рецепторов эстрогенов, %  
**Table 3.** Frequency of axillary lymph node involvement depending on the level of estrogen receptor expression in tumor, %

Статус опухоли по экспрессии рецепторов эстрогенов Estrogen receptor status of tumor	Группа cT1cN0M0 (n = 117) Group cT1cN0M0 (n = 117)	Группа cT2N0M0 21–30 мм (n = 311) Group cT2N0M0 21–30 mm (n = 311)	Группа cT2N0M0 31–40 мм (n = 22) Group cT2N0M0 31–40 mm (n = 22)	p
Положительный Positive	15,5 (16/103)	23,0 (61/265)	25,0 (4/16)	>0,05
Отрицательный Negative	28,6 (4/14)	15,2 (7/46)	33,3 (2/6)	

**Таблица 4.** Частота поражения подкрыльцовых лимфатических узлов в зависимости от статуса опухоли по экспрессии рецепторов прогестерона, %  
**Table 4.** Frequency of axillary lymph node involvement depending on the level of progesterone receptor expression in tumor, %

Статус опухоли по экспрессии рецепторов прогестерона Progesterone receptor status of tumor	Группа cT1cN0M0 (n = 117) Group cT1cN0M0 (n = 117)	Группа cT2N0M0 21–30 мм (n = 311) Group cT2N0M0 21–30 mm (n = 311)	Группа cT2N0M0 31–40 мм (n = 22) Group cT2N0M0 31–40 mm (n = 22)	p
Положительный Positive	18,8 (12/64)	22,4 (37/165)	33,3 (2/6)	>0,05
Отрицательный Negative	15,1 (8/53)	24,4 (38/156)	25,0 (4/16)	

**Таблица 5.** Частота поражения подкрыльцовых лимфатических узлов в зависимости от HER2/neu-статуса опухоли, %  
**Table 5.** Frequency of axillary lymph node involvement depending on HER2/neu status of tumor, %

Статус опухоли по HER2/neu HER2/neu status of tumor	Группа cT1cN0M0 (n = 117) Group cT1cN0M0 (n = 117)	Группа cT2N0M0 21–30 мм (n = 311) Group cT2N0M0 21–30 mm (n = 311)	Группа cT2N0M0 31–40 мм (n = 22) Group cT2N0M0 31–40 mm (n = 22)	p
Положительный Positive	26,7 (4/15)	25,6 (10/39)	20,0 (1/5)	>0,05
Отрицательный Negative	15,7 (16/102)	23,2 (63/272)	35,3 (6/17)	

(12 из 64) пациенток с высоким уровнем экспрессии рецепторов прогестерона и у 15,1 % (8 из 53) пациенток с нулевым или низким ( $\leq 20$ ) уровнем экспрессии рецепторов прогестерона (табл. 4), в группе с распространенностью опухолевого процесса cT2N0M0 21–30 мм – у 22,4 % (37 из 165) и 24,2 % (38 из 156) пациенток, в группе с распространенностью опухолевого процесса cT2N0M0 31–40 мм – у 33,3 % (2 из 6) и 25 % (4 из 16) пациенток соответственно.

Зависимости частоты выявления поражения регионарных ЛУ от HER2/neu-статуса опухоли также не установлено (табл. 5), равно как и от уровня индекса пролиферативной активности Ki-67 (табл. 6).

Степень дифференцировки опухоли (G) была определена у 309 больных (табл. 7).

### Обсуждение

Фактом, заслуживающим особого интереса, является отсутствие по данным планового патоморфологического исследования метастазов в подкрыльцовых ЛУ у всех больных с опухолями размером  $\leq 1$  см. Аналогичная закономерность отмечена и другими авторами [18, 19]. При более детальном рассмотрении этой группы пациенток ( $n = 23$ ) установлено, что этот факт не зависел ни от их возраста (4 из них были моложе 55 лет, 10 – в возрасте от 56 до 65 лет, остальные старше 65 лет), ни от степени дифференцировки опухоли. Подавляющее большинство (22 из 23) больных имели люминальные опухоли с уровнем Ki-67  $\leq 50$  %, и только у 1 пациентки с HER2/neu<sup>+</sup> нелюминальной опухолью уровень Ki-67 был 85 %. Что касается степени дифференцировки опухоли, то из 9 больных

**Таблица 6.** Частота поражения подмышечных лимфатических узлов в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли, %  
**Table 6.** Frequency of axillary lymph node involvement depending on Ki-67 level in tumor, %

Уровень Ki-67 в опухоли, % Ki-67 level in tumor, %	Группа cT1cN0M0 (n = 117)	Группа cT2N0M0 21–30 мм (n = 311)	Группа cT2N0M0 31–40 мм (n = 22)	p
≤20	16,7 (11/66)	21,4 (33/154)	25,0 (2/8)	>0,05
21–50	14,0 (6/43)	24,5 (25/102)	42,9 (3/7)	
>50	12,5 (1/8)	20,0 (11/55)	28,6 (2/7)	

**Таблица 7.** Частота поражения подмышечных лимфатических узлов в зависимости от степени дифференцировки опухоли, %  
**Table 7.** Frequency of axillary lymph node involvement depending on tumor differentiation grade, %

Степень дифференцировки опухоли, G Tumor differentiation grade, G	Группа cT1cN0M0 (n = 75)	Группа cT2N0M0 21–30 мм (n = 216)	Группа cT2N0M0 31–40 мм (n = 18)
G <sub>1</sub>	0	20,0 (1/5)	0
G <sub>2</sub>	15,1* (8/53)	19,0 (29/153)	38,5* (5/13)
G <sub>3</sub>	21,1* (4/19)	39,7 (23/58)	25,0* (1/4)

\*p < 0,1 при сравнении с группой G<sub>1</sub>.  
\*p < 0,1 when compared to group G<sub>1</sub>.

с опухолями категории G<sub>1</sub> только у 1 (11,1 %) пациентки с распространенностью опухолевого процесса T2N0M0 21–30 мм были выявлены метастазы в регионарные ЛУ. Это полностью соответствует данным литературы [20]. Тем не менее, учитывая малочисленность группы больных с опухолями категории G<sub>1</sub>, делать какие-либо выводы было бы преждевременно.

### Выводы

Таким образом, значимым клиническим параметром, свидетельствующим об интактности регионарных ЛУ, у больных со статусом cN0 (помимо данных

пальпации, ультразвукового исследования, маммографии и спиральной рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки) является только размер первичной опухоли ≤1 см. Уже при стадии cT1c большинство стандартных иммуногистохимических параметров пока не могут быть использованы в качестве предикторов вовлечения регионарных лимфатических узлов. Исключением является высокая дифференцировка опухоли G<sub>1</sub>, которую в сочетании с размером первичной опухоли cT1c также можно рассматривать в качестве значимого фактора. Однако необходимы дальнейшие исследования с включением большего числа больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Garcia-Etienne C.A., Mansel R.E., Tomatis M. et al. Trends in axillary lymph node dissection for early-stage breast cancer in Europe: Impact of evidence on practice. *Breast* 2019;45:89–96. DOI: 10.1016/j.breast.2019.03.002.
- Véronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6): 546–53. DOI: 10.1056/NEJMoa012782.
- Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(9):599–609. DOI: 10.1093/jnci/djj158.
- Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):927–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- Giuliano A.E., McCall L., Beitsch P. et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426–32. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.
- Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *J Am Med Ass* 2011;305(6):569–75.



7. Galimberti V., Cole B.F., Zurrada S. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297–305.
8. Bonneau C., Hequet D., Estevez J.P. et al. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. *EJSO* 2015;41:998–1004.
9. Gentilini O., Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSound). *Breast* 2012;21(5):678–681. DOI: 10.1016/j.breast.2012.06.013.
10. Straver M.E., Meijnen P., van Tienhoven G. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(5):731–7.
11. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
12. Xing H., Song C.L., Li W.J. Meta-analysis of lymph node metastasis of breast cancer patients: clinical value of DWI and ADC value. *Eur J Radiol* 2016;85(6):1132–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.019.
13. Wright G.P., Mater M.E., Sobel H.L. et al. Measuring the impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial on breast cancer surgery in a community health system. *Am J Surg* 2015;209(2):240–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.07.001.
14. Кит О.И., Максимов А.Ю., Полупанов Н.С. и др. Разработка портативного прибора радионуклидной диагностики в онкологии. Современные проблемы науки и образования 2019;1. Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28444>. [Kit O.I., Maksimov A.Yu., Polupanov N.S. et al. Development of portable radionuclide diagnostics device for cancer diagnosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Current Problems of Science and Education 2019;1. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28444>. (In Russ.)].
15. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Вопросы онкологии 2017;63(2):267–73. [Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Komyakhov A.V. et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: experience of N.N. Petrov Research Institute of Oncology. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2017;63(2):267–73. (In Russ.)].
16. Zavagno G., Del Bianco P., Koussis H.G. et al. Clinical impact of false-negative sentinel lymph nodes in breast cancer. *EJSO* 2008;34:620–5.
17. Jianwei Z., Shuyan C., Huimin S. et al. Positive non-sentinel axillary lymph nodes in breast cancer with 1–2 sentinel lymph node metastases. *Medicine* 2018;97(4):13015.
18. Родионов В.В., Панченко С.В., Идрисова С.Р. и др. Номограмма для прогнозирования вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2015;61(3):435–8. [Rodionov V.V., Panchenko S.V., Idrisova S.R. et al. Nomogram to predict the risk of regional lymph node metastasis in patients with early-stage breast cancer. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2015;61(3):435–8. (In Russ.)].
19. Yun S.J., Sohn Y.M., Seo M. Risk stratification for axillary lymph node metastases in breast cancer patients: what clinicopathological and radiological factors of primary breast cancer can predict preoperatively axillary lymph node metastases? *Ultrasound Q* 2017;33(1):15–22. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000249.
20. Yoshihara E., Smeets A., Laenen A. et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast* 2013;22(3):357–61. DOI: 10.1016/j.breast.2012.09.003.

#### Вклад авторов

Ю.С. Шатова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Л.Н. Вашченко: административная поддержка исследования, редактирование текста рукописи, научная консультация; Е.С. Босенко, С.М. Бакулина, В.Н. Касьяненко, Р.Г. Луганская, Н.С. Ратиева: получение данных для анализа.

#### Authors' contributions

Yu.S. Shatova: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing; L.N. Vashchenko: administrative support for the study, article editing, scientific advice; E.S. Bosenko, S.M. Bakulina, V.N. Kasyanenko, R.G. Luganskaya, N.S. Ratieva: obtaining data for analysis.

**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.

**Статья поступила:** 28.01.2019. **Принята к публикации:** 10.04.2019.

**Article received:** 28.01.2019. **Accepted for publication:** 10.04.2019.

## Химиоэмболизация с помощью гепасфер в лечении больных с рецидивными опухолями малого таза

А.Г. Кедрова<sup>1,2</sup>, Д.П. Лебедев<sup>1</sup>, Е.А. Звездкина<sup>1</sup>, Д.А. Астахов<sup>1</sup>, В.В. Косый<sup>1</sup>, Р.В. Ищенко<sup>1,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>кафедра хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России;  
Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

**Контакты:** Анна Генриховна Кедрова [kedrova.anna@gmail.com](mailto:kedrova.anna@gmail.com)

Метод трансартериальной химиоэмболизации доминантных артерий опухоли — минимально инвазивная процедура, выполняемая в интервенционной радиологии для остановки кровоснабжения опухоли с непосредственным цитотоксическим действием — изначально применялся в чрезвычайных ситуациях, но с течением времени завоевал доверие клиницистов и стал использоваться планомерно у клинически симптомных больных, когда при ангиографии выявляются хорошо кровоснабжающиеся опухоли, малодоступные для абляции или хирургического удаления, в том числе и в нестандартных ситуациях лечения сложных пациентов. Селективная катетеризация доминантных артерий рецидивных опухолей с химиоэмболизацией лекарственно-насыщаемыми микросферами — крайне сложная задача, так как в большинстве случаев рецидивные опухоли имеют очень мелкую разветвленную сеть сосудов, расположенных без первичной анатомии. Микросферы HepaSphere за счет своей гидрофильности и биологической совместимости с тканями позволяют депонировать химиопрепарат в самой опухоли и достигают длительного лекарственного действия на нее. В итоге выраженные гемостатический и противоопухолевый эффекты подтверждаются морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Сегодня трансартериальная химиоэмболизация чаще применяется при лечении первичных опухолей, все больше завоевывая нишу в комплексной терапии пациенток с опухолями таза.

В статье приводится анализ данных 14 больных с рецидивными опухолями, локализованными в области таза, у которых химиоэмболизация гепасферами, насыщенными доксорубицином или иринотеканом, проводилась как метод паллиативной спасительной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная химиоэмболизация, рецидивы опухолей в малом тазу, кровотечение из рецидивной опухоли таза, HepaSphere

**Для цитирования:** Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Звездкина Е.А. и др. Химиоэмболизация с помощью гепасфер в лечении больных с рецидивными опухолями малого таза. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):35–41.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-35-41

### Chemoembolization with HepaSpheres in the treatment of recurrent pelvic tumors

A.G. Kedrova<sup>1,2</sup>, D.P. Lebedev<sup>1</sup>, E.A. Zvezdkina<sup>1</sup>, D.A. Astakhov<sup>1</sup>, V.V. Kosyy<sup>1</sup>, R.V. Ishchenko<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, 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;  
91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

<sup>3</sup>Department of Surgery, 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 Boulevard, Moscow 115682, Russia

Transarterial chemoembolization of the main vessels feeding the tumor is a minimally invasive procedure, which is intended to block off the blood supply to the tumor and to deliver a cytotoxic agent to tumor cells. Initially, this method was used in emergency cases, but later it gained the trust of clinicians, who began to use it in non-emergency patients with clinical manifestations, when angiography showed well-supplied tumors inaccessible for ablation or surgical removal, including those in non-standard difficult cases.

Selective catheterization of dominant arteries in recurrent tumors along with chemoembolization with drug-eluting microspheres is extremely challenging, since most of recurrent tumors have a well-developed neovascular network. HepaSphere microspheres, due to their hydrophilicity and high biological compatibility with tissues, allow the deposition of a chemotherapeutic agent in the tumor. This therapy provides pronounced hemostatic and antitumor effects confirmed by morphological and immunohistochemical examination. Currently, transarterial chemoembolization is mainly used for primary tumors and becomes increasingly popular as an element of combination therapy for patients with pelvic tumors. In this article, we analyze clinical data for 14 patients with recurrent pelvic tumors who underwent chemoembolization with HepaSpheres loaded with doxorubicin or irinotecan as a part of their palliative care.

**Key words:** arterial chemoembolization, recurrent pelvic tumors, bleeding from recurrent pelvic tumors, HepaSphere

**For citation:** Kedrova A.G., Lebedev D.P., Zvezdkina E.A. et al. Chemoembolization with HepaSpheres in the treatment of recurrent pelvic tumors. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):35–41.*

## Введение

Рецидивные злокачественные опухоли малого таза представляют большую проблему для лечения больных. Несмотря на высокую эффективность первичного лечения злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, рецидивы, локализованные в области малого таза, встречаются у 15 % больных [1]. Причины возникновения рецидивов всегда индивидуальны: это и биологические свойства опухоли в виде химиолучевой резистентности, и недостаточно радикальная первичная операция с отсроченной или не проведенной лучевой терапией. Лечение для таких пациенток всегда персонализировано и зависит от функционального статуса больной, объема, формы, структуры и типа опухоли, объема и сроков выполненного первичного лечения, рисков осложнений (например, перфорации смежных полых органов). Эффективность терапии у таких больных напрямую зависит от функциональных резервов пациентки и ее настроя на лечение [2].

Хирургия, химиотерапия или их комбинация обеспечивают эффективное лечение ранних стадий местно-распространенного рака шейки, тела и придатков матки [3]. Частота неудач при лечении составляет более 15 % для I–II стадий заболевания (по классификации FIGO) и 40–60 % – для III стадии [1, 4]. Тем не менее варианты лечения для пациенток с рецидивом, отдаленными метастазами или нерезектабельным локальным рецидивом крайне ограничены, такие больные имеют плохой прогноз и низкую 5-летнюю выживаемость, составляющую 5–15 % [5]. В исследовании В.Ж. Monk и соавт. комбинированное лечение паклитакселом и препаратом из группы платины значительно увеличивало выживаемость без прогрессирования больных метастатическим раком шейки матки, но медиана общей выживаемости оставалась очень низкой – от 7 до 12 мес [6]. При этом обращает на себя внимание большое число случаев кровотечения из опухоли, которое становится не только серьезной угрозой для жизни, но и не позволяет проводить системную терапию. В связи с этим существует необходимость совершенствования методик остановки влагалищных кровотечений при рецидивных опухолях малого таза и разработки новых подходов к комбинированной химиотерапии у таких больных.

Попытка применения эмболизации артерий таза как альтернативы перевязке внутренней подвздошной артерии при послеродовом кровотечении из влагалища была предпринята в 1979 г. Метод оправдал себя и с тех

пор применяется в качестве срочной помощи для остановки послеродовых, послеабортных, шеечных кровотечений, в лечении артериовенозных мальформаций [7]. Однако при остановке кровотечений из злокачественных опухолей метод простой эмболизации артерий, несмотря на успешный гемостаз, приводит к острой ишемии опухоли, ее отеку, активации факторов неоангиогенеза и инфильтративному росту, что ухудшает дальнейшее лечение. По этой причине для остановки кровотечения из злокачественной опухоли на смену простой эмболизации опухолевых артерий пришел современный метод суперселективной трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) микросферами HepaSphere (Merit Medical, США), депонирующими химиопрепарат в самой опухоли. Селективная катетеризация доминантных артерий рецидивных опухолей с химиоэмболизацией лекарственно-насыщаемыми микросферами – крайне сложная задача, так как в большинстве случаев рецидивные опухоли имеют очень мелкую разветвленную сеть сосудов, расположенных без первичной анатомии [8]. Микросферы HepaSphere за счет своей гидрофильности и биологической совместимости с тканями позволяют депонировать химиопрепарат и достигать длительного лекарственного действия на опухоль [9]. Таким образом, метод ТАХЭ позволяет использовать 2 эффекта: остановку кровотечения и адресную доставку химиопрепарата для создания высокой концентрации лекарства в опухоли [10, 11]. Сегодня технологический прогресс в эндоваскулярной хирургии позволяет осуществлять суперселективные воздействия на опухоль за счет разработки более совершенных микрокатетеров и гепасфер различного диаметра, насыщаемых доксорубицином или иринотеканом [9], что позволяет выбирать лекарственное средство в зависимости от типа опухоли.

Трансартериальная суперселективная химиоэмболизация является минимально инвазивной, технически сложной и эффективной процедурой, особенно для уменьшения размеров опухолей печени, мягких тканей, метастазов рака толстой кишки, рака молочной железы и других солидных опухолей. Начав применяться у пациентов в чрезвычайных ситуациях, метод завоевал доверие клиницистов и стал использоваться планомерно у клинически симптомных больных, когда при ангиографии выявляются хорошо кровоснабжающиеся опухоли, малодоступные для абляции или хирургического удаления, в том числе и в нестандартных ситуациях лечения сложных больных [2, 12].

Сегодня ТАХЭ чаще используется в лечении первичных опухолей, все больше завоевывая нишу в комплексном лечении пациенток с опухолями таза [13, 14].

**Цель исследования** — анализ данных больных с рецидивными опухолями, локализованными в области таза, у которых химиоэмболизация гепасферами, насыщенными доксорубицином или иринотеканом, проводилась как метод паллиативной спасительной терапии.

#### Материалы и методы

Мы приводим описание 14 случаев применения метода ТАХЭ при местно-распространенных рецидивных опухолях, локализованных в малом тазу. Все операции выполнены в период с февраля 2016 г. по март 2019 г. в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России». Во всех случаях показанием к ТАХЭ артерий, кровоснабжающих опухоль, был высокий риск массивных вагинальных кровотечений. Возраст пациентов составлял от 39 до 94 лет. Распределение больных по типам рецидивов отражено в таблице.

Все больные осматривались онкогинекологом, им проводили забор и морфологическое исследование биопсийного материала, магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, компьютерную томографию органов грудной полости для оценки поражений легких, определяли маркеры СА-125, SCC, СА-19-9. Морфологически рецидивные опухоли были крайне гетерогенны, общее состояние больных по шкале ECOG оценивалось как 0–1 балл в 11 случаях и 2 балла — в 3 случаях.

Трансартериальная суперселективная химиоэмболизация проводилась для остановки кровотечения с максимальным лекарственным эффектом с паллиативной целью. Достичь цели помогает правильный выбор диаметра катетера и микросфер. Размеры гепасфер, использовавшихся при проведении ТАХЭ, были различны и составляли 30–60, 50–100, 100–150 и 150–200 мкм. При насыщении цитостатиком гепасферы увеличивались в диаметре в 4 раза, принимая размер 120–240, 200–400, 400–600 и 600–800 мкм соответственно. При рецидивных опухолях чаще применялись гепасферы размером 50–100 мкм.

Всем представленным пациенткам выполнены коррекция гемодинамических показателей и оценка распространенности онкологического заболевания, проведен онкологический консилиум, где принято решение о выполнении ТАХЭ гепасферами. Семи больным операция выполнена в день поступления, остальным 7 — через 1–2 дня.

У 6 больных 1-м этапом выполнены трансуретральное стентирование мочеточников для восстановления пассажа мочи и ангиография сосудов таза с одномоментным выбором методики микрокатетеризации сосудов. По результатам ангиографии основной кровотока опухоли исходил из ветвей внутренних подвздошных артерий, что позволило через правый лучевой или бедренный доступ завести коаксиальный гидрофильный микрокатетер. После выполнения ангиографии для уточнения архитектоники неоангиогенеза в доминантные артерии опухоли по микрокатетеру вводилась взвесь микроэмболов NeraSphere (Merit Medical, США). Обычно использовались 2 флакона гепасфер по 25 мг, насыщенных 100 мг иринотекана (Иритен, ООО «ЛЭНС-Фарм», Россия) или 50 мг доксорубина (ООО «ЛЭНС-Фарм»). У всех пациенток после остановки кровотечения успешно проведены коррекция гемодинамических показателей и противоболевая терапия.

Трем пациенткам ТАХЭ была выполнена дважды с промежутком 2,5–3,0 мес для достижения максимального эффекта.

В целом общее время эндоваскулярных операций составляло от 30 до 90 мин, объем затраченного контрастного препарата «Омнипак 300» — 100 мл.

#### Результаты

Во всех случаях удалось достичь хорошего контроля над кровотечением к концу 3–4-х суток, максимальный эффект по уменьшению размеров опухолей достигался к 7–10-му дню. В среднем размеры опухолей уменьшались на 1,5–3,0 см и сохранялись стабильно более 3 мес. Трех пациенток удалось прооперировать в объеме передней или задней экзентерации органов таза с опухолью.

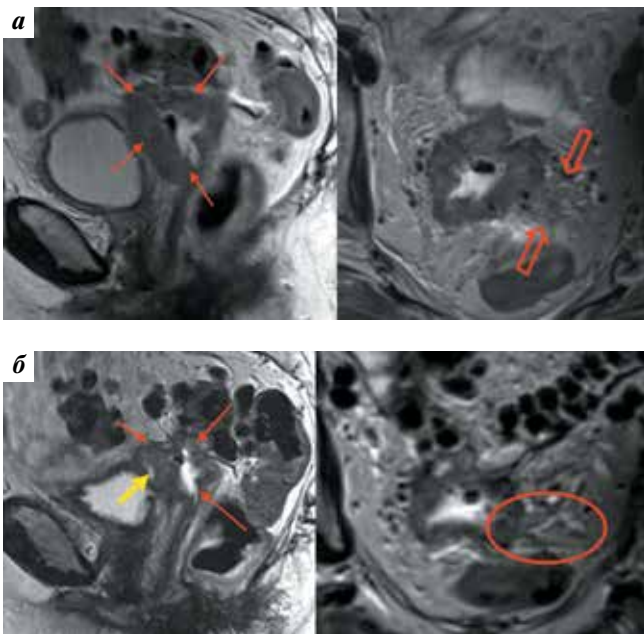
В результате исходных больших размеров опухоли у 3 пациенток возник пузырно-влагалищный свищ, что потребовало операции. Дополнительно из неблагоприятных событий, имевших место в первые 2–3 дня после операции, отмечен выраженный болевой синдром, который купировался 4–6 инъекциями промедола в сутки. С учетом этого факта после 4 случаев все пациентки получали ТАХЭ под эпидуральной продленной анестезией, что позволило сделать данную процедуру более комфортной.

В 1 случае метод применен у 94-летней пациентки с рецидивом рака тела матки в малом тазу (см. рис. 1, 2). Возраст не явился противопоказанием для метода, и эффект был достигнут полностью в отношении как гемостаза, так и уменьшения размеров опухоли.

В остальном методику можно признать безопасной, так как даже в случае добавления системной химиотерапии фебрильная нейтропения была отмечена лишь у 2 пациенток.

Основные характеристики пациентов, отобранных для суперселективной химиоэмболизации артерий таза, кровоснабжающих злокачественную опухоль  
 Main characteristics of patients selected for superselective chemoembolization of pelvic arteries feeding the tumor

Тип опухоли малого таза/число случаев/возраст больных Type of pelvic tumor/number of cases/patients age	Размеры и локализация опухоли Tumor size and location	Тип катетеризированных артерий Catheterized arteries	Препарат в тепасферах Drug in HeparSpheres
<p>Местный рецидив саркомы матки; 3 случая; 58, 68 и 46 лет Local recurrence of uterine sarcoma; 3 cases; 58, 68, and 46 years old</p>	<p>1. Рецидив лейомиосаркомы матки; 65 × 94 × 86 мм. 2. Рецидив мюллеровской опухоли матки типа карциносаркомы; 53 × 24 × 46 мм. 3. Рецидив эндометриальной стромальной саркомы матки высокой степени злокачественности; 45 × 67 × 89 мм 1. Recurrent uterine leiomyosarcoma; 65 × 94 × 86 mm. 2. Recurrent uterine carcinosarcoma (Mullerian tumor); 53 × 24 × 46 mm. 3. Recurrent high-grade endometrial stromal sarcoma; 45 × 67 × 89 mm</p>	<p>Ветви неонангиогенеза от внутренней подвздошной артерии справа и слева, коллатерали к верхней и средней пузырным артериям Neovascular branches of the internal iliac artery (right and left sides); collaterals to the upper and middle cystic arteries</p>	<p>Доксорубин Doxorubicin</p>
<p>Рецидив рака яичников; 1 случай; 50 лет Recurrent ovarian cancer; 1 case; 50 years old</p>	<p>Неподвижная рецидивная светлоклеточная аденокарцинома яичников с культи шейки матки; 160 × 56 × 67 мм Recurrent stationary ovarian clear cell adenocarcinoma with a cervical stump; 160 × 56 × 67 mm</p>	<p>Внутренняя подвздошная артерия Internal iliac artery</p>	<p>Иринотекан Irinotecan</p>
<p>Местный рецидив рака тела матки; 6 случаев; 74, 65, 82, 94, 63 и 57 лет Local recurrence of uterine corpus cancer; 6 cases; 74, 65, 82, 94, 63, and 57 years old</p>	<p>1. Неподвижная рецидивная эндометриоидная аденокарцинома матки (G<sub>2</sub>); 84 × 46 × 56 мм. 2. Эндометриоидная аденокарцинома матки (G<sub>3</sub>); 56 × 72 × 58 мм. 3. Эндометриоидная аденокарцинома матки (G<sub>3</sub>); 145 × 87 × 112 мм. 4. Эндометриоидная аденокарцинома матки (G<sub>3</sub>); 45 × 68 × 72 мм. 5. Рецидивная эндометриоидная аденокарцинома матки (G<sub>2</sub>); 44 × 36 × 68 мм. 6. Рецидивная эндометриоидная аденокарцинома матки (G<sub>2</sub>); 49 × 124 × 87 мм (рис. 1, 2) 1. Recurrent stationary endometrioid adenocarcinoma of the uterus (G<sub>2</sub>); 84 × 46 × 56 mm. 2. Endometrioid adenocarcinoma of the uterus (G<sub>3</sub>); 56 × 72 × 58 mm. 3. Endometrioid adenocarcinoma of the uterus (G<sub>3</sub>); 145 × 87 × 112 mm. 4. Endometrioid adenocarcinoma of the uterus (G<sub>3</sub>); 45 × 68 × 72 mm. 5. Recurrent endometrioid adenocarcinoma of the uterus (G<sub>2</sub>); 44 × 36 × 68 mm. 6. Recurrent endometrioid adenocarcinoma of the uterus (G<sub>2</sub>); 49 × 124 × 87 mm (fig. 1, 2)</p>	<p>Ветви неонангиогенеза от внутренней подвздошной артерии справа и слева, коллатерали к верхней и средней пузырным артериям (рис. 3–5) Neovascular branches of the internal iliac artery (right and left sides); collaterals to the upper and middle cystic arteries (fig. 3–5)</p>	<p>Доксорубин Doxorubicin</p>
<p>Местный рецидив рака шейки матки; 4 случая; 45, 52, 61 и 39 лет Local recurrence of cervical cancer; 4 cases; 45, 52, 61, and 39 years</p>	<p>1. Рецидив плоскоклеточного рака; 46 × 72 × 39 мм. 2. Рецидив муцинозной аденокарциномы шейки матки; 34 × 57 × 42 мм. 3. Рецидив плоскоклеточного рака; 76 × 52 × 42 мм. 4. Рецидив аденокарциномы шейки матки; 57 × 49 × 27 мм 1. Recurrent squamous cell carcinoma; 46 × 72 × 39 mm. 2. Recurrent mucinous cervical adenocarcinoma; 34 × 57 × 42 mm. 3. Recurrent squamous cell carcinoma; 76 × 52 × 42 mm. 4. Recurrent cervical adenocarcinoma; 57 × 49 × 27 mm</p>	<p>Ветви неонангиогенеза от внутренней подвздошной артерии справа и слева, коллатерали к верхней и средней пузырным артериям Neovascular branches of the internal iliac artery (right and left sides); collaterals to the upper and middle cystic arteries</p>	<p>Доксорубин и иринотекан + системная терапия гемзаром с цисплатином Doxorubicin + irinotecan + systemic therapy with gemzar and cisplatin</p>

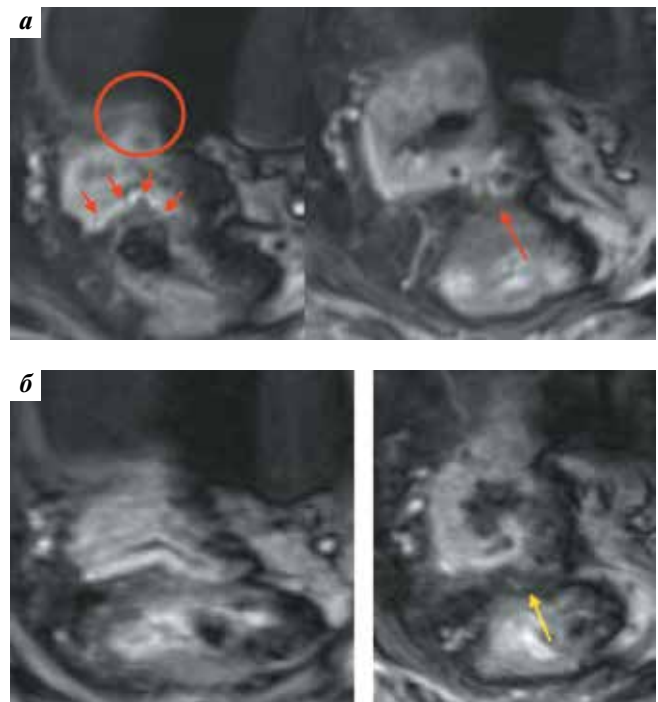


**Рис. 1.** Пациентка Н., 94 лет. Рак тела матки T2N1M0, хирургическое лечение проведено в 2016 г. В январе 2019 г. — локорегиональный рецидив эндометриоидной аденокарциномы в области малого таза. Магнитно-резонансная томография таза без контрастного усиления: а — до выполнения трансартериальной суперселективной химиоэмболизации: опухолевая инфильтрация параметрия (указана стрелками); б — через 1 мес после выполнения трансартериальной суперселективной химиоэмболизации: уменьшение циркулярной толщины опухоли, появление в ней участка некроза (указан желтой стрелкой), контуры опухоли более четкие, нет опухолевой инфильтрации параметрия (указано красным овалом), вместо нее фиброз и пустые вены

**Fig. 1.** Patient N., 94 years old. Stage T2N1M0 uterine corpus cancer; surgery in 2016. January 2019: locoregional recurrence of endometrioid adenocarcinoma in the pelvis. Magnetic resonance images of the pelvis without contrast enhancement: a — before superselective transarterial chemoembolization: parametrial infiltration (arrows); б — 1 month after superselective transarterial chemoembolization: reduced circular thickness of the tumor; area of necrosis (yellow arrow); tumor contours became more clear; no parametrial infiltration (red oval) with fibrosis and empty veins instead of it

### Обсуждение

Клинические и патологические данные указывают на то, что методы лечения, имеющие целью, помимо прочих, блокирование ангиогенеза, являются одними из наиболее многообещающих терапевтических вариантов для больных с рецидивирующими злокачественными опухолями, локализованными в малом тазу. Наш опыт показал, что часто начать стандартное противоопухолевое лечение таких больных без достижения надежного гемостаза крайне сложно из-за глубокой хронической анемии, и метод ТАХЭ является оптимальным для достижения гемостаза с лекарственным эффектом. Однако, несмотря на получаемый эффект, размер опухоли является независимым фактором прогноза выживаемости для этих больных. Дифференцированный подбор размеров микрокатетера и микросфер, способных переносить кратковременное сжатие,



**Рис. 2.** Та же пациентка 94 лет с рецидивной опухолью рака тела матки в области малого таза. Магнитно-резонансная томография таза с контрастным усилением (режим МРТ-диффузии, позволяющий не только видеть опухоль, но и определить ее активность): а — до выполнения трансартериальной суперселективной химиоэмболизации: хорошо видна инвазия в стенку пузыря и прямой кишки (указана кругом и красными стрелками); б — через 1 мес после выполнения трансартериальной суперселективной химиоэмболизации: контур пузыря более ровный, наблюдается восстановление контура стенки прямой кишки (указано желтой стрелкой)

**Fig. 2.** The same patient, 94 years old, with a recurrent uterine corpus cancer in the pelvis. Magnetic resonance images of the pelvis with contrast enhancement (MRI diffusion mode, allowing not only to see the tumor, but also to determine its activity): a — before superselective transarterial chemoembolization: tumor invades the walls of the bladder and rectum (circle and red arrows); б — 1 month after superselective transarterial chemoembolization: bladder contours became more clear; contours of the rectum are restored (yellow arrow)



**Рис. 3.** Пациентка Н., 94 лет. Рецидив рака тела матки. Установка гидрофильного микрокатетера справа

**Fig. 3.** Patient N., 94 years old. Recurrent uterine corpus cancer. Placement of a hydrophilic microcatheter at the right side

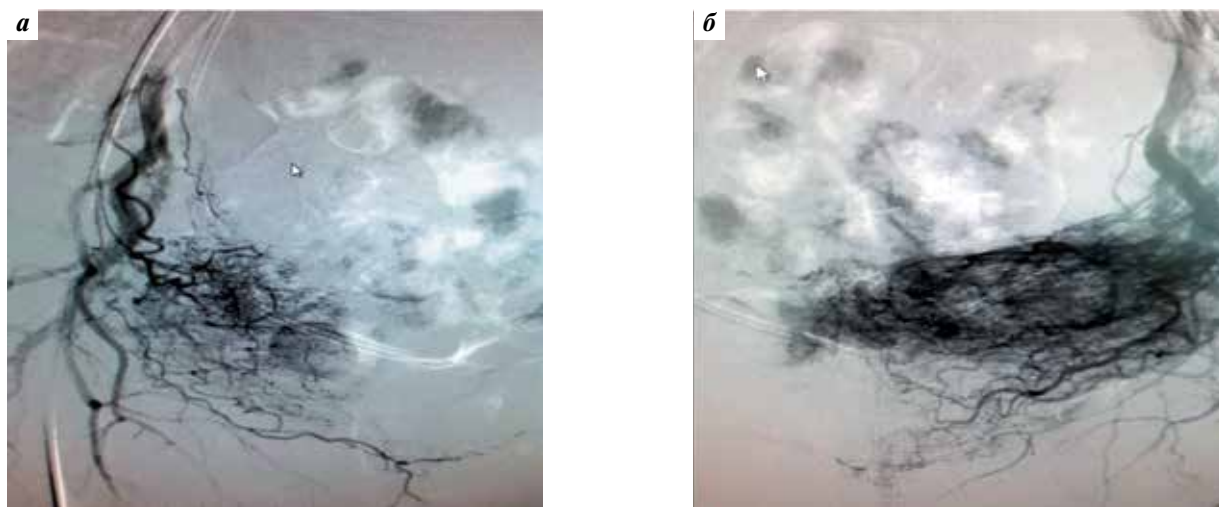


Рис. 4. Поиск доминантной артерии по архитектонике сосудов опухоли: а – справа; б – слева. Видны признаки инфильтрации тканей  
Fig. 4. Search for a dominant artery by the architectonics of tumor vessels: a – right side; б – left side. Signs of tissue infiltration

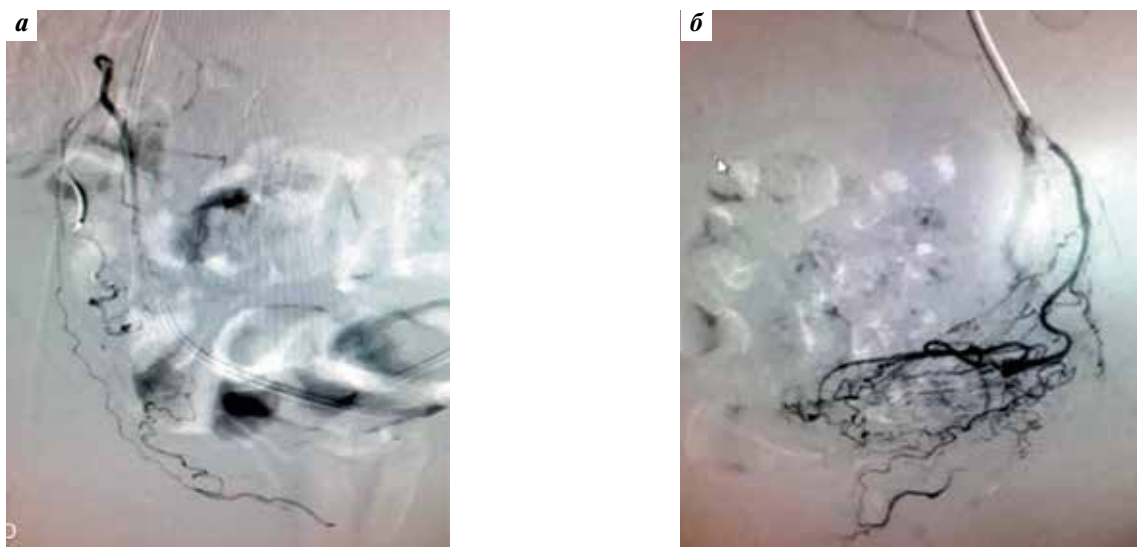


Рис. 5. Этапы трансартериальной суперселективной химиоэмболизации: а – справа; б – слева  
Fig. 5. Stages of superselective transarterial chemoembolization: a – right side; б – left side

позволяет вводить их прицельно в сосуды, связанные с неоангиогенезом. Несмотря на совершенствование эндоваскулярных методик, эти технологии применяются индивидуально, часто с паллиативной целью, чтобы остановить кровотечение, поэтому результаты описаны в виде отдельных клинических наблюдений. В связи с этим становится актуальным анализировать все клинические наблюдения, оценивать особенности применения ТАХЭ в зависимости от типа, локализации опухоли и методики выполнения вмешательства.

Хотя метод может иметь ряд осложнений, связанных с ишемизацией мочевого пузыря, ягодичным и неврологическим дефицитом, в отдаленной перспективе за счет уменьшения размеров опухоли эти осложнения

нивелируются, а пациентка может иметь шанс получить дополнительные методы лечения, вплоть до радикальной операции, что изначально было невозможно. Условием снижения ишемизации смежных органов служит высокое мастерство рентгенохирурга по достижению максимальной селективности катетеризаций доминантного опухолевого кровотока.

#### Заключение

Таким образом, на основании полученных нами результатов и данных литературы можно сделать вывод, что ТАХЭ с помощью лекарственно-насыщаемых микросфер НераSphere (Merit Medical, США) является малоинвазивным, безопасным и эффективным

ным методом, позволяющим контролировать влажлищные опухолевые кровотечения, сочетая лекарственный противоопухолевый эффект с остановкой кровотечения, ограничивая рост новообразования и прогрессирующее заболевание. Для гепасфер ха-

рактерен высокий уровень сжатия, что обеспечивает их превосходный контакт с внутренней оболочкой сосудов, вызывая аноксию и тем самым максимально способствуя переносу высвобождаемого препарата в опухоль.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Foucher T., Bendifallah S., Ouldamer L. et al. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: Retrospective multicentre study from the FRANCOGYN group. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(4):659–65. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.11.014.
- Lee N., Kim S.I., Lee M. et al. Bevacizumab efficacy and recurrence pattern of persistent and metastatic cervical cancer. *In Vivo* 2019;33(3):863–8. DOI: 10.21873/invivo.11551.
- Pfaendler K.S., Tewari K.S. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(1):22–30. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.022.
- Bandyopadhyay A., Mukherjee U., Ghosh S. et al. Pattern of failure with locally advanced cervical cancer – a retrospective audit and analysis of contributory factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(1):73–9. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.1.73.
- Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P. et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3113–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.170.
- Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S. et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649–55. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
- Heaston D.K., Mineau D.E., Brown B.J. et al. Transcatheter arterial embolization for control of persistent massive puerperal hemorrhage after bilateral surgical hypogastric artery ligation. *AJR Am J Roentgenol* 1979;33:152–4.
- Wang H.X., Li S.H., Zhao H.Y. Effect of different preoperative neoadjuvant chemotherapy on cervical cancer angiogenesis and cell proliferation. *Journal of Hainan Medical University* 2016;22(20):115–8.
- Инструкции по загрузке цитостатиков в HepaSphere. [Instruction for loading cytostatic agents into the HepaSphere microspheres. (In Russ.)].
- Tinelli A., Prudenzano R., Malvasi A. et al. Emergency endovascular nanopharmacologic treatment in advanced gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1250–5.
- Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Шабловский О.Р. и др. Современная химиоэмболизация сосудов малого таза как этап лечения злокачественных опухолей шейки и тела матки. *Клиническая практика* 2016;2:50–6. [Kedrova A.G., Lebedev D.P., Shablovskiy O.R. et al. Chemoembolization of pelvic vessels as a stage of treatment for cervical and uterine cancer. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice* 2016;2:50–6. (In Russ.)].
- Yin Y.J., Li H.Q., Sheng X.G. et al. The treatment of pelvic locoregional recurrence of cervical cancer after radical surgery with intensity-modulated radiation therapy compared with conventional radiotherapy: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(6):1058–65.
- Usuki N., Hirokawa K., Tashiro T. et al. Intraarterial chemotherapy for uterine cervical adenocarcinoma: evaluation of its efficacy as neoadjuvant therapy. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1999;59(12):670–3.
- Tsubamoto H., Wada R., Kanazawa R. et al. Neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) using cisplatin with the combination of dose-dense intravenous administration of paclitaxel for the locally advanced cervical adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):e16518. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15\_suppl.e16518.

### Вклад авторов

А.Г. Кедрова: анализ литературы, отбор и обследование пациенток, участие в медицинском консилиуме, хирургия на этапах после эмболизации, анализ результатов, написание статьи;

Д.П. Лебедев: исполнитель этапа химиоэмболизации для всех представленных пациенток;

Е.А. Звездкина: выполнение диагностических магнитно-резонансных томографий;

Д.А. Астахов, В.В. Косый: участие в операциях и лекарственное лечение пациенток, анализ результатов;

Р.В. Ищенко: участие в операциях.

### Authors' contributions

A.G. Kedrova: literature analysis, patients' selection and examination, participation in a medical consultation, post-embolization surgery, analysis of the results, article writing;

D.P. Lebedev: performer of chemoembolization stage for all presented patients;

E.A. Zvezdkina: performing diagnostic magnetic resonance imaging;

D.A. Astakhov, V.V. Kosyy: participation in surgical operations and medicinal treatment of patients, analysis of the results;

R.V. Ishchenko: participation in surgical operations.

### 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 проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 08.03.2019. **Принята к публикации:** 19.04.2019.

**Article received:** 08.03.2019. **Accepted for publication:** 19.04.2019.



## Сравнительная оценка методов неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II–IVa стадий

Ш.Г. Парсян<sup>1</sup>, А.С. Лисянская<sup>2</sup>, М.А. Куканов<sup>2</sup>, О.А. Смирнова<sup>3</sup>, М.С. Шушания<sup>2</sup>, Г.М. Манихас<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>2</sup>СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Шаген Гарегинович Парсян shah-parsian@yandex.ru

**Цель исследования** – сравнительная оценка методов неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II–IVa стадий.

**Материалы и методы.** В данном исследовании приведены результаты комплексного лечения 209 больных (средний возраст – 40,57 ± 8 лет) раком шейки матки II–IVa стадий с применением 384 рентгенэндоваскулярных вмешательств в качестве 1-го этапа в период с 2010 по 2016 г. Схема неoadъювантной химиотерапии: карбоплатин (AUC6 внутриартериально) + иринотекан (200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день), каждый 21-й день. Пациентки, недостаточно ответившие на неoadъювантную химиотерапию, проходили радикальный курс химиолучевой терапии по стандартной схеме.

**Результаты.** Общий ответ (полный регресс + частичный регресс) на неoadъювантную химиотерапию составил 84,8 и 79 % больных в группах химиоинфузии и химиоэмболизации соответственно ( $p > 0,05$ ). Операбельность оказалась выше в группе химиоинфузии (69 % против 46,4 %) ( $p < 0,01$ ); в этой же группе выявлено меньше пациенток с метастатически измененными регионарными лимфатическими узлами (30,2 % против 42 %),  $p < 0,05$ . Общая и безрецидивная выживаемость была статистически достоверно лучше в группе химиоинфузии – 63,9 и 61 % против 43 и 42 % соответственно,  $p < 0,05$ . При этом статистически достоверные различия между группами выявлены только при III–IVa стадиях заболевания. Радикально прооперированные пациентки, как и ожидалось, имели лучший прогноз ( $p < 0,001$ ). Возраст больных, дифференцировка опухоли и лечебный патоморфоз не повлияли на прогноз продолжительности жизни.

**Выводы.** Неoadъювантная внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация по схеме карбоплатин + иринотекан являются относительно безопасными методами лечения с приемлемой токсичностью и обладают высоким цитотоксическим эффектом. Пациентки группы химиоинфузии имеют лучший прогноз по сравнению с пациентками группы химиоэмболизации. Селективная химиоэмболизация с последующим хирургическим лечением или лучевой терапией может быть методом выбора при раке шейки матки II стадии, осложненном кровотечением.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак шейки матки, неoadъювантная внутриартериальная химиотерапия, химиотерапия лекарственно-насыщаемыми эмбосферами, иринотекан, карбоплатин

**Для цитирования:** Парсян Ш.Г., Лисянская А.С., Куканов М.А. и др. Сравнительная оценка методов неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II–IVa стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):42–50.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-42-50

### Comparative evaluation of treatment methods of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and chemoembolization by drug-saturated embospheres in II–IVa stages cervical cancer

Sh.G. Parsyan<sup>1</sup>, A.S. Lisyanskaya<sup>2</sup>, M.A. Kukanov<sup>2</sup>, O.A. Smirnova<sup>3</sup>, M.S. Shushaniya<sup>2</sup>, G.M. Manikhas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg City Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

**Objective:** comparative evaluation of treatment methods for neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and chemoembolization by drug-saturated microspheres followed by surgical treatment in II–IVa stages cervical cancer.

**Materials and methods.** This study presents the results of complex treatment in 209 patients (average age – 40.57 ± 8 years) with II–IVa stages cervical cancer and 384 endovascular interventions as the first stage of complex treatment in the period from 2010 to 2016.

The scheme neoadjuvant intra-arterial chemotherapy was carboplatin (AUC6 intra-arterial) + irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1) every 21 days. Radical surgical treatment was performed basically after 2 cycles of chemotherapy. Patients who did not respond sufficiently to neoadjuvant intra-arterial chemotherapy underwent a radical course of chemoradiation therapy according to the standard scheme.

**Results.** The overall response to neoadjuvant intra-arterial chemotherapy was 84.8 % and 79 % of patients in groups of chemoinfusion and trans-arterial chemoembolization, respectively ( $p > 0.05$ ). Operability was higher in group of chemoinfusion (69 % versus 46.4 %) ( $p < 0.01$ ), and fewer patients with metastases to regional lymph nodes were revealed in this group (30.2 % versus 42 %),  $p < 0.05$ . Overall and survival rate is statistically significantly better in group of chemoinfusion — 63.9 % and 61 % versus 43 % and 42 %, respectively,  $p < 0.05$ . At the same time, statistically significant differences between the groups were revealed only at stages III–IVa cervical cancer. Radically operated patients, as expected, had a better prognosis ( $p < 0.001$ ). The age of patients, tumor differentiation and therapeutic pathomorphosis did not affect the prognosis of life.

**Conclusions.** Neoadjuvant intra-arterial chemoinfusion and chemoembolization using irinotecan + carboplatin scheme are relatively safe treatment methods with acceptable toxicity and have a high cytotoxic effect. Patients in chemoinfusion group have a better prognosis compared with patients in chemoembolization group. Selective chemoembolization with subsequent surgical treatment or radiation therapy may be the treatment of choice for stage II cervical cancer complicated by bleeding.

**Key words:** locally advanced cervical cancer, neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, chemotherapy with drug-saturated embospheres, irinotecan, carboplatin

**For citation:** Parsyan Sh.G., Lisyanskaya A.S., Kukanov M.A. et al. Comparative evaluation of treatment methods of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and chemoembolization by drug-saturated embospheres in II–IVa stages cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(1):42–50.

## Введение

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на то, что является визуальной формой рака и удовлетворяет всем требованиям популяционного скрининга [1], по-прежнему остается на лидирующих позициях по уровням заболеваемости и смертности [2].

Ежегодно в мире регистрируется 528 тыс. новых больных РШМ и 266 тыс. смертей от этого заболевания (7,9 % от общего числа женщин, заболевших злокачественными новообразованиями). По данным Международного агентства по изучению рака, в 2014 г. РШМ во всем мире занимал 4-е место среди всех видов рака у женщин [3, 4].

При общем, казалось бы, стабильном уровне заболеваемости увеличивается число случаев РШМ у женщин репродуктивного возраста, среди которых чаще диагностируют III–IV стадию заболевания. Частота местно-распространенного РШМ, по данным разных авторов, составляет от 41,2 до 70 % [5, 6]. Применение многокомпонентных лечебных программ усиливает цитотоксические эффекты не только на опухоль, но и на нормальные ткани, что увеличивает частоту и тяжесть побочных реакций и осложнений. В этих условиях усиление локальной эффективности противоопухолевой терапии без увеличения ее общей токсичности представляется весьма важным. Более того, как известно, кровотечение осложняет течение РШМ в 55,0–83,5 % случаев [5, 7], при этом в 10–11 % случаев оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий [7, 8]. Поскольку эффективность системной химиотерапии при РШМ невелика, в клиническую практику были внедрены различные варианты регионарной химиотерапии.

РШМ является «идеальным кандидатом» для применения интервенционных процедур в связи с относительно продолжительным местным распространением, высокой частотой первичной неизлечимости, в основном местными рецидивами и тем фактом, что сосуды, питающие опухоль матки, доступны для ангиографии [9]. Преимуществом регионарной химиотерапии является создание высокой, в 2,8 раза большей по сравнению с окружающими тканями, концентрации химиопрепарата в органе-мишени, что приводит к увеличению цитотоксического эффекта примерно в 10 раз. Это позволяет уменьшить дозу препарата на 10–15 % и тем самым еще больше снизить системную токсичность [7, 10–13]. Селективная артериальная химиоэмболизация маточных артерий при РШМ является малоинвазивным, безопасным и эффективным методом, обладающим высоким гемостатическим эффектом в сочетании с выраженным противоопухолевым действием, что позволяет существенно расширить возможности последующего специального лечения [14, 15]. Выполнение селективной химиоэмболизации маточных сосудов характеризуется замедлением кровотока, что приводит к снижению скорости кровотока или его остановке в 95–100 % случаев, уменьшению объема опухоли и инфильтрации параметрия благодаря гипоксии новообразования и пролонгированному воздействию повышенных доз химиопрепарата в зоне кровоснабжения [16–18]. На сегодняшний день предпочтительным вариантом носителя при проведении селективной химиоэмболизации являются полимерные микросферы с возможностью лекарственного насыщения. Одно из основных достоинств метода — длительное (от 1 нед до 2 мес) высвобождение

цитостатика с поверхности микросфер на фоне ишемии опухоли, что обеспечивает продленное воздействие химиопрепарата на клетки опухоли [19]. По сравнению с простой эмболизацией маточных артерий методика селективной химиоэмболизации гепасферами позволяет проводить дальнейшую системную химиотерапию или лучевую терапию с достижением максимального эффекта [20].

**Цель исследования** – сравнительная оценка методов неoadьювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми эмбосферами с последующим хирургическим лечением при РШМ II–IVa стадий.

### Материалы и методы

В данном исследовании приведены результаты комплексного лечения 209 больных РШМ II–IVa стадий с применением 384 рентгенэндоваскулярных вмешательств в качестве 1-го этапа. Больные получили лечение в онкогинекологическом отделении и отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПбГБУЗ «Городской клинический

онкологический диспансер» в период с 2010 по 2016 г. Общий массив клинических данных в зависимости от вида проведенной регионарной химиотерапии был распределен на 2 группы: группа химиоинфузии (ХИ) и группа химиоэмболизации (ХЭ).

Группу ХИ составили 153 больных РШМ II–IVa стадий, которым на 1-м этапе комплексного лечения была выполнена внутриартериальная длительная (4–5 ч) ХИ непосредственно в маточные артерии или висцеральные ветви с уровня передних порций внутренних подвздошных артерий, а на 2-м этапе – радикальная операция (Вертгейма–Мейгса, Piver III) или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию.

Группу ХЭ составили 56 больных РШМ II–IVa стадий, которым на 1-м этапе комплексного лечения была выполнена селективная ХЭ маточных артерий с обеих сторон с использованием лекарственно-насыщенных химиопрепаратом микросфер НераSphere или DC Bead разных диаметров, а на 2-м этапе – радикальная операция (Вертгейма–Мейгса, Piver III)

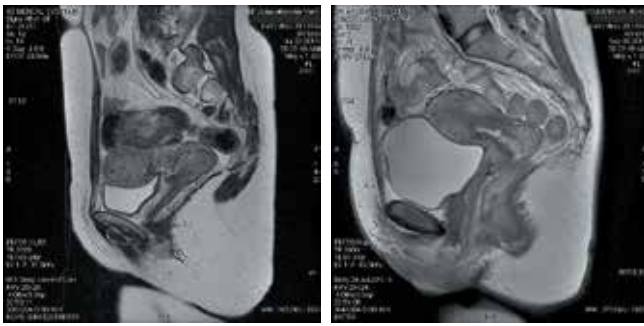
Таблица 1. Характеристика пациенток в группах

Table 1. Patient characteristics in the groups studied

Показатель Parameter	Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153)					Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56)				
	G <sub>1</sub> , n:	G <sub>2</sub> , n:	G <sub>3</sub> , n:	G <sub>x</sub> *, n:	Всего, n (%): Total, n (%):	G <sub>1</sub> , n:	G <sub>2</sub> , n:	G <sub>3</sub> , n:	G <sub>x</sub> *, n:	Всего, n (%): Total, n (%):
Возраст пациенток, лет, n (%): Patient age, years, n (%):										
20–29	13 (8,5)					2 (3,5)				
30–39	68 (45,0)					21 (37,5)				
40–49	57 (37,0)					21 (37,5)				
50–59	14 (9,0)					7 (12,5)				
60–70	1 (0,5)					5 (9,0)				
Стадия заболевания по классификации FIGO, n (%): FIGO stage, n (%):										
II	84 (55,0)					24 (43,0)				
III	66 (43,0)					31 (55,0)				
IVa	3 (2,0)					1 (2,0)				
Гистологическая структура опухоли, n (%): Histological type of the tumor, n (%):										
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	9	88	31	8	136 (89,0)	3	34	14	3	54 (96,4)
аденокарцинома adenocarcinoma	5	5	0		10 (6,4)	1	0	0		1 (1,8)
смешанный рак mixed carcinoma	0	2	4		6 (6,4)	0	0	0		0
недифференцированный рак undifferentiated carcinoma					1 (0,6)					1 (1,8)
Объем начальной опухоли (см <sup>3</sup> ), n (%): Primary tumor volume (cm <sup>3</sup> ), n (%):										
<80	78 (51,0)					30 (54,0)				
≥80	75 (49,0)					26 (45,0)				

\*Без указания степени дифференцировки опухоли.

\*Without indicating tumor differentiation grade.



**Рис. 1.** Пациентка В., 40 лет. Диагноз: рак шейки матки IIb стадии. Магнитно-резонансная томография малого таза в сагиттальной и аксиальной проекциях. Состояние до лечения: определяется объемное опухолевое образование шейки матки с переходом на ребро матки

**Fig. 1.** Patient B., 40 years old. Diagnosis: stage IIb cervical cancer. Sagittal and axial magnetic resonance images of the pelvis. Before treatment: cervical tumor invading the uterine sidewall

или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на неоадьювантную химиотерапию.

Возраст пациенток варьировал от 20 до 70 лет ( $40,57 \pm 8$  лет), средний возраст в группе ХИ составил  $39,6 \pm 7,5$  года, в группе ХЭ –  $43,3 \pm 9,2$  года. Распределение пациенток по стадиям РШМ представлено в табл. 1. Медиана срока наблюдения – 40 (10–98) мес.

Морфологическая картина в основном была представлена плоскоклеточным РШМ: 89 и 96,4 % в группах ХИ и ХЭ соответственно. Большие (объем начальной опухоли  $\geq 80$  см<sup>3</sup>) и малые опухоли (объем  $< 80$  см<sup>3</sup>) в группах распределены практически равномерно (см. табл. 1).

**Таблица 2.** Общая токсичность неоадьювантной химиотерапии в группах, %

**Table 2.** Overall toxicity of neoadjuvant chemotherapy in the groups studied, %

Вид токсичности Toxicity type	Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153)				Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56)			
	I*	II	III	IV	I	II	III	IV
Гематологическая: Hematological:								
лейкопения leukopenia	20,5	62,0	9,4	0	22,0	61,0	8,5	0
нейтропения neutropenia	31,6	35,0	27,4	3,0	32,5	34,6	27,0	1,0
анемия anemia	38,0	52,0	7,5	0	39,0	53,0	6,5	0
тромбоцитопения thrombocytopenia	51,4	37,0	0	0	49,5	36,5	0	0
Желудочно-кишечная: Gastrointestinal:								
тошнота, рвота nausea, vomiting	61,5	29,0	9,5	0	63,0	30,0	8,0	8,0
диарея diarrhea	28,0	58,0	0	0	29,5	56,0	0	0

\*Здесь и далее в таблице – степени тяжести токсичности.

\*Here and in other tables: toxicity grade.



**Рис. 2.** Пациентка В., 40 лет. Диагноз: рак шейки матки IIb стадии. Состояние после 2 циклов регионарной химиотерапии: отмечается уменьшение размеров опухоли

**Fig. 2.** Patient B., 40 years old. Diagnosis: stage IIb cervical cancer. After 2 cycles of regional chemotherapy: tumor has reduced

Регресс опухоли оценивали по критериям RECIST v. 1.1 (2009 г.) с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастированием и ультразвукового исследования малого таза до начала лечения и после курсов неоадьювантной химиотерапии (рис. 1, 2).

### Результаты и обсуждение

Рентгенэндоваскулярные вмешательства характеризуются общей токсичностью, связанной с системным действием химиопрепаратов, и специфичными осложнениями, связанными с выполнением катетеризации, введением контрастных веществ, ишемическим синдромом и т. д. Основными проявлениями общей токсичности III–IV степени тяжести в группах были лейкопения (9,4 и 8,5 % в группах ХИ и ХЭ соответственно), нейтропения (31,4 и 28 %) и анемия (7,5 и 6,5 %) (табл. 2). Следует подчеркнуть достаточно высокий уровень тромбоцитопении I–II степени

Таблица 3. Осложнения, связанные с рентгенэндоваскулярными вмешательствами

Table 3. Complications associated with X-ray endovascular surgeries

Вид осложнений Complications	Число случаев, n (%) Number of cases, n (%)
Осложнения, связанные с техникой катетеризации сосудов Complications associated with the technique of vessel catheterization	11 (5,0)
Реакции на введение рентгеноконтрастных средств Adverse reactions to contrast agents	4 (2,0)
Осложнения, связанные с ишемическим синдромом Complications associated with ischemic syndrome	15 (28,0)
Боли в низу живота Lower abdominal pain	24 (11,5)

Таблица 4. Состояние опухоли по критериям RECIST v. 1.1 в группах

Table 4. Tumor response according to the RECIST v. 1.1 criteria in the groups studied

Группа Group	Полный регресс, n (%) Complete response, n (%)	Частичный регресс, n (%) Partial response, n (%)	Стабилизация, n (%) Stable disease, n (%)	Прогрессирова- ние, n (%) Progressive disease, n (%)	Всего, n Total, n
Химиоинфузия Chemoinfusion	15 (14,3)	74 (70,5)	13 (12,4)	3 (2,8)	105
Химиоэмболизация Chemoembolization	7 (12,5)	37 (66,5)	8 (14,0)	4 (7,0)	56

Таблица 5. Характеристика хирургических вмешательств в группах

Table 5. Characteristics of surgeries in the groups studied

Показатель Parameter	Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153)	Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56)
Длительность операции, мин Duration of surgery, min	170 ± 5	166 ± 8
Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	574	633
Среднее число удаленных лимфатических узлов Mean number of lymph nodes removed	19,9	19,6
Продолжительность госпитализации, сут Length of in-hospital stay, days	21,0 ± 1,9	20,0 ± 1,5
<b>Послеоперационные осложнения, n (%)</b> Postoperative complications, n (%)		
Атония мочевого пузыря Bladder atony	33 (31,0)	10 (38,5)
Длительная лимфоррея и лимфокисты Long-term lymphorrhea and lymphocysts	10 (9,0)	3 (11,5)
Гематома и расхождение послеоперационных швов Hematoma and suture disruption	3 (3,0)	1 (3,8)
Прикультевая гематома Peristump hematoma	6 (5,6)	2 (7,7)
Некроз и нагноение культи влагалища Necrosis and suppuration of the vaginal stump	2 (1,6)	1 (3,8)
Без осложнений No complications	65 (61,0)	13 (50,0)

**Таблица 6.** Распределение пациенток с метастатически измененными лимфатическими узлами в зависимости от стадии заболевания, n (%)  
**Table 6.** Distribution of patients with lymph node metastasis according to their disease stage, n (%)

Стадия заболевания по классификации FIGO FIGO stage	Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153)	Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56)
II	16 (24,0)	5 (38,5)
III–IVa	20 (38,0)	6 (46,0)
Всего Total	36 (30,2)	11 (42,0)

**Таблица 7.** Общая и безрецидивная выживаемость в группах, %  
**Table 7.** Overall and relapse-free survival in the groups studied, %

Выживаемость Survival	Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153)			Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56)		
	II стадия Stage II	III–IVa стадии Stages III–IVa	Всего Total	II стадия Stage II	III–IVa стадии Stages III–IVa	Всего Total
1-летняя one-year	95,2	90,2	92,9	97,5	68,0	80,4
3-летняя three-year	86,0	46,4	66,4	82,4	32,0	58,0
5-летняя five-year	83,6	41,5	63,9	62,4	21,4	43,0
<b>Безрецидивная выживаемость</b> Relapse-free survival						
1-летняя one-year	91,6	83,3	87,8	95,2	51,0	73,3
3-летняя three-year	84,0	44,3	65,0	80,5	30,2	54,6
5-летняя five-year	78,0	40,5	61,0	57,5	20,0	42,0

тяжести, для устранения которой приходилось выполнять переливание тромбоцитарной взвеси, – 88,4 %. Вышеописанные токсичные проявления явились основными дозопонижающими осложнениями. Тошнота и рвота той или иной степени тяжести проявлялись у всех пациенток, но легко купировались сопроводительной антиэметической терапией. Диарея I–II степени тяжести отмечена у 86 % пациенток, ее симптомы появлялись в среднем спустя 5–7 дней после химиотерапии и купировались консервативными средствами. Анализируя системные осложнения в группах, можно отметить, что проведение внутриа-териальной химиотерапии по схеме карбоплатин АUC6 + иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> является достаточно безопасным и приемлемым. При сравнении токсических проявлений при разных методах рентгенэндова-скулярных вмешательств значимых различий в пользу

какого-то метода выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Серьезных осложнений при рентгенэндоваскулярных вме-шательствах не выявлено (табл. 3).

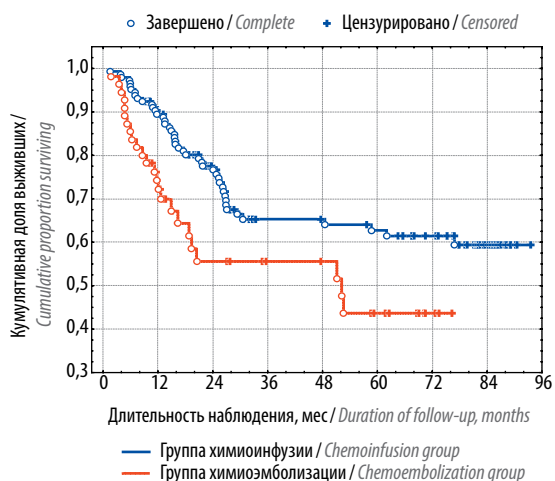
Общий ответ (полный регресс + частичный регресс) в группе ХИ был отмечен у 84,8 % пациенток, в группе ХЭ – у 79 % (табл. 4). Существенных различий в группах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В группе ХИ операбельность была статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе ХЭ: 69 % против 46,4 %. При сравнении результатов хирургических вмешательств и послеоперационных осложнений различий в группах не выявлено ( $p > 0,05$ ), данные пред-ставлены в табл. 5.

Важное прогностическое различие выявлено между группами при гистологическом анализе уда-ленных регионарных лимфатических узлов: в группе ХИ было достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше пациенток

**Таблица 8.** Пятилетняя общая выживаемость пациенток в зависимости от вида лечения на 2-м этапе, %  
**Table 8.** Five-year overall survival of patients depending on the type of treatment used at the second stage, %

Лечение Treatment	Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153)		Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56)	
	Все стадии All stages	II стадия Stage II	Все стадии All stages	II стадия Stage II
Радикальная операция Radical surgery	72,5	86,7	60,2	70,1
Нерадикальная операция Non-radical surgery	26,1	—	—	—
Химиолучевая терапия Chemoradiotherapy	30,2	31,4	22,8	34,0



**Рис. 3.** Показатели общей выживаемости пациенток в группах, рассчитанные по методу Каплана–Мейера

**Fig. 3.** Kaplan–Meier curves for overall survival of patients in the groups studied

с метастатически измененными регионарными лимфатическими узлами, чем в группе ХЭ (табл. 6). Это обстоятельство может серьезно влиять на местный контроль, отдаленное метастазирование и в целом быть решающим фактором прогноза выживаемости у данных больных.

Общая и безрецидивная выживаемость оказалась статистически достоверно выше в группе ХИ по сравнению с группой ХЭ – 63,9 и 61 % против 43 и 42 % соответственно,  $p < 0,05$  (табл. 7, рис. 3). При этом, в отличие от РШМ III–IVa стадий, при II стадии

заболевания значимых различий между группами не выявлено: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 83,6 и 78 % против 62,4 и 57 % соответственно,  $p > 0,05$  (см. табл. 7 и рис. 3).

В обеих группах радикально прооперированные пациентки имели лучший прогноз, нежели нерадикально прооперированные и получившие химиолучевую терапию по стандартной схеме ( $p < 0,001$ ) (табл. 8).

### Выводы

Регионарная внутриартериальная химиотерапия по схеме карбоплатин + иринотекан является относительно безопасным методом лечения с приемлемой токсичностью, высоким локальным циторедуктивным действием и общим клиническим ответом 82,6 %. Применение рентгенэндоваскулярных вмешательств в качестве 1-го этапа лечения при РШМ II–IVa стадий позволяет выполнить радикальную операцию у 63 % изначально неоперабельных больных.

Пациентки группы ХИ имеют лучший прогноз по сравнению с пациентками группы ХЭ. Селективная ХЭ с последующим хирургическим лечением или лучевой терапией может быть методом выбора лечения при РШМ II стадии, осложненном кровотечением.

По данным исследования объем начальной опухоли является патолого-клиническим прогностическим фактором, а клинический ответ на неoadьювантную химиотерапию – фактором прогноза. Возраст больных, дифференцировка опухоли и лечебный патоморфоз опухолевой ткани не повлияли на прогноз продолжительности жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guido R. Secondary prevention of cervical cancer screening test. Clin Obstet Gynecol 2014;57(2):292–301. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000033.
- Рак шейки матки. Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эко-Вектор, 2018. 408 с. [Cervical cancer. Ed. by I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2018. 408 p. (In Russ.).]
- Jemal A., Bray F., Center M. et al. Global cancer statistics. Cancer J Clin

- 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107.
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. *Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base № 10*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
  5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. С. 195–308. [Bokhman Ya.V. *Gynecological oncology: a guideline*. Saint Petersburg: Foliant, 1989. Pp. 195–308. (In Russ.)].
  6. Налгиева Ф.Х., Шахназаров Н.А. Проблема лечения осложненного рака шейки матки на современном этапе. *Фундаментальные исследования* 2011;11(1):221–6. [Nalgieva F.Kh., Shakhnazarov N.A. Current problems associated with treatment of complicated cervical cancer. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research* 2011;11(1):221–6. (In Russ.)].
  7. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии: пути развития и технологии. СПб.: Фолиант, 2013. 342 с. [Granov A.M., Davydov M.I. *Interventional radiology in oncology: ways of development and technologies*. Saint Petersburg: Foliant, 2013. 342 p. (In Russ.)].
  8. Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация как метод остановки кровотечения из неоперабельной опухоли матки и мочевого пузыря. *Вестник рентгенологии и радиологии* 1999;1:30–4. [Suvorova Yu.V., Tarazov P.G. Arterial embolization as a method to control bleeding from inoperable tumors of the uterus and bladder. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 1999;1:30–4. (In Russ.)].
  9. Park S.Y., Kim B.G., Kim J.H. et al. Phase I/II study of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy with mitomycin-C, vincristine, and cisplatin in patients with stage IIb bulky cervical carcinoma. *Cancer* 1995;76(5):814–23.
  10. Collins J.M. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984;2(5):498–504. DOI: 10.1200/JCO.1984.2.5.498.
  11. Chen H.S.G., Gross J.F. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980;64(1):31–40.
  12. Chen C.L., Tan D.C., Liang L.Z. Comparison of tissue drug concentration in arterial/venous chemotherapy for cervical cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1995;30(5):298.
  13. Carlson J.A., Litterst C., Greenberg R. et al. Platinum tissue concentrations following intra-arterial and intravenous cis-diamminedichloroplatinum II in New Zealand white rabbits. *Am Obstet Gynecol* 1984;148:313–7.
  14. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А. и др. Современная химиоэмболизация сосудов малого таза как этап лечения злокачественных опухолей тела и шейки матки. *Клиническая практика* 2016;7(2):50–7. DOI: 10.17816/clin-pract7250-57. [Kedrova A.G., Lebedev D.P., Astakhov D.A. et al. Pelvic vessel chemoembolization as one of the stages of cervical and uterine cancer treatment. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice* 2016;7(2):50–7. (In Russ.)].
  15. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Роль химиоэмболизации маточных артерий в лечении местнораспространенного рака шейки матки: аналитический обзор. *Акушерство и гинекология* 2017;1(15):16–21. [Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. Role of uterine artery chemoembolization in the treatment of locally advanced cervical cancer: analytical review. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2017;1(15):16–21. (In Russ.)].
  16. Сабекья И.М., Столярова И.В., Винокуров В.М. Роль рентгенэндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. *Вопросы онкологии* 2004;50(5):590–4. [Sabekiya I.M., Stolyarova I.V., Vinokurov V.M. Role of X-ray endovascular surgery in comprehensive treatment of patients with locally advanced cervical cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2004;50(5):590–4. (In Russ.)].
  17. Суворова Ю.В. Роль ангиографии и артериальной эмболизации при злокачественных опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. 24 с. [Suvorova Yu.V. *Role of angiography and arterial embolization in the treatment of patients with malignant tumors of the uterus and bladder complicated by bleeding*. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 1998. 24 p. (In Russ.)].
  18. Бочарникова Н.Б., Важенин А.В., Васильева Т.А. Методы остановки кровотечения из опухоли шейки матки (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал* 2010;2(38):73–7. [Bocharnikova N.B., Vazhenin A.V., Vasilyeva T.A. Methods to control bleeding from a cervical tumor (literature review). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;2(38):73–7. (In Russ.)].
  19. Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю. и др. Трансартериальная химиоэмболизация микросферами с доxorubicinom в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты). *Анналы хирургической гепатологии* 2013;18(14):10–6. [Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu. et al. Transarterial chemoembolization with microspheres containing doxorubicin in the treatment of patients with inoperable hepatocellular carcinoma (long-term results). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2013;18(14):10–6. (In Russ.)].
  20. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А. и др. Химиоэмболизация первичных и метастатических опухолей тела или шейки матки лекарственно-насыщаемыми гепасферами как этап комплексного лечения. Тезисы Первого международного форума онкологии и радиологии 23–28 сентября 2018 г., Москва. М.: КВАЗАР, 2018. С. 118. [Kedrova A.G., Lebedev D.P., Astakhov D.A. et al. Chemoembolization of primary and metastatic cervical or uterine tumors with hepaspheres as a stage of comprehensive treatment. *Proceedings of the First International Forum of Oncology and Radiology 23–28 September 2018, Moscow*. Moscow: KVAZAR, 2018. P. 118. (In Russ.)].

#### Вклад авторов

Ш.Г. Парсян: разработка дизайна исследования, участие в операциях и лекарственном лечении пациенток, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

А.С. Лисянская: разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациенток, медицинское консультирование, хирургия на этапах после эмболизации, анализ результатов, написание статьи;

М.А. Куканов: исполнение этапа химиоэмболизации для всех пациенток;

О.А. Смирнова: анализ полученных данных;

М.С. Шушания: лечащий врач пациенток, участие в операциях и лекарственном лечении пациенток, анализ результатов;

Г.М. Манихас: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

Sh.G. Parsyan: developing the research design, participation in operations and medicinal treatment of patients, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;



A.S. Lisyanskaya: developing the research design, patients' selection and examination, medical consultation, post-embolization surgery, analysis of the results, article writing;

M.A. Kukanov: performing of chemoembolization stage for all patients;

O.A. Smirnova: analysis of the obtained data;

M.S. Shushaniya: the attending physician of the patients, participation in operations and medicinal treatment of patients, analysis of the results;

G.M. Manikhas: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

**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.

**Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

## Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования при мониторинге эффективности лучевой терапии рака шейки матки

М.А. Чекалова, В.С. Кряжева

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

Контакты: Варвара Сергеевна Кряжева [salvaje2005@yandex.ru](mailto:salvaje2005@yandex.ru)

**Цель работы** — изучение возможностей ультразвукового исследования с применением современных технологий при мониторинге эффективности лучевой терапии рака шейки матки.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты обследований 96 пациенток.

**Результаты.** У 37 пациенток диагностированы рецидивы и метастазы рака шейки матки, у 59 — определены критерии полного лечебного эффекта.

**Выводы.** Мультипараметрическое ультразвуковое исследование является высокоинформативным методом, позволяющим диагностировать как прогрессирование заболевания, так и полный лечебный эффект после лучевой терапии больных с диагнозом «рак шейки матки».

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, эластография, рак шейки матки, коэффициент жесткости, скорость сдвиговой волны

**Для цитирования:** Чекалова М.А., Кряжева В.С. Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования при мониторинге эффективности лучевой терапии рака шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(1):51–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-51-57

### Possibilities of multiparameter ultrasound examination in monitoring the effectiveness of radiation therapy of cervical cancer

M.A. Chekalova, V.S. Kryazheva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Objective:** to study the possibilities of ultrasound using modern technologies in monitoring the effectiveness of radiation therapy of cervical cancer.

**Materials and methods.** The results of observations of 96 patients were analyzed.

**Results.** Thirty-seven patients were diagnosed with recurrences and metastases of cervical cancer, and 59 patients were determined the criteria of full therapeutic effect.

**Conclusions.** Multiparametric ultrasound is a highly informative method that allows diagnosing both the progression of the disease and the full therapeutic effect after radiation therapy of patients diagnosed with cervical cancer.

**Key words:** ultrasound examination, elastography, cervical cancer, strain ratio, shear wave

**For citation:** Chekalova M.A., Kryazheva V.S. Possibilities of multiparameter ultrasound examination in monitoring the effectiveness of radiation therapy of cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(1):51–7.

#### Введение

Распространенность рака шейки матки (РШМ) за последние годы значительно возросла, данное заболевание является основной причиной смерти от онкогинекологической патологии в мире. РШМ занимает 2-е ранговое место в структуре онкогинекологической патологии и 5-е ранговое место в структуре всех опухолей у женщин [1]. Ежегодно в мире регистрируют

528 тыс. больных РШМ и 266 тыс. умерших от этого заболевания. Настораживает прирост заболеваемости РШМ в России с 12,4 тыс. случаев на 100 тыс. женского населения в 1989 г. до 15,1 тыс. случаев на 100 тыс. женского населения в 2015 г. (8,26 %) [2]. За 10-летний период (2005–2015 гг.) наблюдается рост показателей активного выявления РШМ на 28,3 % (показатель 2015 г. составил 37,4 %), выявления в I–II стадии

на 7,6 % (63,9 %), а также снижение показателя выявления больных РШМ III стадии на 12,4 % (25,2 %), IV стадии – на 8,7 % (9,4 %) [3].

Общий стандартизованный показатель смертности от РШМ с 1989 по 2014 г. существенно не изменился, величина показателя колебалась в пределах 5,1–5,2. При этом «грубый» показатель смертности от РШМ в возрастной группе 15–29 лет с 1994 г. вырос с 0,4 до 0,9 на 100 тыс. женского населения в возрасте 30–44 года – с 4,7 до 8,0; 45–59 лет – с 10,8 до 12,9 [4, 5]. На конец 2015 г. под динамическим наблюдением в онкологических учреждениях России находились 174822 больных РШМ, из них 65,3 % – 5 лет и более [3].

Основной причиной смерти пациенток РШМ IIВ – IV стадий являются рецидивы и метастазы опухоли.

В крупном метаанализе Т.Н. Kim и соавт. (2017), включающем 1322 пациентки, показано, что наиболее частыми являются регионарные рецидивы и отдаленные метастазы (59,5 %), локорегионарные (21,5 %) и параметральные рецидивы (10,7 %) встречаются реже, при этом отмечено, что 5-летняя выживаемость в группе с отдаленными метастазами и рецидивами наиболее низкая по сравнению с другими группами и составляет 12,6 % [6].

За последнее время в ультразвуковой диагностике появляется все больше новых дополнительных методик, направленных на повышение качества и информативности изображения. Одной из таких методик является эластография, позволяющая оценить эластичность тканей путем «ультразвуковой пальпации», т. е. исследовать жесткость ткани в режиме реального времени неинвазивным способом [7]. По данным А.В. Зубарева и соавт. (2008), высокая жесткость новообразования рассматривается как показатель его злокачественности [8]. Именно этот принцип положен в основу компрессионной эластографии, когда с помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии датчиком можно определить степень деформации ткани органа. Врач получает информацию о характере исследуемой патологической ткани, выделяя определенным цветом более жесткие участки [8]. По данным С.О. Чуркиной и соавт. (2011), включение в комплексное ультразвуковое исследование эластографии при диагностике злокачественных опухолей матки достоверно повышает чувствительность метода с 74 до 92 %, специфичность – с 94 до 98 %, точность – с 89 до 96 %, прогностичность положительного результата – с 83 до 95 %, прогностичность отрицательного результата – с 90 до 96 % [9].

В исследовании Е.В. Бариновой и соавт. (2014) при эластографии преобладающий тип эластограммы у больных РШМ – V эластотип с преимущественно синим картированием, в более редких наблюдениях опухоль картировалась IV эластотипом, средний

коэффициент жесткости в опухоли шейки матки составил 8,97. Авторы отмечают значительную вариабельность показателей от 2,5 до 56, что, по их мнению, может зависеть от размеров опухоли, варианта ее роста и выраженности некротических изменений в ней [10].

В.Е. Гаждонова и соавт. (2014) утверждают, что включение эластографии в комплексное ультразвуковое исследование значительно повышает его информативность в диагностике рака эндометрия, при этом чувствительность метода составила 87,8 %, специфичность – 86,9 % [11].

В исследовании О.А. Бакай и соавт., включавшем 87 пациенток с патологией шейки матки, показано, что при эластографии чувствительность метода при инвазии опухоли в параметральную клетчатку составила 91,4 %, специфичность – 96,2 %, точность – 93,5 %, при инвазии в стенки влагалища – 83,3; 88,4 и 85,4 % соответственно, а при переходе на тело матки – 85,3; 95,2 и 88,7 % соответственно [12].

В зарубежных источниках также приводятся данные о высокой информативности эластографии и эластометрии. В исследовании R. Lu и соавт. (2014), посвященном возможностям эластометрии в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований шейки матки, показано, что коэффициент жесткости (КЖ) варьировал в пределах 4,85–8,91, а чувствительность, специфичность и информативность составили 90,9; 90 и 90,5 % соответственно [13].

По данным F. Mabuchi и соавт. (2015), КЖ в опухолевой ткани значительно выше, чем в неизменной, и в среднем составил 3,4. При этом после проведенной лучевой терапии отмечено снижение КЖ до 1, в то время как при наличии остаточной опухоли его значение не изменялось [14].

Несмотря на то что отдельные исследования указывают на эффективность современных диагностических технологий, существует потребность формирования алгоритма использования новых ультразвуковых методик для достижения оптимального результата при оценке эффективности проводимой терапии РШМ и выявления ранних признаков прогрессирования заболевания.

**Цель настоящей работы** – изучение возможностей ультразвукового исследования с применением современных технологий при мониторинге эффективности лучевой терапии рака шейки матки.

#### Материалы и методы

В исследование включено 96 пациенток с диагнозом РШМ, которым проведена сочетанная лучевая или химиолучевая терапия. Выделены 2 группы: 1-ю группу составили 37 (38,6 %) пациенток с прогрессированием РШМ (рецидивы, метастазы и неизлеченность), 2-ю группу – 59 (61,4 %) пациенток,

достигших полного лечебного эффекта от проведенной терапии и находящихся в ремиссии >6 мес.

Возраст пациенток варьировал от 28 до 79 лет, средний возраст составил  $47,0 \pm 1,9$  года.

При гистологическом исследовании у пациенток в 47 (48,9 %) случаях диагностирован плоскоклеточный неороговевающий РШМ, в 41 (41,9 %) – плоскоклеточный ороговевающий, в 5 (5,9 %) – железисто-плоскоклеточный, в 3 (3,1 %) – аденокарцинома.

Пациентки распределены по стадиям заболевания согласно международным классификациям TNM (2012 г.) и FIGO (2009 г.). В обеих группах наиболее часто установлена Т3b (IIb) стадия РШМ.

Преобладающее большинство ( $n = 86$  (87,1 %)) пациенток получили первичное лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, остальные 10 (12,9 %) – по месту жительства. Варианты проведенной лучевой терапии представлены в табл. 1.

В обеих группах с примерно одинаковой частотой проведены как сочетанная лучевая терапия, так и химиолучевое лечение (см. табл. 1).

Оценку ответа опухоли на лучевое и химиолучевое лечение проводили по критериям эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v. 1.1, пересмотренной и дополненной в 2009 г. (V. Persijn и соавт.):

- полная ремиссия – исчезновение всех очагов за срок не менее 4 нед при отсутствии новых;
- частичный ответ – уменьшение очагов на 30 % и более (положительная динамика) за срок не менее 4 нед при условии отсутствия признаков появления новых метастазов;
- стабилизация – не определяется уменьшение очагов или увеличение, которое можно оценить как прогрессирование;

**Таблица 1.** Распределение пациенток с диагнозом «рак шейки матки» в зависимости от варианта проведенного лечения ( $n = 96$ )

**Table 1.** Distribution of patients diagnosed with cervical cancer according to their treatment ( $n = 96$ )

Вариант лечения Treatment	1-я группа ( $n = 37$ ) Group 1 ( $n = 37$ )	2-я группа ( $n = 59$ ) Group 2 ( $n = 59$ )
Сочетанная лучевая терапия, $n$ (%) Combination radiotherapy, $n$ (%)	16 (43,9)	27 (45,8)
Химиолучевая терапия, $n$ (%) Chemoradiotherapy, $n$ (%)	21 (56,1)	31 (54,2)

- прогрессирование – увеличение на 20 % прежних очагов или появление новых.

Обследование пациенток с целью оценки эффективности проведенной терапии выполняли в сроках 1 мес, 3 мес, 6 мес, 1 год, 1,5 года, 2 года и более лет после первичного лечения.

Ультразвуковое исследование проводили на аппаратах Siemens S2000, Toshiba Aplio, Hitachi Ascendus, Hitachi Arietta V70 с программным обеспечением для проведения эластографии и эластометрии, цветного энергетического доплеровского картирования и режима контрастного усиления.

Стандартное ультразвуковое исследование в серошкальном режиме дополнено эластографией у 75 (78,1 %) пациенток, поскольку в исследование включены как ретроспективные наблюдения, так и проспективные. КЖ определяли в 44 (45 %) наблюдениях, что связано с использованием ретроспективных данных, где описанные выше измерения не были проведены. В 8 (5,4 %) случаях оценена скорость сдвиговой волны в поверхностно расположенных лимфатических узлах.

### Результаты и обсуждение

Нами проанализированы результаты комплексного ультразвукового исследования 96 пациенток с диагнозом РШМ, из которых в процессе динамического наблюдения с целью оценки эффективности лучевой и химиолучевой терапии прогрессирование заболевания выявлено в 37 (38,1 %) случаях. В 59 (59,1 %) наблюдениях достигнут полный лечебный эффект.

Сопоставлены результаты комплексного ультразвукового исследования в 2 группах; 1-я группа включала 37 (37,1 %) пациенток с прогрессированием РШМ, 2-я группа включала 59 (59,1 %) больных, достигших полного лечебного эффекта и находящихся в ремиссии более 6 месяцев.

В 1-й группе в 19 (51,3 %) наблюдениях после проведенной лучевой терапии диагностированы метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (регионарные и локорегионарные метастазы) (табл. 2).

Для оценки эффективности проводимого лечения РШМ в 1-й группе проанализированы в динамике следующие ультразвуковые параметры: толщина, длина шейки матки, форма и контуры стромального кольца, дифференцировка цервикального канала, характер васкуляризации и показатели сосудистого сопротивления. При повторных исследованиях в режиме эластографии оценивали изменение цветового картирования и цифровых показателей жесткости структуры шейки матки в сравнении с неизменным миометрием.

Во 2-й группе больных, у которых лечение было эффективно ( $n = 59$  (60,1 %)), отмечена статистически значимая нормализация ультразвукового изображения

Таблица 2. Распределение пациенток 1-й группы в зависимости от локализации рецидивов и метастазов ( $n = 37$ )Table 2. Distribution of patients from Group 1 according to the location of relapses and metastases ( $n = 37$ )

Локализация рецидивов и метастазов Location of relapses and metastases	Число пациенток, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)
Локальные рецидивы Local relapses	8 (23,3)
Локорегионарные рецидивы Locoregional relapses	2 (2,5)
Регионарные метастазы Regional metastases	15 (37,5)
Метастазы в паховых лимфатических узлах Inguinal lymph node metastases	1 (2,5)
Метастазы нижней трети передней стенки влагалища Metastases to the lower third of the anterior vaginal wall	2 (5,2)
Метастазы в печени Liver metastases	5 (12,5)
Метастазы в шейно-надключичных лимфатических узлах Metastases to cervical and supraclavicular lymph nodes	2 (5,2)
Регионарные метастазы и метастазы в паховых лимфатических узлах Regional metastases and inguinal lymph node metastases	1 (2,5)
Регионарные метастазы и метастазы в шейно-надключичных лимфатических узлах Regional metastases and metastases to cervical and supraclavicular lymph nodes	1 (2,5)

шейки матки с последовательным уменьшением толщины и длины шейки матки.

Через 1 мес после окончания лечения в преобладающем числе ( $n = 41$  (68,3 %)) наблюдений достигнут частичный эффект, в 4 (7,3 %) – стабилизация, в 14 (23,2 %) – ремиссия. Через 3–6 мес полная ремиссия достигнута в 56 (95 %) наблюдениях, частичный ответ – в 3 (5 %) (табл. 3). При этом статистически значимое уменьшение толщины шейки матки отмечено через 1 год после терапии, и ее

среднее значение составило  $1,6 \pm 0,07$  см, длина –  $1,8 \pm 0,11$  см. Данные биометрические показатели свидетельствовали о восстановлении анатомической формы шейки матки и расценивались как полный лечебный эффект, что было подтверждено клиническим обследованием.

Вместе с тем во всех наблюдениях с локальными рецидивами отмечено увеличение толщины шейки матки от  $2,7 \pm 0,37$  см (рис. 1), длины – от  $3,9 \pm 1,06$  см (рис. 2).

Таблица 3. Распределение пациенток 2-й группы в зависимости от достигнутого лечебного эффекта при динамическом наблюдении ( $n = 59$ )Table 3. Distribution of patients from Group 2 according to their response to treatment during follow up ( $n = 59$ )

Лечебный ответ Response to treatment	Число пациентов, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)			
	1 мес 1 month	3 мес 3 months	6 мес 6 months	1 год и более 1 year and later
Полная ремиссия Complete remission	14 (23,2)	50 (83,3)	56 (95,0)	59 (100)
Частичный ответ, Partial response	41 (68,3)	8 (13,2)	3 (5,0)	0
Стабилизация Stabilization	4 (7,3)	1 (2,3)	0	0

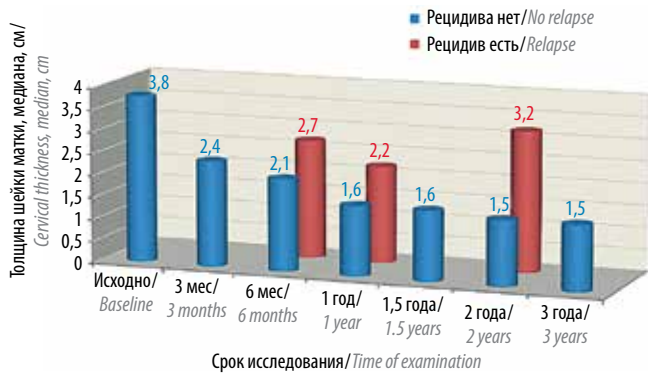


Рис. 1. Динамика толщины шейки матки в группах больных с диагнозом «рак шейки матки» до начала лечения и после проведенной лучевой терапии

Fig. 1. Cervical thickness in patients diagnosed with cervical cancer before treatment and after radiotherapy

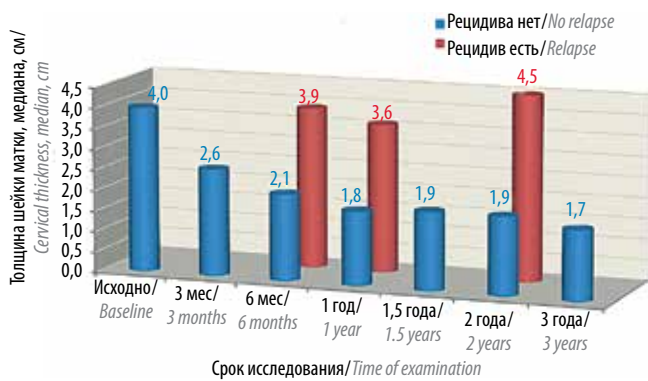


Рис. 2. Динамика длины шейки матки в группах больных с диагнозом «рак шейки матки» до начала лечения и после проведенной лучевой терапии

Fig. 2. Cervical length in patients diagnosed with cervical cancer before treatment and after radiotherapy

Применение цветового доплеровского картирования и измерение показателей сосудистого сопротивления в оценке эффективности проведенного лечения позволило выявить следующие особенности: если до начала лечения у всех пациенток регистрировались гиперваскуляризация и повышение максимальной систолической скорости максимально до 22,7 см/с, то через 3–6 мес после окончания лечения отмечалось статистически значимое снижение васкуляризации (единичные локусы), а через 1 год в большинстве ( $n = 50$  (91,5 %)) наблюдений шейка матки была аваскулярна, в 9 (7,5 %) наблюдениях определялись единичные сосудистые локусы в строме шейки матки. Аналогичная тенденция отмечена и при измерении максимальной систолической скорости: через 6 мес после окончания лечения она почти в 2 раза меньше, чем исходный показатель, а ее стабилизация достигнута через 1 год после лечения, и ее значение составляет  $10,5 \pm 0,56$  см/с.

Для группы пациенток с прогрессированием заболевания статистически значимо наличие гиперва-

скуляризации диффузного или локального характера в строме шейки матки. Вместе с тем при анализе показателей сосудистого сопротивления у этой категории больных достоверно отмечено повышение максимальной систолической скорости до  $23,8 \pm 4,95$  см/с.

Сопоставлены результаты качественной и количественной эластографии, а также скорость сдвиговой волны в 2 группах: 1-я группа – 37 (38,5 %) пациенток с прогрессированием РШМ, 2-я группа – 59 (60,1 %) больных, достигших полного лечебного эффекта и находящихся в ремиссии >6 мес.

Суммарно удовлетворительные результаты качественной эластографии в группах получены у 75 (78,1 %) пациенток.

В процессе лечения во 2-й группе число пациенток с V эластотипом снижается с исходных 100 % до 58,9 % ( $p = 0,029$ ) к 6-му месяцу после окончания лечения. К 1-му году после окончания лечения во 2-й группе отмечен IV эластотип у 55,9 % больных, в то время как в 1-й группе у 87,5 % больных отмечен V эластотип. Важно подчеркнуть, что характерным признаком эффективного лечения является IV эластотип с равномерным картированием стромы шейки матки и миометрия.

Число пациенток с V эластотипом в 1-й группе на сроке 6 мес в 2 раза превышает число пациенток с таким же эластотипом во 2-й группе.

При оценке КЖ проанализированы цифровые показатели между опухолевой тканью шейки матки, миометрием и прилежащей клетчаткой при первичном исследовании и при динамическом контроле. По нашим данным, целесообразно проводить сравнительную оценку между показателями для шейки матки и миометрия, поскольку в течение всего периода наблюдения данной категории больных ткань миометрия по плотности и жесткости остается более стабильной, в отличие от клетчатки, которая в значительной степени подвержена постлучевым изменениям, а также зависит от индивидуальных особенностей пациенток (табл. 4).

КЖ в неизменной шейке матки и миометрии не отличается и варьирует в диапазоне от 0,6 до 1,7, но при наличии опухоли в шейке матки увеличивается в 4–5 раз и среднее его значение достигает  $5,9 \pm 0,76$ . Следует отметить, что в контрольной группе при получении IV эластотипа, что обусловлено постлучевым уплотнением ткани, КЖ в неизменной шейке матки и миометрии не превышал 1,7, что свидетельствовало об одинаковой жесткости измеряемых тканей.

В 8 (5,6 %) наблюдениях проведено измерение скорости сдвиговой волны в метастатически измененных поверхностных лимфатических узлах, за референсную зону взяты прилежащая клетчатка и гиперплазированные лимфатические узлы с сохраненным

Таблица 4. Значения коэффициента жесткости

Table 4. Strain ratios

Локализация измерения Site of measurement	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Погрешность Standard error
Миометрий Myometrium	1,20	0,70	1,50	0,32
Неизменная шейка матки Intact cervix	1,10	0,60	1,70	0,21
Опухоль шейки матки Cervical tumor	5,90	3,05	9,80	0,76
Клетчатка Cellular tissue	2,70	1,50	3,10	0,87

Таблица 5. Значения скорости сдвиговой волны, м/с

Table 5. Shear wave velocity, m/s

Локализация измерения Site of measurement	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Погрешность Standard error
Метаастазы в лимфатические узлы Metastases to lymph nodes	2,9	2,8	3,1	0,24
Прилежащая клетчатка Adjacent cellular tissue	1,2	0,9	1,5	0,05
Гиперплазированные лимфатические узлы Hyperplastic lymph nodes	1,3	0,8	1,6	0,12

анатомическим делением на слои, но с утолщенным корковым слоем. Значения скорости сдвиговой волны в анализируемых лимфатических узлах представлены в табл. 5.

Скорость сдвиговой волны в гиперплазированных лимфатических узлах и прилежащей клетчатке не отличается, в то время как в метастатически измененных лимфатических узлах она в 2 раза выше, а среднее ее значение составляет  $2,9 \pm 0,24$  м/с.

### Выводы

Установлено, что локальные рецидивы РШМ после химиолучевой терапии статистически значимо чаще диагностированы при толщине шейки матки  $>2,7 \pm 0,45$  см и длине  $>3,9 \pm 1,06$  см на сроке 6 мес от окончания лечения.

Статистически значимыми ультразвуковыми признаками положительной динамики через 6 мес после завершения сочетанной лучевой или химиолучевой

терапии при РШМ являются уменьшение толщины, длины шейки матки в 2 раза по сравнению с исходными данными, отсутствие гиперваскуляризации, снижение максимальной систолической скорости в маточных сосудах, IV эластотип, снижение КЖ до 1,1.

Полному лечебному эффекту после завершения химиолучевой терапии РШМ через 6–12 мес статистически значимо соответствуют толщина шейки матки  $2,2 \pm 0,08$  см, длина  $1,8 \pm 0,04$  см, визуализация неизменной анатомической структуры (округлая форма в поперечной плоскости, с ровными контурами), восстановление цервикального канала и прослеживание его на всем протяжении, нормализация показателей сосудистого сопротивления в маточных сосудах: снижение максимальной систолической скорости до 8,1–10,9 см/с, отсутствие гиперваскуляризации, изогиперэхогенная структура с фокусами фиброза, IV и II эластотипы, КЖ в диапазоне 0,9–1,2.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. С. 236. [Situation with cancer care in Russia and CIS countries in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, 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, 2017. P. 236. (In Russ.)].
3. Петрова Г.В. Рак шейки матки. Динамика основных статистических показателей. Первый национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016 г., Москва. [Petrova G.V. Cervical cancer: epidemiological dynamics. First National Congress “Reproductive system cancer: from prevention and early detection to effective treatment”. 19–21 May 2016, Moscow. (In Russ.)].
4. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М.: БИНОМ, 2016. С. 137–139. [Kozachenko V.P. Clinical gynecologic oncology. Moscow: Binom, 2016. Pp. 137–139. (In Russ.)].
5. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии. Гинекология 2007;9(1):45. [Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer: methods of early diagnosis and new screening technologies. Ginekologiya = Gynecology 2007;9(1):45. (In Russ.)].
6. Kim T.H., Kim M.H., Kim B.J. et al. Prognostic importance of the site of recurrence in patients with metastatic recurrent cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(5):1124–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.029.
7. Kiss M.Z., Hobson M.A., Varghese T. et al. Frequency dependent complex modulus of the uterus: preliminary results. Phys Med Biol 2006;51(15):3683–95.
8. Зубарев А.В., Гажонова В.Е. Эластография – новый метод поиска рака различных локализаций. Радиология и практика 2008;6:618. [Zubarev A.V., Gazhonova V.E. Elastography: a new method for detecting cancer of various localizations. Radiologiya i praktika = Radiology and Practice 2008;6:618. (In Russ.)].
9. Чуркина С.О. Возможности соноэластографии в гинекологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 27 с. [Churkina S.O. Sonoelastography in gynecology. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. 27 p. (In Russ.)].
10. Баринаева Е.В., Чекалова М.А., Панниченко И.В. Применение соноэластографии как уточняющего метода в диагностике рака шейки матки. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2014;170–1. [Barinova E.V., Chekalova M.A., Panichenko I.V. Sonoelastography: a confirmatory diagnostic method for cervical cancer. Rossiyskiy elektronniy zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology 2014; 170–1. (In Russ.)].
11. Гажонова В.Е., Белозерова И.С., Воронцова Н.А. Соноэластография в диагностике рака эндометрия. Акушерство и гинекология 2014;1:54. [Gazhonova V.E., Belozerova I.S., Vorontsova N.A. Sonoelastography in the diagnosis of endometrial cancer. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2014;1:54. (In Russ.)].
12. Bakay O.A., Golovko T.S. Use of elastography for cervical cancer. Exp Oncol 2015;37(2):139–45.
13. Lu R., Xiao Y., Liu M. et al. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. J Ultrasound Med 2014;33(4):667–71. DOI: 10.7863/ultra.33.4.667.
14. Mabuchi S., Sasano T., Kurado H. et al. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results. J Med Ultrasound 2015;42(3):379–85. DOI: 10.1007/s10396-015-0616-6.

**Вклад авторов**

М.А. Чекалова, В.С. Кряжева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

M.A. Chekalova, V.S. Kryazheva: developing research design, obtaining data for analysis, analysis of obtained data, review of publications, article writing.

**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.

Статья поступила: 29.12.2018. Принята к публикации: 11.03.2019.

Article received: 29.12.2018. Accepted for publication: 11.03.2019.



## Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных опухолей яичников

С.О. Никогосян, М.Н. Секерская, Т.Ш. Тагибова, О.А. Анурова

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

Контакты: Седа Овиковна Никогосян sic4@yandex.ru

Статья посвящена клиническим и эпидемиологическим особенностям нейроэндокринных опухолей (НЭО) органов женской репродуктивной системы, в частности НЭО яичников. В ней представлены современные подходы к классификации этих новообразований в зависимости от эмбриогенеза и биологических свойств опухоли. Подробно освещены вопросы клинико-морфологических особенностей НЭО яичников, представлены также микроскопические и иммуногистохимические критерии, характеризующие НЭО этой локализации.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, нейроэндокринные опухоли яичников, клинико-эпидемиологические и морфологические характеристики, карциноид, органы женской репродуктивной системы

**Для цитирования:** Никогосян С.О., Секерская М.Н., Тагибова Т.Ш., Анурова О.А. Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных опухолей яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):58–66.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-58-66

### Clinical and morphological characteristics of ovarian neuroendocrine tumors

S.O. Nikogosyan, M.N. Sekerskaya, T.S. Tagibova, O.A. Anurova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

This article describes the clinical and epidemiological characteristics of neuroendocrine tumors (NET) of the female reproductive system, including ovarian NET. We focus on current approaches to the classification of these tumors based on the embryogenesis and biological properties of the tumor. We also cover the most important clinical and morphological characteristics of ovarian NET as well as their microscopic and immunohistochemical features.

**Key words:** neuroendocrine tumors, ovarian neuroendocrine tumors, clinical, epidemiological and morphological characteristics, carcinoid, female reproductive organs

**For citation:** Nikogosyan S.O., Sekerskaya M.N., Tagibova T.S., Anurova O.A. Clinical and morphological characteristics of ovarian neuroendocrine tumors. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):58–66.

В современной научной литературе все чаще употребляется термин «нейроэндокринная система», который объединяет 2 важнейшие системы регуляции гомеостаза организма: нервную и эндокринную. В свою очередь, нейроэндокринная система состоит из glandулярной нейроэндокринной системы (в которой эндокринные клетки составляют паренхиму желез внутренней секреции) и диффузной нейроэндокринной системы (APUD-система). Железы внутренней секреции участвуют в регуляции гомеостаза путем секреции и выброса в кровеносное русло специфических секретов и субстратов, таких как гормоны щитовидной и поджелудочной желез, надпочечников и яичников.

Нейроэндокринная система является промежуточным звеном между нейрогенными и гормональными

механизмами управления всех систем организма и представляет собой совокупность клеток, имеющих предполагаемого общего эмбрионального предшественника. Нейроэндокринные клетки (апудоциты, эндокриноцитомы) присутствуют во всех органах и системах в виде отдельных клеток и скоплений групп мноморфных клеток. Клетки диффузной нейроэндокринной системы способны поглощать предшественников аминов и путем декарбоксилирования превращать их в биогенные амины и/или пептидные гормоны и нейромедиаторы. По этой причине нейроэндокринная система называется также APUD-системой, по первым буквам следующих английских слов: amine (амин), precursor (предшественник), uptake (поглощение), decarboxylation (декарбоксилирование).

К числу гормонов и нейромедиаторов этой системы относятся серотонин, гистамин, ацетилхолин, гормоны аденогипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, гастропанкреатические гормоны и т. д. В физиологических условиях медиаторы и гормоны, секретлируемые клетками APUD-системы, регулируют обмен углеводов, кальция и электролитов, мышечный и сосудистый тонус, влияют на секрецию и всасывание в желудочно-кишечном тракте, изменяют дифференцировку и пролиферацию разных типов клеток.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. НЭО представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, обладающих биологически активными свойствами.

В литературе встречается множество синонимов НЭО: карциноид, эндокринная опухоль, апудома, аргентафинома, карциноидная опухоль, нейрокарцинома.

Впервые НЭО была описана Зигфридом Оберндорфером в 1907 г. как карциноид тонкой кишки. Автор обратил внимание на то, что в тонкой кишке возникают опухоли, которые вызывают такие симптомы, как диарея, боли в животе, хрипы и бронхоспазм, гиперемия лица, повышенная потливость, чувство жара, повышение уровня 5-гидроксииндола уксусной кислоты в моче и др. Совокупность этих симптомов Зигфрид Оберндорфер назвал карциноидным синдромом. В последующем было установлено, что эти симптомы обусловлены гиперпродукцией биогенных аминов в ходе возникновения и развития НЭО [1].

В 1963 г. Уильямс и Сандлер предложили одну из самых известных классификаций карциноидных опухолей. Все карциноидные новообразования были классифицированы эмбриогенетически: опухоли из передней кишки (респираторная система, желудок, двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тощей кишки), средней кишки (дистальный отдел тощей кишки, подвздошная кишка, аппендикс и восходящий отдел толстой кишки) или задней кишки (поперечный и нисходящий отделы толстой кишки и прямая кишка) [2].

Кроме того, в 2000 г. была принята еще одна классификация НЭО человека, где НЭО классифицированы в зависимости от происхождения и биологических свойств опухоли, в частности от того, какой гормон она продуцирует:

- 1) инсулинома — опухоль из инсулинсекретирующих бета-клеток поджелудочной железы;
- 2) гастриномы — гастринпродуцирующие опухоли поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки, их развитие сопровождается гиперсекрецией в желудке соляной кислоты, которая повреждает слизистую оболочку

желудочно-кишечного тракта (синдром Золлингера—Эллисона);

- 3) карциноиды — опухоли, развивающиеся из энтерохромаффинных ЕС-клеток желудочно-кишечного тракта, выделяющие множество гормонов, производящие и запасующие серотонин;
- 4) випома — опухоль, исходящая из эндокринных клеток поджелудочной железы, продуцирующих вазоактивный интестинальный полипептид (синдром Вернера—Моррисона);
- 5) глюкагонома — опухоль из альфа-клеток островков поджелудочной железы, секретирует глюкагон;
- 6) феохромоцитома — гормонально-активная опухоль мозгового слоя надпочечников, секретирует адреналин и норадреналин;
- 7) множественные эндокринные неоплазии, характеризующиеся возникновением новообразований в нескольких ( $\geq 2$ ) эндокринных органах.

В классификацию НЭО, разработанную Всемирной организацией здравоохранения в 2000 г., впервые были введены термины «эндокринная опухоль» и «эндокринный рак» для стратификации устаревшего термина «карциноид» на различные прогностические группы [3].

Основная концепция данной классификации заключается в выделении доброкачественных НЭО, НЭО с неопределенным биологическим поведением и злокачественных нейроэндокринных карцином. Оценка злокачественности была основана на морфологических параметрах (ангиоинвазии) и наличии метастазов. Однако практическое использование этой системы было ограничено необходимостью комбинировать критерии стадирования и градации при диагностике НЭО с неопределенным биологическим поведением [4, 5].

В 2004 г. опухоли были разделены в зависимости от морфологической структуры на 2 группы: высокодифференцированные НЭО, которые схожи с классическими карциноидами и имеют относительно доброкачественное течение, и низкодифференцированные НЭО (нейроэндокринный рак) [6].

В 2010 г. Всемирная организация здравоохранения представила пересмотренную классификацию, основанную на пролиферативной активности (с использованием как митотического индекса, так и Ki-67). Высокодифференцированные опухоли классифицируются как НЭО класса I или II, а низкодифференцированные — как класс III (нейроэндокринная карцинома). Предполагается, что морфология и корреляция классов таковы: высокодифференцированные опухоли (класс I или II) имеют низкий индекс пролиферации, а низкодифференцированные опухоли (III класс) — высокий [7–9].

Единой классификации НЭО женской репродуктивной системы нет [10].

НЭО локализуются преимущественно в желудочно-кишечном тракте (73,7 % случаев) и бронхолегочной системе (25,1 %). В пределах желудочно-кишечного тракта большинство опухолей развиваются в тонкой кишке (28,7 % наблюдений), аппендиксе (18,9 %) и прямой кишке (12,6 %). Также НЭО встречаются в поджелудочной железе, желчном пузыре, печени, половых органах (<10 %). НЭО половых органов, в частности яичников, являются редкими новообразованиями.

При этом во всех наблюдениях и публикациях указывается на то, что наиболее распространенной формой первичных НЭО женской репродуктивной системы является карциноид яичников, и эти опухоли встречаются в сочетании со зрелой тератомой. Эти новообразования редко идентифицируются в сочетании с опухолями желточного мешка, Бреннера и опухолями из клеток Сертоли–Лейдига.

Первичные карциноиды яичников составляют <0,1 % всех опухолей яичников и 0,5–1,7 % всех карциноидных опухолей. Они содержат высокодифференцированные нейроэндокринные клетки и напоминают их аналоги в желудочно-кишечном тракте [11].

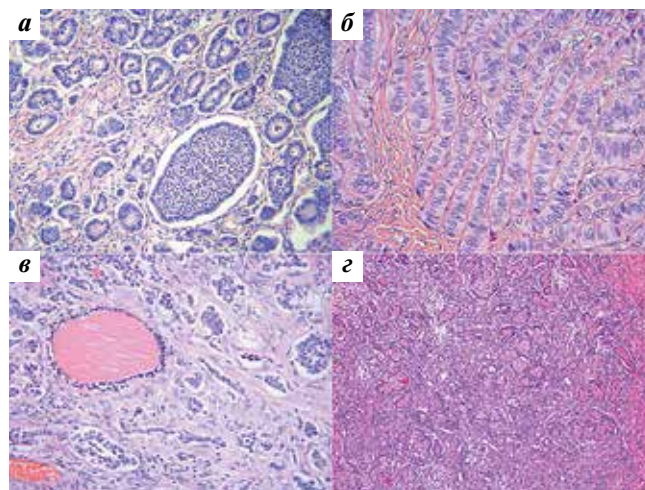
Согласно данным немногочисленных публикаций, заболевание развивается у женщин в возрасте от 14–15 до 79 лет, пик приходится на период перименопаузы и постменопаузы. У трети пациенток наблюдается карциноидный синдром, который чаще всего возникает при инсулярном карциноиде.

В большинстве случаев НЭО в яичниках встречаются в виде смешанных и мономорфных опухолей. Смешанные НЭО состоят из 2 компонентов: аденокарциномы и железисто-плоскоклеточного рака с включением клеток НЭО. Мономорфные НЭО состоят только из клеток мелкоклеточного рака, крупноклеточного рака, атипической карциноидной опухоли или типичной карциноидной опухоли.

Большинство первичных карциноидов яичников выявляются как случайная микроскопическая находка в толще зрелой тератомы («дермоидной кисти»), редко карциноид виден макроскопически в виде солидного узла желтого цвета.

В настоящее время выделены несколько разновидностей высокодифференцированных НЭО яичников: инсулярные карциноиды, трабекулярные карциноиды, струмальные карциноиды, карциноиды кубических клеток и карциноиды смешанного типа (рис. 1) [12, 13].

**Инсулярный карциноид** — наиболее распространенный тип карциноидной опухоли яичника. Он обычно развивается в зрелой тератоме («дермоидной кисте»), в частности в тех случаях, когда в толще опухоли присутствует эпителий органов дыхания или желудочно-кишечного тракта (рис. 2). Треть опухолей



**Рис. 1.** Варианты карциноидной опухоли яичников: а — инсулярный карциноид; б — трабекулярный карциноид, состоящий из параллельных лент опухолевых клеток; в — струмальный карциноид с примесью трабекулярных карциноидов и случайных элементов щитовидной железы (в центре слева); г — муцинозный карциноид, состоящий из гнезд клеток с обильным внутрицитоплазматическим муцином. Окрашивание гематоксилином и еозином

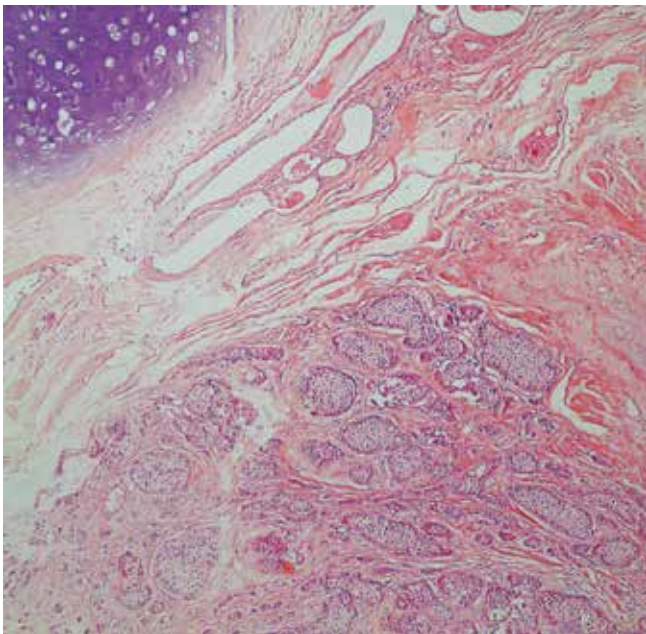
**Fig. 1.** Variants of ovarian carcinoid tumors: а — insular carcinoid; б — trabecular carcinoid consisting of tumor cells arranged in parallel strips; в — strumal carcinoid admixed with trabecular carcinoids and random elements of the thyroid gland (in the center left); г — mucinous carcinoid consisting of cells with abundant intracytoplasmic mucin arranged in nests. Hematoxylin and eosin staining

ассоциированы с карциноидным синдромом. При этом показано, что степень выраженности карциноидного синдрома прямо пропорционально зависит от размера опухоли. Отмечено, что 2/3 опухолей диаметром >7 см вызывают карциноидный синдром [14].

Обычно опухоль твердая, светло-коричневая или желтая и варьирует в размерах от микроскопической до 20 см в диаметре. Гистологически она характеризуется небольшими ацинусами или трубчатыми железами, расположенными в виде небольших групп в волокнистой строме, в которой видны твердые островки. Ячейки обычно однородны и полигональны по форме, с центрально расположенными закругленными ядрами, в которых имеются включения хроматина «соль и перец». Обильная клеточная цитоплазма имеет базофильный или амфиофильный вид; плотные эозинофильные выделения, которые иногда подвергаются псаммоматозной кальцификации, обычно встречаются в просвете [15, 16].

Инсулярный карциноид следует дифференцировать с опухолью Бреннера, гранулезоклеточной опухолью, метастатической желудочно-кишечной карциномой и метастатической карциноидной опухолью.

Важным признаком дифференциальной диагностики является то, что карциноидная опухоль не имеет «кофейных» ядер, которые характерны для опухоли Бреннера. Гранулезоклеточная опухоль может быть



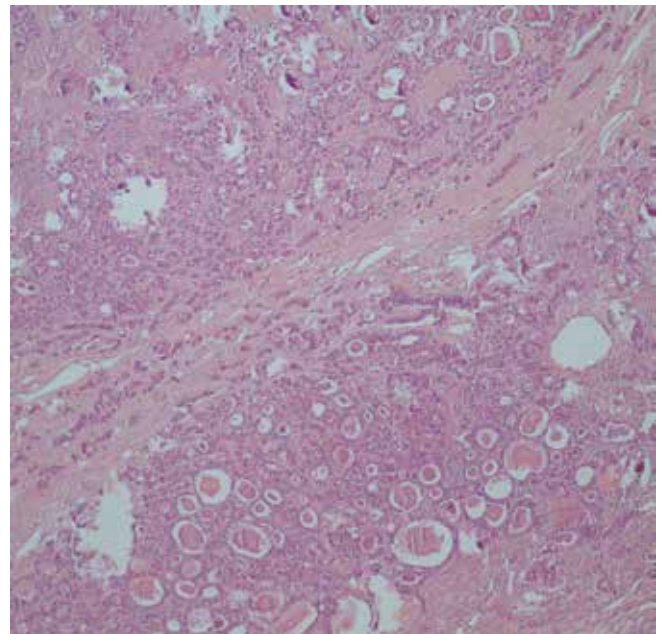
**Рис. 2.** Инсулярный карциноид яичника, связанный со зрелой тератомой (верхняя область, слева). Островок опухолевых клеток в фиброматозной строме (нижняя область, справа). Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 40$

**Fig. 2.** Insular carcinoid tumor of the ovary associated with mature teratoma (top, left field). Island of the tumor cell in fibromatous stroma (bottom, right field). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 40$

ошибочно принята за карциноидную, особенно в тех случаях, когда опухолевые клетки представлены ациальной архитектурой и обильной цитоплазмой. Метастатические желудочно-кишечные опухоли обычно двусторонние и более крупные, чем первичные карциноидные опухоли. Они, как правило, имеют более волокнистую строму, плеоморфизм и оживленную митотическую активность.

**Трабекулярные карциноиды** похожи по внешнему виду на карциноиды, развивающиеся в процессе эмбриогенеза из передней и задней трубок. Они обычно возникают из тератоматозных элементов яичника, поэтому плотная структура напоминает тератому. Микроскопически опухоли состоят из разветвляющихся лент или трабекул однородных опухолевых клеток в плотной волокнистой строме. Ленты и шнуры обычно имеют толщину 1 слоя, но иногда отмечается толщина 2 клеточных слоев, и длинные оси клеток параллельны друг другу. Дифференцировать трабекулярный карциноид следует с опухолью клеток Сертоли—Лейдига. Прогноз почти всегда благоприятный, поскольку в нескольких исследованиях сообщалось, что у пациентов не было метастазов, и только 1 больная умерла. Карциноидный синдром редко встречается у пациентов с трабекулярным карциноидом [17].

**Струмальные карциноиды** состоят из ткани щитовидной железы, смешанной с карциноидной опухолью



**Рис. 3.** Струмальный карциноид яичника. Струма (нижняя часть) смешивается с карциноидной опухолью (сверху). Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 40$

**Fig. 3.** Strumal carcinoid of the ovary. Struma (bottom) is admixed with carcinoid tumor (top). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 40$

(рис. 3). При этом чаще всего встречается сочетание карциноида трабекулярного типа с включениями тиреоидной ткани (нормального либо фолликулярно-узлового строения). За счет последней в 8 % наблюдаются симптомы функционирования ткани щитовидной железы.

Доля каждого элемента в разных опухолях различна. Прогноз струмального карциноида яичников на ранних стадиях весьма благоприятный. При этом в литературе описано несколько клинических случаев, когда струмальный карциноид яичников имел множественные метастазы в костях скелета и молочной железе [18].

**Муцинозный карциноид** является наименее распространенным типом карциноида яичников и составляет 1,5 % случаев НЭО женской репродуктивной системы. Эти новообразования состоят из мелких желез, выстланных столбчатыми или кубовидными клетками в волокнистой строме. Некоторые железы плавают в пулах бесклеточного муцина. Опухолевые клетки могут содержать как нейроэндокринные гранулы, так и интрацитоплазматический муцин (рис. 4).

Некоторые клетки муцинозного карциноида имеют внешний вид бокаловидных клеток. Микроскопические признаки цитологической атипичности минимальны. Редко опухоль имеет атипичный или даже карциноматозный компонент, со скоплением опухолевых клеток в виде островков или тесно сложенных желез с тяжелой цитологической атипичией,

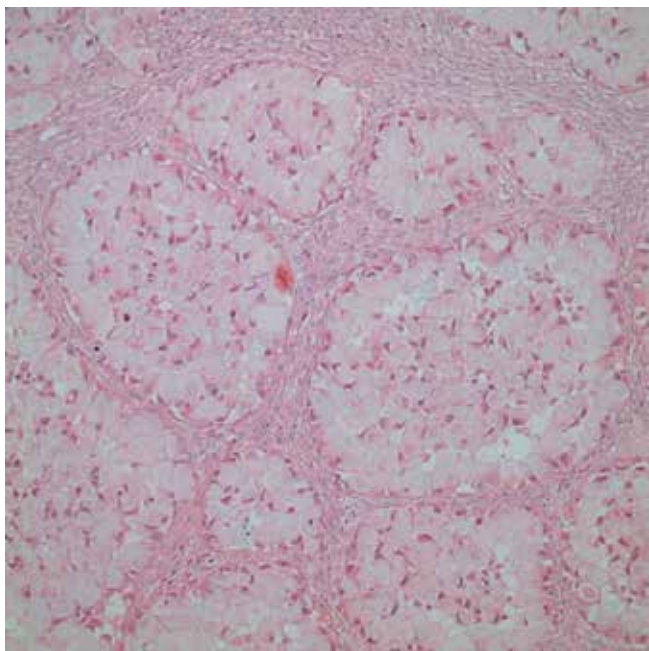


Рис. 4. Муцинозная карциноидная опухоль яичника. Опухолевые клетки имеют вид бокаловидных клеток и содержат муцин. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 4. Mucinous carcinoid tumor of the ovary. Tumor cells have goblet cell phenotype and contain mucin. Hematoxylin and eosin staining, ×200

некрозами и высокой митотической активностью ядер [19–21].

Первичная муцинозная карциноидная опухоль яичника дифференцируется с метастазами карциноида тонкой кишки в яичниках и первичными муцинозными опухолями яичников. Метастатические опухоли яичников, как правило, двусторонние и имеют многоузловую структуру. Первичная муцинозная карциноидная опухоль яичника несколько более агрессивна, чем другие типы НЭО яичника, так, большинство муцинозных карциноидов имеют склонность к лимфоваскулярной инвазии и региональному и системному метастазированию. Кроме того, при метастазах карциноида тонкой кишки в яичниках признаки карциноидного синдрома продолжают наблюдаться после удаления опухолей яичников.

**Карциноиды яичников смешанного типа** характеризуются тем, что в толще опухоли определяются как минимум 2 и более типов карциноидных опухолей. К числу смешанных карциноидов яичников относят мелкоклеточную карциному гиперкальциемического типа (рис. 5), мелкоклеточную карциному легочного типа и НЭО немелкоклеточного типа.

**Мелкоклеточная карцинома гиперкальциемического типа** представляет собой низкодифференцированную опухоль, состоящую в основном из небольших синих клеток. Гистогенез опухоли до сих пор неизвестен,

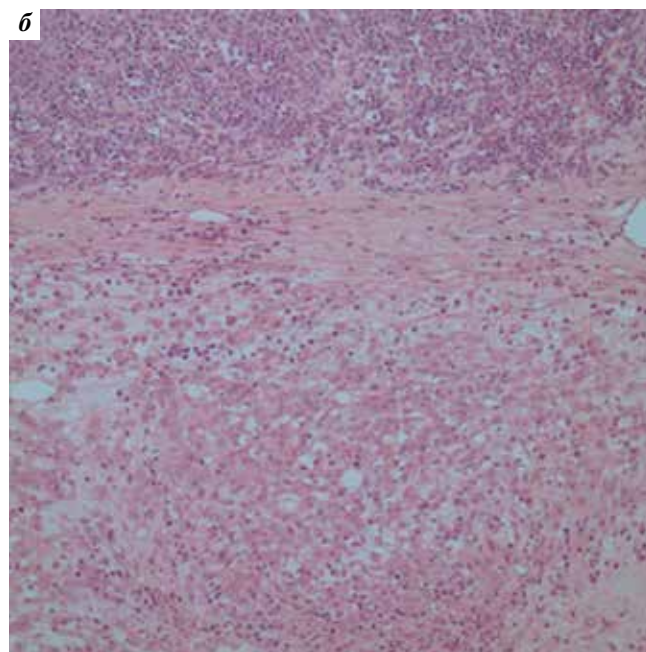
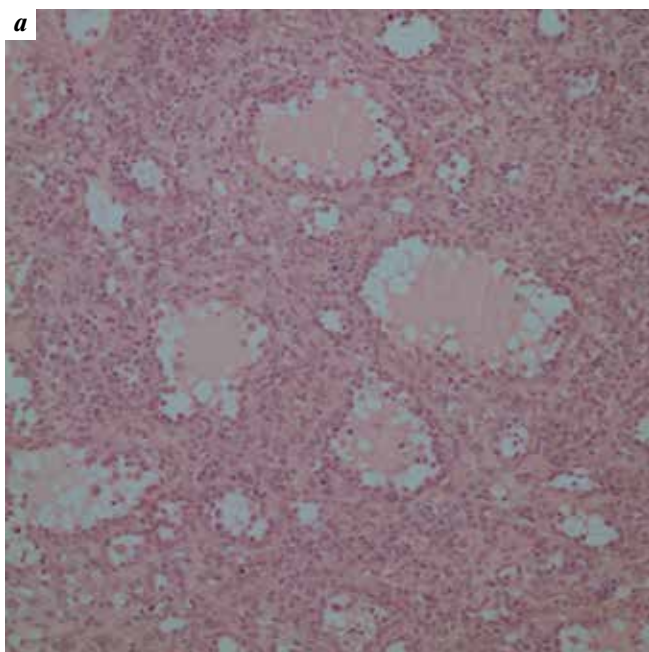


Рис. 5. Мелкоклеточная карцинома — гиперкальциемический тип нейроэндокринной опухоли яичника: а — диффузно распределенные небольшие овальные круглые клетки и фолликулоподобные кистозные пространства. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×200; б — мелкоклеточный компонент (сверху) сопоставлен с немелкоклеточным компонентом (снизу), который состоит из крупных ядер и умеренной и обильной эозинофильной цитоплазмы. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 5. Small cell carcinoma — hypercalcemic type of ovarian neuroendocrine tumors: а — diffusely distributed small oval to round cells and follicle-like cystic spaces. Hematoxylin and eosin staining, ×200; б — small cell component (top) juxtaposed to large cell component (bottom) that comprise of large nuclei and moderate to abundant eosinophilic cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining, ×100

но она больше не считается НЭО. Эти опухоли обычно наблюдаются у молодых женщин (средний возраст 24 года). У 2/3 пациенток наблюдается паранеопластическая гиперкальциемия, которая связана с секрецией паратиреоидного гормона [22, 23].

Эти опухоли чаще всего односторонние, имеют многоузловую структуру, их размеры достигают 15 см. Поверхность разреза твердая, серо-коричневого цвета, наблюдаются некрозы, кровоизлияния и кистозная дегенерация. Микроскопически опухоль обычно представляет собой листы, гнезда и шнуры. Клетки опухоли имеют скудную цитоплазму и небольшие овальные округлые ядра. Обычно видны ядрышки и митотические фигуры. Большие клетки с везикулярными ядрами и обильной цитоплазмой могут наблюдаться на отдельных участках. В 10 % случаев присутствуют злокачественные, атипичные или злокачественные муцинозные эпителиальные очаги. При иммуногистохимических исследованиях установлено, что большинство мелкоклочечных опухолей гиперкальциемического типа положительны к цитокератину AE1/AE3, CD10, WT-1, кальретинину и EMA, реже – к виментину, HerEP4, CD56 и синаптофизину. И отрицательны к S100, CD99, ингибину, B72.3, десмину, хромогранину и TTF-1 [24, 25].

Мелкоклеточные опухоли гиперкальциемического типа следует дифференцировать с гранулезоклеточной опухолью яичников. Гранулезоклеточная опухоль детского типа обычно наблюдается у девочек в первые 10 лет жизни и связана с эстрогенными проявлениями. Микроскопически опухолевые клетки имеют узловатый вид и более хаотичную структуру. Кроме того, гранулезоклеточная опухоль детского типа положительна к ингибину, кальретинину, SF1, FOXL2.

В мелкоклочечной карциноме гиперкальциемического типа также присутствуют зародышевые и соматические мутации в гене комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF *SMARCA4*. С мутацией этого гена, также известного как *BRG1*, клетка утрачивает способность синтезировать белок *SMARCA4*. Таким образом, отсутствие этого белка в толще исследуемого среза опухоли с большей вероятностью свидетельствует в пользу мелкоклочечного карциноида гиперкальциемического типа, что может стать важным дифференциальным критерием [26–28]. Однако белок *SMARCA4* отсутствует и в 95 % рабдоидных опухолей внутричерепных и экстракраниальных локализаций. В связи с этим некоторые авторы предложили переименовать мелкоклочечный карциноид яичников гиперкальциемического типа в злокачественную рабдоидную опухоль яичника [29].

**Мелкоклеточная карцинома яичников легочного типа** подобна мелкоклочечной карциноме легких и в то же время по клинике и гистологической структуре отличается от мелкоклочечной карциномы

гиперкальциемического типа. Этот тип карциноида яичников обычно встречается у женщин в постменопаузе. У большинства пациенток заболевание проявляется увеличением живота в объеме за счет асцита. Диаметр опухоли варьирует от 4,5 до 26 см (в среднем 13,5 см). При микроскопическом исследовании мелкоклочечная карцинома яичников легочного типа выявляется в сочетании с эпителиальными опухолями, наиболее часто – с эндометриоидной аденокарциномой. Опухолевые клетки имеют скудную цитоплазму и небольшие овальные ядра с мелкозернистым хроматином и незаметным ядрышком. Иммуногистохимически опухоль обычно положительна к цитокератину AE1/AE3, цитокератину 20, хромогранину А, синаптофизину, NSE и CD56. Мелкоклеточную карциному яичников легочного типа следует дифференцировать с метастатическим раком легких. Несмотря на то что эти опухоли сходны гистопатологически, иммуногистохимический ответ на TTF-1 чаще характерен для метастазов рака легких. Мелкоклеточная карцинома гиперкальциемического типа чаще встречается у молодых женщин и не сочетается с другими формами эпителиальных опухолей яичников. Эти опухоли чрезвычайно злокачественны и ведут себя очень агрессивно независимо от стадии [30].

**Немелкоклеточная нейроэндокринная карцинома яичников** является недифференцированной формой карциномы и состоит из крупных клеток, демонстрирующих нейроэндокринную дифференцировку. Обычно ассоциируется с муцинозной пограничной опухолью, эндометриоидной аденокарциномой. Опухолевые клетки крупные, с гиперхроматическими ядрами и простейшими ядрышками, часто встречаются митотические фигуры и некрозы. Иммуногистохимически опухоль отвечает положительно на все нейроэндокринные маркеры [31]. Крайне агрессивна и в большинстве случаев имеет плохой прогноз [32].

Таким образом, НЭО яичников редко проявляются специфическими для них симптомами, их симптомы не отличаются от таковых при распространенных формах новообразований. В связи с этим диагностика НЭО яичников происходит в рамках обследований больных с подозрением на злокачественную опухоль. Более того, в доступной нам литературе нет достоверных и исчерпывающих сведений об алгоритме обследования.

Наряду с этим, как правило, пациентки с НЭО подвергаются стандартному алгоритму обследования больных с новообразованиями яичников.

Алгоритм обследования женщин с целью выявления рака яичников в качестве международного стандарта диагностики рака яичников принят в 1988 г. Обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of

Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и включает клинический осмотр, лучевые методы визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию) и иммунологический метод (определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови). Однако согласно клиническим рекомендациям по лечению НЭО от 2014 г. обследование больных с НЭО независимо от их локализации предполагает:

- 1) осмотр гинекологом (бимануальное ректовагинальное исследование с цитологическим контролем состояния шейки матки и эндометрия, целесообразно проведение пункции заднего свода влагалища для верификации диагноза);
- 2) инструментальные исследования (электрокардиография стандартная, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, шейно-надключичных областей, щитовидной и паращитовидных желез, спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным болюсным контрастированием);
- 3) диагностическую лапароскопию;
- 4) лабораторные исследования (исследование уровня специфических биохимических маркеров НЭО в сыворотке крови, моче);
- 5) определение уровней общего (универсального) маркера (хромогранина А в крови) и специфических маркеров (5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче; серотонина в крови; нейронспецифической енолазы в крови; адреналина в крови; норадреналина в крови; инсулина в крови; кальцитонина в крови; гистамина в крови; адренокортикотропного гормона в крови; вазоинтестинального пептида в крови; глюкагона в крови; паратиреоидного гормона в крови; кортизола в крови; пролактина в крови; метанефрина в суточной моче; норметанефрина в суточной моче);
- 6) срочное и плановое патоморфологическое исследование операционного материала;
- 7) плановое иммуногистохимическое исследование операционного материала (определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина А);
- 8) генетическое исследование на наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии (множественная эндокринная неоплазия типа I, ПА, ПВ, синдром Хиппеля–Линдау, синдром Карни); лица с установленным синдромом множественной эндокринной

неоплазии и их родственники во II–III декаде жизни также должны подвергаться тщательному обследованию и мониторингу при подозрении на синдром множественной эндокринной неоплазии при генетическом исследовании.

В связи с редкостью НЭО яичников отдельной классификации TNM и FIGO для них не установлено, и стадияются они по системе TNM, принятой для рака яичников.

Основной метод лечения НЭО яичников – хирургический. Возможные варианты хирургического лечения определяются гистологической формой и биологической активностью опухоли, стадией заболевания.

Важно учитывать, что лечение карциноидов яичников и карциноидного рака различно, это обусловлено различной степенью дифференцировки опухолей и агрессивностью течения. Так, карциноиды являются высокодифференцированными и менее агрессивными НЭО, поэтому молодым больным при одностороннем поражении яичников может быть предложена органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняется полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооооарэктомией и оментэктомией). При наличии карциноидного синдрома могут быть предложены аналоги соматостатина.

Мелко- и крупноклеточный рак яичников характеризуется агрессивным течением, по гистологической характеристике схож с мелкоклеточным раком легких. Стандартным хирургическим вмешательством является полная циторедуктивная операция (абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингооооарэктомией и оментэктомией) с последующим проведением адъювантной химиотерапии по схеме, аналогичной таковой при мелкоклеточном раке легкого. При этом в доступной нам литературе не рассматривается вопрос о выполнении тазовой и парааортальной лимфаденэктомии как обязательного этапа хирургического лечения. На наш взгляд, больным с мелко- и крупноклеточным раком яичников необходимо выполнить как минимум селективную подвздошную лимфаденэктомию со срочным гистологическим исследованием для уточнения микроскопической структуры лимфатических узлов и стадирования заболевания. При наличии метастазов правомерно выполнение тотальной тазовой лимфаденэктомии.

При мелкоклеточном раке яичников гиперкальцемического типа часто встречаются гиперкальциемия, гипонатриемия и задержка жидкости.

С учетом агрессивного характера НЭО назначают адъювантную химиотерапию. По данным литературы, наиболее эффективными схемами химиотерапии являются этопозид + цисплатин или винкристин + дактиномицин + циклофосфан. Применение

высоких доз химиотерапии еще не исследовано. Лучевую терапию проводят только для локального воздействия.

Общая 5-летняя выживаемость больных с карциноидными опухолями яичников, по данным разных авторов, составляет от 67,2 до 82 % [33]. На момент установления диагноза около 13 % пациенток имеют метастазы. Наиболее часто (60 % случаев) злокачест-

венные карциноиды метастазируют в печень и лимфатические узлы, реже — в кости. Редкими локализациями метастазов являются головной мозг и молочная железа [34].

Прогноз заболевания зависит от степени распространенности, локализации, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, а также от подходов и стратегии лечения [35].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oberdorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:425–32.
- Williams E.D., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963;1:238–9. PMID: 14000847.
- Solcia E., Klöppel G., Sobin L. et al. Histological typing of endocrine tumours. 2nd edn. World Health Organization. Berlin: Springer, 2000.
- Klöppel G., Perren A., Heitz P.U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13–27. DOI: 10.1196/annals.1294.002.
- Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(suppl 1):S1–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0013.
- Schmitt A.M., Blank A., Marinoni I. et al. Histopathology of NET: current concepts and new developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(1):33–43. PMID: 26971842. DOI: 10.1016/j.beem.2016.02.002.
- Bosman F., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of Tumours of the digestive system. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2010.
- Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401. PMID: 16967267. DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1.
- Rindi G., Klöppel G., Couvelard A. et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451(4):757–62. PMID: 17674042. DOI: 10.1007/s00428-007-0452-1.
- Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. Lyon: IARC Press, 2014.
- Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
- Rouzbahman M., Clarke B. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: Select topics. *Semin Diagn Pathol* 2013;30:224–33.
- Robboy S.J., Norris H.J., Scully R.E. Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer* 1975;36(2):404–18. PMID: 1157010.
- Soga J., Osaka M., Yakuwa Y. Carcinoids of the ovary: an analysis of 329 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19(3):271–80. PMID: 11144518.
- Diaz-Montes T.P., Rosenthal L.E., Bristow R.E., Grumbine F.C. Primary insular carcinoid of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006;101(1):175–8. PMID: 16298421. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.10.015.
- Lagoudianakis E.E., Markogiannakis H., Karantzikos G. et al. Primary insular carcinoid of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(5):554–5. PMID: 19051836.
- Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2nd edn. Eds.: S.J. Robboy et al. London: Churchill Livingstone, 2009.
- Kurabayashi T., Minamikawa T., Nishijima S. et al. Primary strumal carcinoid tumor of the ovary with multiple bone and breast metastases. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(3):567–71. PMID: 20598039. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01231.x.
- Baker P.M., Oliva E., Young R.H. et al. Ovarian mucinous carcinoids including some with a carcinomatous component: a report of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:557–68.
- Buis C.C., van Doorn H.C., Dinjens W.N., Ewing P.C. Mucinous carcinoid of the ovary: report of a case with metastasis in the contralateral ovary after ten years. *Rare Tumors* 2010;2(3):e39. PMID: 21139955. DOI: 10.4081/rt.2010.e39.
- Wolpert H.R., Fuller A.F., Bell D.A. Primary mucinous carcinoid tumor of the ovary. A case report. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:156–62. PMID: 2541091.
- Young R.H., Oliva E., Scully R.E. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1102–16.
- Matias-Guiu X., Prat J., Young R.H. et al. Human parathyroid hormone-related protein in ovarian small cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1994;73(7):1878–81. PMID: 8137214.
- McCluggage W.G., Oliva E., Connolly L.E. et al. An immunohistochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:330–6. PMID: 15381902.
- Aguirre P., Thor A.D., Scully R.E. Ovarian small cell carcinoma. Histogenetic considerations based on immunohistochemical and other findings. *Am J Clin Pathol* 1989;92:140–9.
- Witkowski L., Carrot-Zhang J., Albrecht S. et al. Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet* 2014;46:438–43.
- Jelincic P., Mueller J.J., Olvera N. et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet* 2014;46:424–6.
- Ramos P., Karnezis A.N., Craig D.W. et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet* 2014;46:427–9.
- Foulkes W.D., Clarke B.A., Hasselblatt M. et al. No small surprise — small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, is a malignant rhabdoid tumour. *J Pathol* 2014;233(3):209–14. PMID: 24752781. DOI: 10.1002/path.4362.
- Eichhorn J.H., Young R.H., Scully R.E. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16(10):926–38. PMID: 1384368.
- Veras E., Deavers M.T., Silva E.G., Malpica A. Ovarian non-small cell neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(5):774–82. PMID: 17460463. DOI: 10.1097/01.pas.0000213422.53750.d1.
- Chen K.T. Composite large-cell neuroendocrine carcinoma and surface epithelial-stromal neoplasm of the ovary. *Int J Surg Pathol* 2000;8(2):169–74. PMID: 11493984. DOI: 10.1177/106689690000800214.
- Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors.



Cancer 2003;97(4):934–59.

PMID: 12569593. DOI: 10.1002/cncr.11105.

34. Tan E.H., Tan C. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2011;2(1):28. PMID: 21603312.

DOI: 10.5306/wjco.v2.i1.28.

35. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. М.: Практическая медицина, 2011. С. 11, 17–19, 23, 37, 43, 54, 88,

100. [Handbook of Neuroendocrine Tumors. Ed. by M. Caplin, L. Kvols. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. Pp. 11, 17–19, 23, 37, 43, 54, 88, 100. (In Russ.)].

#### Вклад авторов

С.О. Никогосян: написание текста рукописи, научное редактирование;

М.Н. Секерская: обзор публикаций по теме статьи;

Т.Ш. Тагибова: обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Анурова: написание текста рукописи, научное редактирование.

#### Authors' contributions

S.O. Nikogosyan: article writing, scientific editing;

M.N. Sekerskaya: reviewing of publications of the article's theme;

T.S. Tagibova: reviewing of publications of the article's theme;

O.A. Anurova: article writing, scientific editing.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла и клеточного микроокружения при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия (обзор литературы)

Ю.С. Корнева<sup>1,2</sup>, Р.В. Украинец<sup>2</sup>, А.Е. Доросевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214020 Смоленск, проспект Гагарина, 27

Контакты: Юлия Сергеевна Корнева [ksu1546@yandex.ru](mailto:ksu1546@yandex.ru)

В статье обобщены результаты последних исследований, посвященных изучению изменений стромального компонента эндометрия при злокачественной трансформации предраковых состояний, а именно железистой гиперплазии эндометрия в эндометриоидную аденокарциному. Особое внимание уделяется ремоделированию микроциркуляторного русла, а также изменению клеточного микроокружения в строме с точки зрения эффектов биологически активных молекул, выделяемых различными клеточными популяциями. Динамика изменения компонентов стромы оценивается для различных видов железистой гиперплазии эндометрия, а также учитывая изменения, возникающие при прогрессии эндометриоидной аденокарциномы. Акцент делается на прогностическое и диагностическое значение данных морфологических изменений с учетом современных молекулярно-генетических исследований, что может стать теоретической основой для персонализации прогноза пациенток.

**Ключевые слова:** железистая гиперплазия эндометрия, эндометриоидная аденокарцинома, микроциркуляторное русло, макрофаги, фибробласты, лимфоциты

**Для цитирования:** Корнева Ю.С., Украинец Р.В., Доросевич А.Е. Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла и клеточного микроокружения при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия (обзор литературы). Опухоль женской репродуктивной системы 2019;15(1):67–72.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-67-72

### Prognostic value of microcirculatory changes and alterations in the cellular microenvironment in patients with glandular hyperplasia of the endometrium and endometrial cancer (literature review)

Yu.S. Korneva<sup>1,2</sup>, R.V. Ukrainets<sup>2</sup>, A.E. Dorosevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

<sup>2</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214018, Russia

This article summarizes the results of the most recent studies exploring changes in the stromal component of the endometrial tissue during malignant transformation in patients with precancerous conditions, particularly transformation of glandular hyperplasia of the endometrium into endometrioid adenocarcinoma. We cover the most important issues related to microcirculatory remodeling and changes in the cellular microenvironment of the stroma in terms of the effects exerted by biologically active molecules produced by different cell populations. We analyzed specific changes occurring in the stromal components in various types of glandular hyperplasia of the endometrium and changes during endometrioid adenocarcinoma progression. We focus on the prognostic and diagnostic values of these morphological changes, considering the results of the latest molecular studies, which can be later used for personalization of patient prognosis.

**Key words:** glandular hyperplasia of the endometrium, endometrioid adenocarcinoma, microcirculatory bed, macrophages, fibroblasts, lymphocytes

**For citation:** Korneva Yu.S., Ukrainets R.V., Dorosevich A.E. Prognostic value of microcirculatory changes and alterations in the cellular microenvironment in patients with glandular hyperplasia of the endometrium and endometrial cancer (literature review). Opuhvoli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):67–72.

#### Введение

Роль стромы, создающей опухолевое микроокружение, давно стала предметом обсуждения в научных

кругах с точки зрения инициации, прогрессии и регуляции опухолевого роста [1]. С.П. Осинский упоминает, что еще в 1924 г. роль стромы в канцерогенезе

описывали А.А. Богомолец и соавт., используя термин «maladie de cicatrice» («рак – рубцовая болезнь») [2]. Влияние на компоненты опухолевой стромы в перспективе может использоваться для определения прогноза заболевания, что особенно актуально для оценки риска злокачественной трансформации предраковых состояний. Таким предраковым агентом для эндометриоидной аденокарциномы (ЭАК) I типа является гиперэстрогемия, вызывающая железистую гиперплазию эндометрия (ЖГЭ). ЭАК II типа развивается без предсуществующей гиперэстрогемии на фоне атрофии. Варианты ЖГЭ имеют различный риск малигнизации: при простой ЖГЭ трансформация в ЭАК наступает в 1 % случаев, в 3 % – при комплексной (сложной) ЖГЭ без атипии и в 29 % – при комплексной (сложной) ЖГЭ с атипией; в такой же последовательности сокращается период времени от верификации того или иного типа ЖГЭ до возникновения ЭАК [3].

Особое значение в процессе злокачественной трансформации эндометрия имеют сосудистое русло и его микроокружение, состоящее из клеточных популяций, секретирующих разнообразные биологически активные молекулы (молекулы адгезии, факторы роста, гормоны, протеазы и другие ферменты), принимающее участие в становлении и прогрессии ЭАК.

#### **Капиллярный компонент микроциркуляторного русла и его прогностическое значение при развитии аденокарциномы эндометрия**

Сосудистое русло эндометрия в норме подвергается постоянному ремоделированию за счет ангиогенеза на протяжении менструального цикла. Возникновение ЖГЭ связано с увеличением доли железистого компонента по сравнению со стромальным, что требует его активации. Было показано, что средняя плотность сосудов микроциркуляторного русла, выявленная путем определения экспрессии CD34, при комплексной ЖГЭ выше по сравнению с простой ЖГЭ, а при ЭАК эндометрия в 2 раза выше, чем в эндометрии с гиперпластическими процессами [4, 5], причем значимый прирост сосудистого русла начинается уже на I стадии ЭАК, особенно в участках инвазии в миометрий; также он выше в ЭАК более низкой степени дифференцировки [6]. В ранних исследованиях при подсчете сосудистого русла с использованием антител к фактору фон Вилебрэнда отмечено, что строма эндометрия в фазу секреции и при ЖГЭ более васкуляризирована по сравнению с эндометрием фазы пролиферации, и еще более васкуляризирована строма ЭАК, но связь данного показателя с глубиной инвазии в миометрий и наличием сосудистой инвазии не была выявлена [6]. О. Erdem и соавт. (2007) пишут об отсутствии значимых изменений плотности сосудов при сравнении эндометрия фазы пролиферации, ЖГЭ и ЭАК

с использованием CD34 [7]; однако исследователи сходятся в том, что экспрессия маркера CD105, экспрессируемого только пролиферирующими эндотелиоцитами, значимо различается в исследуемых группах, что говорит об активации неоангиогенеза при ЭАК эндометрия [6, 7]. Также показана корреляционная связь между повышением экспрессии CD105 и риском возникновения ангиолимфатической инвазии с последующим метастазированием [8]. Фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF) являются основными проангиогенными факторами, прогностическая роль которых доказана для ЭАК [9]. Хотя экспрессия VEGF при ЭАК значимо выше в сравнении с гиперпластическими процессами, она не коррелирует с остальными параметрами, позволяющими оценить ангиогенез [7]. Экспрессия VEGF в области инвазивного фронта опухоли в 4–10 раз выше по сравнению с центром опухоли и связана с неблагоприятным прогнозом, особенно на I стадии ЭАК [10]. Экспрессия матричной РНК VEGF и bFGF при ЭАК и атипичской ЖГЭ значимо выше, чем в нормальной эндометрии [9]. При становлении опухолевых процессов изменения претерпевают также лимфатические сосуды. Экспрессия VEGF-D в опухолевых клетках (в том числе и в стромальных) усиливается при прогрессии от нормального эндометрия к инвазивному раку. Аналогично изменяется экспрессия рецептора для данного фактора роста лимфатических сосудов в клетках опухоли и эндотелиальных клетках. Высокие уровни экспрессии VEGF-D и его рецептора значимо коррелируют с инвазией в миометрий и лимфогенным метастазированием [11]. Экспрессия циклооксигеназы-2 (COX-2), отмеченная только в клетках паренхимы и отсутствующая в строме, значимо выше при ЭАК и ЖГЭ, нежели в любую из фаз нормального менструального цикла, и имеет связь с площадью микроциркуляторного русла, экспрессией VEGF и тимидинфосфорилазы, признанной в настоящее время ангиогенным фактором [12, 13].

Пролиферация эпителия при ЖГЭ приводит к дефициту кислорода и нутриентов. Данный механизм работает и в физиологических условиях для обеспечения питания растущего функционального слоя эндометрия, приобретая особое значение в канцерогенезе. Гипоксия в ткани опухоли запускает ангиогенез, инвазию и эпителиально-мезенхимальный переход, а также определяет ключевой момент начала метастазирования [14]. Индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) – ведущий триггер ангиогенеза, имеющий 5 генов-мишеней: *DEC1*, *DEC2*, *CA9*, *VEGF* и *SLC2A1* [5, 15]. Сверхэкспрессия HIF-1 $\alpha$  отсутствует в нормальной эндометрии, но появляется при ЖГЭ и ЭАК, особенно ярко она представлена в опухолевой ткани вокруг очагов некроза, указывая на предшествующую

гипоксию [5]. Уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  выше в опухолях с прогностически неблагоприятными характеристиками (большая глубина инвазии и низкая степень дифференцировки) [14]. Мембранная экспрессия GLUT-1 и CAIX отсутствует в нормальном эндометрии, но повышается по мере прогрессирования патологии в сторону ЭАК [5], аналогичная картина наблюдается в отношении экспрессии маркеров DEC2, CA9 и SLC2A1 [15]. GLUT-1 известен как один из таких транспортных белков, необходимых для транспортировки глюкозы. Он отсутствует в эндометрии фазы пролиферации, редко определяясь в простой ЖГЭ, и постоянно экспрессируется в ЖГЭ с атипией и ЭАК, коррелируя со степенью ее дифференцировки, что может иметь определенное значение для дифференциальной диагностики [16]. Экспрессия VEGF и SLC2A1 коррелирует с лимфососудистой инвазией и метастатическим поражением лимфатических узлов. Повышенная экспрессия HIF-1 $\alpha$  приводит к снижению экспрессии E-кадгерина (CDH1) [14]. Утрата данной молекулы ведет к нарушению регуляции роста, пролиферации и апоптоза клеток, что рассматривается как один из ключевых моментов развития эпителиально-мезенхимального перехода с последующим нарастанием злокачественного потенциала опухоли. Экспрессия E-кадгерина снижается от нормального эндометрия в сторону ЭАК, причем чем выше экспрессия HIF-1 $\alpha$ , тем ниже экспрессия E-кадгерина [14]. Снижение экспрессии E-кадгерина достоверно коррелирует с повышением частоты инвазии и метастазирования рака эндометрия, особенно при одновременном нарушении в работе гена-супрессора *PTEN*, мутация которого часто определяется при злокачественных новообразованиях эндометрия [14, 17]. Белок CIRP (cold-inducible RNA-binding protein), гиперэкспрессия которого пролонгирует фазу G1 клеточного цикла *in vitro*, полностью отсутствует в ядрах эпителия ЭАК. При ЖГЭ экспрессия CIRP различна, в нормальном эндометрии на протяжении менструального цикла в эпителии желез экспрессия данного маркера меняется обратно пропорционально экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67, оставаясь неизменной в строме и эндотелии сосудов [18].

Прогрессия ЭАК характеризуется появлением ангиолимфатической инвазии с последующим метастазированием. Для реализации данных процессов необходимы механизмы, разрушающие внеклеточный матрикс. Одним из таких веществ является матриптаза – трансмембранная сериновая протеаза II типа, связанная с ангиогенезом, деградацией экстрацеллюлярного матрикса и прогрессией ЭАК. Сверхэкспрессия матриптазы значимо выше при ЭАК по сравнению с ЖГЭ и нормальным эндометрием, и уровень экспрессии ее выше в опухолях с менее благоприятным прогнозом [19]. Другой индуктор матриксной

металлопротеиназы со сходными свойствами – эмприн (CD147) – имеет идентичную с матриптазой экспрессию в норме, при ЭАК и при предраковых процессах эндометрия [20]. Отмечено, что эндотелиальные клетки эндометрия пациенток с ЖГЭ и ЭАК вырабатывают собственные матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-2, MMP-3 и MMP-10) [19, 20], а также их ингибиторы в таком же количестве, как и клеточные линии эндотелиоцитов, теломераза которых не укорачивается в процессе деления, что аналогично процессам, происходящим при делении злокачественных клеток [21].

#### **Изменение клеточного микроокружения и его прогностическое значение при злокачественной трансформации эндометрия**

Цитологическое исследование (мазок по Папаниколау) при ЖГЭ и ЭАК достаточно часто выявляет так называемые пенные клетки, экспрессирующие на своей поверхности маркеры, позволяющие отнести их к популяции макрофагов [22]. Они определяются в равной степени как при гиперплазии, так и при злокачественных процессах в ткани эндометрия, что не позволяет использовать их для дифференциальной диагностики, а лишь помогает заподозрить неопластический процесс в эндометрии [22, 23], поэтому необходимо оценивать данный параметр комплексно [24, 25]. Усиление влияния эстрогенов, наблюдающееся при ЖГЭ и ЭАК, приводит к потере макрофагами способности к фагоцитозу [26].

Опухоль-ассоциированные макрофаги играют основную роль в регуляции изменения микроокружения при неопластических процессах в эндометрии. Различают 2 их подтипа: M1 (CD68) и M2 (CD163), обладающие различными эффектами [27]. Показана положительная корреляция между количеством макрофагов в строме и прогрессией ЖГЭ эндометрия в сторону развития ЭАК I типа, вероятно, за счет усиления экспрессии циклина D1 и MMP-2 [28]. Потеря рецепторов к прогестерону, увеличение плотности сосудов в строме и повышение экспрессии VEGF достоверно коррелируют с увеличением количества опухоли-ассоциированных макрофагов [29]; более того, высокая активность тимидинфосфорилазы в клетках стромы связана с высокой плотностью активированных макрофагов, которые в дальнейшем ускоряют опухолевый ангиогенез [10]. Количество макрофагов как в строме, так и в паренхиме значимо выше при I и II типах ЭАК, чем при гиперпластических процессах эндометрия, без наличия корреляции с гистопатологическими критериями прогноза заболевания [30], причем количество M1 было выше при II типе ЭАК. При ЖГЭ в строме определяется большее количество M2 в сравнении с обоими типами ЭАК [27]. Для трипленегативной ЭАК эндометрия (аналогичной

по молекулярному профилю трипл-негативному раку молочной железы) большее количество макрофагов в строме в месте инвазивного фронта связано с более низкой выживаемостью [31]. По данным других исследователей, существенно для прогноза количество макрофагов в инвазивном фронте и в самой опухоли: большее количество макрофагов в инвазивном фронте связано с более низкой степенью дифференцировки опухоли, более поздней стадией, более глубокой инвазией в миометрий и наличием лимфогенных метастазов, а количество макрофагов в центре опухоли коррелирует с пролиферативной активностью опухолевых клеток и плотностью микроциркуляторного русла [32]. Экспрессия ингибирующего фактора миграции макрофагов (macrophage migration inhibitory factor, MIF) нарастает в строме при прогрессии от нормального эндометрия (20 %) в сторону атипичической ЖГЭ (45 %) к ЭАК (70 %), причем наиболее высокие его уровни отмечаются у пациенток с набором наилучших прогностических критериев [33, 34].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают связь тучных клеток с процессами активации неоангиогенеза за счет выделения ими триптазы при ЖГЭ и ЭАК [35]. Другие исследователи показывают обратное: количество тучных клеток уменьшается при атипичической ЖГЭ, а при ЭАК в зоне опухоли они и вовсе отсутствуют [36], хотя, как было сказано выше, неоангиогенез при данных процессах усилен.

Фибробласты, расположенные как на границе, так и непосредственно в опухоли, называют опухоль-ассоциированными фибробластами (cancer associated fibroblasts, CAFs). Их особенностью является способность вызывать пролиферацию, миграцию и инвазию клеток рака эндометрия *in vitro* за счет пара- и аутокринного путей [37]. Данная клеточная популяция обладает высокой секрецией макрофагального хемотактантного белка 1 (MCP-1), интерлейкинов 6 и 8, CCL5 и VEGF [38, 39]. Высокие уровни экспрессии в CAFs фактора стромальных клеток 1-альфа (SDF-1 $\alpha$ ) связаны с глубиной инвазии и поражением лимфатических узлов, а соответственно, с худшим прогнозом при ЭАК [37]. Экспрессия трансформирующего фактора роста фибробластов бета (TGF- $\beta$ ) также достоверно увеличивается в ряду нормальный эндометрий  $\rightarrow$  простая ЖГЭ  $\rightarrow$  комплексная ЖГЭ  $\rightarrow$  ЭАК [40]. Одна из причин увеличения синтеза TGF- $\beta$  – активация опухоль-трансформирующего гена гипофиза (*PTTG*); сверхэкспрессия данного гена в опухолевых клетках связана со снижением выживаемости [41]. Экспрессия FGFR2IIIc (изоформа рецептора к фактору роста фибробластов) достоверно выше в атипичической ЖГЭ по сравнению с нормальным эндометрием, еще более она выражена в ЭАК G<sub>2</sub> по сравнению с G<sub>1</sub>, однако в ЭАК G<sub>3</sub> экспрессия данного маркера низкая [42].

При злокачественной трансформации эндометрия происходит активация противоопухолевого компонента врожденного иммунитета. В норме в секреторную фазу количество клеток Лангенганса, CD4, CD8 больше по сравнению с фазой пролиферации, с преобладанием CD8 [43]. При злокачественных опухолях в сравнении с нормой количество CD4 в строме увеличивается при одновременном снижении CD8-лимфоцитов, особенно в области инвазивного фронта опухоли [44]. Более выраженная инфильтрация Т-лимфоцитами наблюдается при инфицировании вирусом папилломы человека, который присутствует в 25 % образцов рака эндометрия, и достоверно коррелирует с повышением пролиферативной активности и снижением экспрессии рецепторов к прогестерону [45, 46]. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови повышается при простой ЖГЭ, атипичической ЖГЭ и ЭАК [47]. Показано, что большее количество интраэпителиальных Т-лимфоцитов CD8, инфильтрирующих опухоль, связано с лучшей выживаемостью (особое значение имеет их субпопуляция CD103), в то время как количество CD8-лимфоцитов в строме не влияет на прогноз [48]. Аналогичный эффект имеет инфильтрация опухоли CD3-лимфоцитами: снижение их количества в ЭАК ассоциировано с более поздней стадией и низкой выживаемостью [49]. Одним из первых изменений при развитии ЖГЭ и дальнейшей трансформации в ЭАК является постепенная утрата экспрессии клетками железистого компонента Toll-подобных рецепторов TLR-3 и TLR-4 [50]. Применение препаратов гестагенного ряда (прогестин) для лечения атипичической ЖГЭ приводит к увеличению субпопуляции Т-киллеров, что оказывает дополнительный положительный терапевтический эффект [51]. Лигандами, регулирующими взаимодействие клеток с лимфоцитами и иммунный ответ, является семейство В7. В7-Н3, определяющий опосредованный Т-лимфоцитами иммунный ответ, значимо выше экспрессируется на опухолевых клетках и клетках эндотелия сосудов ЭАК низкой степени дифференцировки и ЭАК II типа, нежели при ЖГЭ и ЭАК высокой степени дифференцировки, что может объяснять опухолевую прогрессию за счет угнетения Т-клеточного антиопухолевого иммунитета через В7-Н3 [52]. Доля и интенсивность экспрессии другого представителя данного семейства – В7-Н4 – также возрастает в ЭАК по сравнению с нормальным эндометрием и ЖГЭ, имея обратную корреляцию с количеством опухоль-ассоциированных лимфоцитов CD3 и CD8 и определяя более агрессивный потенциал опухоли [53].

### Заключение

Изменение микроокружения в тканях опухоли уже давно рассматривается как один из механизмов,

способствующих злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии. Описанные для эндометрия изменения микроциркуляторного русла и количественного состава стромальных клеточных популяций с изменением секреции ими биологически активных веществ могут использоваться в качестве как диагностических,

так и прогностических критериев у пациенток, позволяя персонализировать тактику их ведения, с последующей перспективой использования вышеописанных компонентов стромы в качестве терапевтических мишеней при разработке новых препаратов, учитывая их регуляторное влияние на канцерогенез.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. Осинский С.П. Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия. Факторы стромального микроокружения. *Здоровье Украины* 2013;3(28):36–9. [Osinskiy S.P. Microenvironment of tumorous cells and tumor progression. Factors of stromal microenvironment. *Zdorov'e Ukraini* 2013;3(28): 36–9. (In Russ.)].
3. Бантыш Б.Б., Пауков В.С., Коган Е.А. Иммуноморфометрические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений при гиперплазии и раке эндометрия. *Архив патологии* 2012;(3): 22–5. [Bantysh B.B., Paukov V.S., Kogan E.A. Immunomorphologic features of epithelial-stromal relationships at hyperplasia and endometrial carcinoma. *Arkhiv Patologii* 2012;(3):22–5. (In Russ.)].
4. Czekierdowski A., Czekierdowska S., Czuba B. et al. Microvessel density assessment in benign and malignant endometrial changes. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(4):45–51.
5. Horrée N., van Diest P.J., van der Groep P. et al. Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis. *Cell Oncol* 2007;29(3):219–27.
6. Abulafia O., Triest W.E., Sherer D.M. et al. Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995;86(4):479–85.
7. Erdem O., Erdem M., Erdem A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1327–32.
8. Saad R.S., Jasnosz K.M., Tung M.Y., Silverman J.F. Endoglin (CD105) expression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22(3):248–53. DOI: 10.1097/01.PGP.0000070852.25718.37.
9. Dai H., Zhao S., Xu L. et al. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Oncol Rep* 2010;23(3):795–9.
10. Sivridis E. Angiogenesis and endometrial cancer. *Anticancer Res* 2001;21(6): 4383–8.
11. Yokoyama Y., Charnock-Jones D.S., Licence D. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-D and its receptor, VEGF receptor 3, as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(4):1361–9.
12. Fujiwaki R., Iida K., Kanasaki H. et al. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer: correlation with microvessel count and expression of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase. *Hum Pathol* 2002;33(2):213–9.
13. Boruban M.C., Altundag K., Kilic G.S., Blankstein J. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures. *Eur J Cancer Prev* 2008;17(2):133–8. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32811080ce.
14. Feng Z., Gan H., Cai Z. et al. Aberrant expression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , TWIST and E-cadherin is associated with aggressive tumor phenotypes in endometrioid endometrial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(4):396–403. DOI: 10.1093/jjco/hys237.
15. Yunokawa M., Tanimoto K., Nakamura H. et al. Differential regulation of DEC2 among hypoxia-inducible genes in endometrial carcinomas. *Oncol Rep* 2007;17(4):871–8.
16. Ashton-Sager A., Paulino A.F., Afify A.M. GLUT-1 is preferentially expressed in atypical endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006;14(2):187–92. DOI: 10.1097/01.pai.0000162003.43334.c7.
17. Lindberg M.E., Stodden G.R., King M.L. et al. Loss of CDH1 and Pten accelerates cellular invasiveness and angiogenesis in the mouse uterus. *Biol Reprod* 2013;89(1):8. DOI: 10.1095/biolreprod.113.109462.
18. Hamid A.A., Mandai M., Fujita J. et al. Expression of cold-inducible RNA-binding protein in the normal endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22(3):240–7. DOI: 10.1097/01.PGP.0000070851.25718.EC.
19. Nakamura K., Hongo A., Kodama J. et al. Expression of matriptase and clinical outcome of human endometrial cancer. *Anticancer Res* 2009;29(5):1685–90.
20. Nakamura K., Kodama J., Hongo A., Hiramatsu Y. Role of emmprin in endometrial cancer. *BMC Cancer* 2012;12:191. DOI: 10.1186/1471-2407-12-191.
21. Krikun G., Mor G., Huang J. et al. Metalloproteinase expression by control and telomerase immortalized human endometrial endothelial cells. *Histol Histopathol* 2005;20(3):719–24. DOI: 10.14670/HH-20.719.
22. Silver S.A., Sherman M.E. Morphologic and immunophenotypic characterization of foam cells in endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17(2):140–5.
23. Iavazzo C., Kalmantis K., Ntziora F. et al. Detection of large histiocytes in pap smears: role in the prediction of endometrial pathology? *Bratisl Lek Listy* 2008;109(11):497–8.
24. Nguyen T.N., Bourdeau J.L., Ferenczy A., Franco E.L. Clinical significance of histiocytes in the detection of endometrial adenocarcinoma and hyperplasia. *Diagn Cytopathol* 1998;19(2):89–93.
25. Nassar A., Fleisher S.R., Nasuti J.F. Value of histiocyte detection in Pap smears for predicting endometrial pathology. An institutional experience. *Acta Cytol* 2003;47(5):762–7. DOI: 10.1159/000326602.
26. Ashkenazy M., Lancet M., Borenstein R., Czernobilsky B. Endometrial foam cells. Non-estrogenic and estrogenic. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62(3):193–7.
27. Kelly M.G., Francisco A.M., Cimic A. et al. Type 2 Endometrial cancer is associated with a high density of tumor-associated macrophages in the stromal compartment. *Reprod Sci* 2015;22(8):948–53. DOI: 10.1177/1933719115570912.
28. Hu H.L., Bai H.S., Pan H.X. Correlation between TAMs and proliferation and invasion of type I endometrial carcinoma. *Asian Pac J Trop Med* 2015;8(8):643–50. DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.07.009.
29. Jiang X.F., Tang Q.L., Li H.G. et al. Tumor-associated macrophages correlate with progesterone receptor loss in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(4):855–63. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.02036.x.
30. Dun E.C., Hanley K., Wieser F. et al. Infiltration of tumor-associated macrophages is increased in the epithelial and stromal compartments of endometrial carcinomas.

- Int J Gynecol Pathol 2013;32(6):576–84. DOI: 10.1097/PGP.0b013e318284e198.
31. Jiang X.F., Tang Q.L., Shen X.M. et al. Tumor-associated macrophages, epidermal growth factor receptor correlated with the triple negative phenotype in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2012;208(12):730–5. DOI: 10.1016/j.prp.2012.09.011.
32. Soeda S., Nakamura N., Ozeki T. et al. Tumor-associated macrophages correlate with vascular space invasion and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):122–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.12.033.
33. Xiao W., Jin O., Han S. et al. Correlations of leukemia inhibitory factor and macrophage migration inhibitory factor with endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(2):146–9.
34. Xiao W., Dong X., Zhao H. et al. Expression of MIF and c-erbB-2 in endometrial cancer. *Mol Med Rep* 2016;13(5):3828–34. DOI: 10.3892/mmr.2016.4992.
35. Ribatti D., Finato N., Crivellato E. et al. Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathologic progression in human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(6):1961–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.04.055.
36. D'Souza O.A., Rameshkumar K., Nirmala V. Mast cells and macrophages in endometrial lesions. *Indian J Pathol Microbiol* 1994;37(4):367–73.
37. Erdem O., Erdem M., Erdem A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1327–32.
38. Subramaniam K.S., Tham S.T., Mohamed Z. et al. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation of endometrial cancer cells. *PLoS One* 2013;8(7):e68923. DOI: 10.1371/journal.pone.0068923.
39. Subramaniam K.S., Omar I.S., Kwong S.C. et al. Cancer-associated fibroblasts promote endometrial cancer growth via activation of interleukin-6/STAT-3/c-Myc pathway. *Am J Cancer Res* 2016;6(2):200–13.
40. Gold L.I., Saxena B., Mittal K.R. et al. Increased expression of transforming growth factor beta isoforms and basic fibroblast growth factor in complex hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium: evidence for paracrine and autocrine action. *Cancer Res* 1994;54(9):2347–58.
41. Wang Y.K., Cui N., Li J., Luo B. Expression of pituitary tumor-transforming gene in endometrial carcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;39(8):538–42.
42. Peng W.X., Kudo M., Fujii T. et al. Altered expression of fibroblast growth factor receptor 2 isoform IIIc: relevance to endometrioid adenocarcinoma carcinogenesis and histological differentiation. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(3):1069–76.
43. Hachisuga T., Fukuda K., Nakamura S. et al. Local immune response in endometrial carcinomas. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(1):110–4.
44. Pascual-Garcia M., Bértolo C., Nieto J.C. et al. CD8 down-regulation on cytotoxic T lymphocytes of patients with endometrioid endometrial carcinomas. *Hum Pathol* 2016;56:180–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.05.025.
45. Леваков С.А., Зайратьянц О.В., Сидорова И.С. и др. Частота выявления разных серотипов вируса папилломы человека при атипической железистой гиперплазии и аденокарциноме эндометрия и их иммуноморфологические особенности в вирусопозитивных наблюдениях. *Архив патологии* 2007;69(2):6–9. [Levakov S.A., Zairat'iants O.V., Sidorova I.S. et al. Detection rates of various serotypes of human papilloma virus in atypical glandular hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium and their immunomorphological features in virus-positive cases. *Arkhive Patologii* 2007;69(2):6–9. (In Russ.)].
46. Zbroch T., Knapp P., Knapp P. Human papilloma virus (HPV) infection in the pathology of the endometrium. Role of immunological activation in antiviral and antineoplastic defense. *Med Wieku Rozwoj* 2002;6(1):43–55.
47. Polishchuk L.Z., Nesina I.P. Structural chromosome aberrations in the peripheral blood lymphocytes in patients with pre-cancer and endometrial cancer. *Tsitol Genet* 1995;29(3):17–24.
48. Worke H.H., Komdeur F.L., Wouters M.C. et al. CD103 defines intraepithelial CD8+ PD1+ tumour-infiltrating lymphocytes of prognostic significance in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2016;60:1–11. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.026.
49. Čermáková P., Melichar B., Tomšová M. et al. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2014;34(10):5555–61.
50. Allhorn S., Böing C., Koch A.A. et al. TLR3 and TLR4 expression in healthy and diseased human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:40. DOI: 10.1186/1477-7827-6-40.
51. Witkiewicz A.K., McConnell T., Potoczek M. et al. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Hum Pathol* 2010;41(1):26–32. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.06.012.
52. Brunner A., Hinterholzer S., Riss P. et al. Immunoreexpression of B7-H3 in endometrial cancer: relation to tumor T-cell infiltration and prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):105–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.012.
53. Miyatake T., Tringler B., Liu W. et al. B7-H4 (DD-O110) is overexpressed in high risk uterine endometrioid adenocarcinomas and inversely correlated with tumor T-cell infiltration. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):119–27. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.03.039.

**Вклад авторов**

Ю.С. Корнева, Р.В. Украинец: обзор публикаций по теме, написание и редактирование рукописи; А.Е. Доросевич: разработка дизайна исследования, редактирование рукописи.

**Authors' contributions**

Yu.S. Korneva, R.V. Ukrainets: reviewing of publications of the article's theme, article writing and editing; A.E. Dorosevich: developing the research design, article editing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Ю.С. Корнева/Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>  
Р.В. Украинец/R.V. Ukrainets: <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

**Статья поступила: 20.12.2018. Принята к публикации: 21.02.2019.**

**Article received: 20.12.2018. Accepted for publication: 21.02.2019.**

## Успешный опыт лечения метастатического рака эндометрия с микросателлитной нестабильностью ингибитором PD-1: клинический случай

Т.Т. Андабеков<sup>1</sup>, М.К. Родина<sup>1</sup>, Г.А. Раскин<sup>2-4</sup>, К.Г. Чам<sup>2</sup>, И.О. Руткин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «АВ медикал групп»; Россия, 197082 Санкт-Петербург, ул. Туристская, 18, корп. 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

<sup>3</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Россия, 191036 Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4;

<sup>4</sup>медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

**Контакты:** Тимур Турдеевич Андабеков [andabekovtt@mail.ru](mailto:andabekovtt@mail.ru)

Показана высокая эффективность анти-PD-1 терапии при опухолях с нарушениями системы репарации ДНК. Обнаружено, что нарушения системы репарации ДНК определяются в 20–40 % всех случаев рака эндометрия и до 48 % – при его эндометриоидном подтипе. Мы представляем краткий обзор литературы по данному вопросу и случай длительного частичного ответа на иммунотерапию пембролизумабом у больной метастатическим эндометриоидным раком эндометрия с нарушениями системы репарации ДНК с прогрессированием заболевания на 2 линиях предшествующей химиотерапии. Частичный ответ достигнут после 6-го курса, лечение прекращено после 8-го курса. Пациентка находится под наблюдением без какого-либо противоопухолевого лечения в течение 11 мес. Длительность частичного ответа составляет 13 мес, наблюдается дальнейшее уменьшение размеров опухоли. Лечение хорошо переносилось, нежелательные явления не наблюдались.

**Ключевые слова:** эндометриоидная аденокарцинома, рак эндометрия, dMMR, MSI-h, иммунотерапия, ингибитор PD-1, пембролизумаб

**Для цитирования:** Андабеков Т.Т., Родина М.К., Раскин Г.А. и др. Успешный опыт лечения метастатического рака эндометрия с микросателлитной нестабильностью ингибитором PD-1: клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):73–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-73-77

### Successful anti-PD-1 therapy in metastatic endometrial cancer with microsatellite instability: a case report

T.T. Andabekov<sup>1</sup>, M.K. Rodina<sup>1</sup>, G.A. Raskin<sup>2-4</sup>, K.G. Cham<sup>2</sup>, I.O. Rutkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LLC “AV medical group”; Build. 1, 18, Turistskaya St., Saint Petersburg 197082, Russia;

<sup>2</sup>A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia; 2–4 Ligovskiy prospekt, Saint Petersburg 191036, Russia;

<sup>4</sup>Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

High efficacy of anti-PD-1 therapy has been shown in malignant tumors with mismatch repair deficiency. According to the literature review, mismatch repair deficiency is determined in 20–40 % of all endometrial cancer cases and up to 48 % of its endometrioid subtype. We report the short review of the recent literature and the case of durable partial response on pembrolizumab immunotherapy in a patient with a metastatic endometrioid adenocarcinoma with MMR-deficiency progressed on 2 chemotherapy lines. Partial response was achieved after 6th course, treatment was stopped after 8<sup>th</sup> course. Patient is on follow-up without any anticancer treatment for 11 months. Partial response lasts for 13 months, with further reduction in tumor size. The treatment was well tolerated without adverse events.

**Key words:** endometrioid adenocarcinoma, endometrial carcinoma, dMMR, MSI-h, immunotherapy, PD-1 inhibitor, pembrolizumab

**For citation:** Andabekov T.T., Rodina M.K., Raskin G.A. et al. Successful anti-PD-1 therapy in metastatic endometrial cancer with microsatellite instability: a case report. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):73–7.



### Введение

В Европе и Северной Америке рак эндометрия занимает 1-е место в структуре онкогинекологических заболеваний [1]. В 2012 г. было диагностировано 320 тыс. новых случаев рака тела матки, из них 53 % приходилось на развитые страны [2]. Наиболее распространенным гистологическим подтипом рака эндометрия является эндометриоидная аденокарцинома, которая относится к I типу и составляет 70–80 % всех случаев рака эндометрия [1].

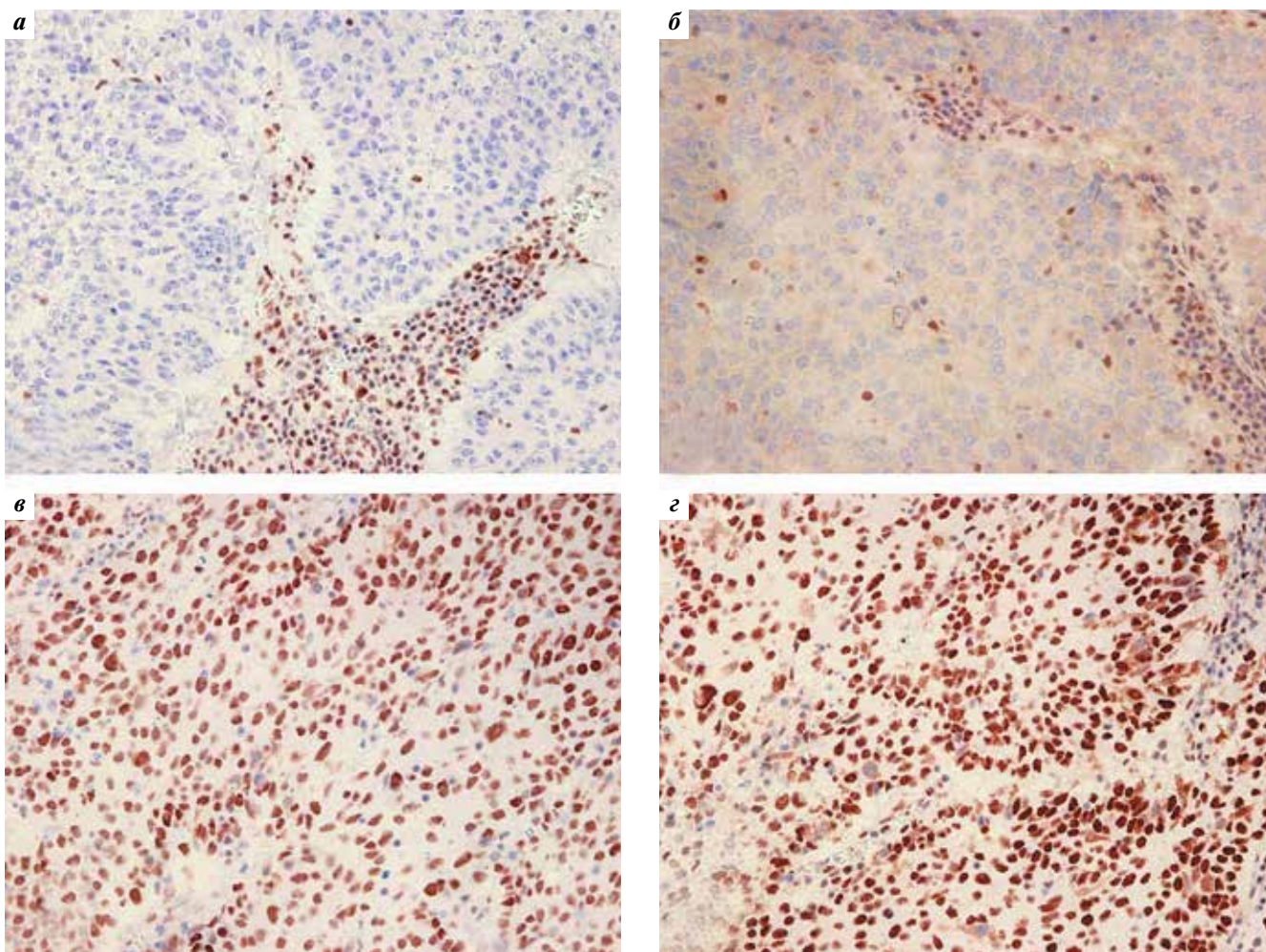
Были идентифицированы специфические молекулярно-генетические изменения, встречающиеся в I и II типах карциномы эндометрия [3–5]. Одним из выявленных молекулярных изменений является микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI), наличие которой указывает на дефекты в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (deficient mismatch repair, dMMR). Наличие в опухоли MSI/dMMR может выступать предиктив-

ным биомаркером для использования иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек иммунитета [6].

### Клинический случай

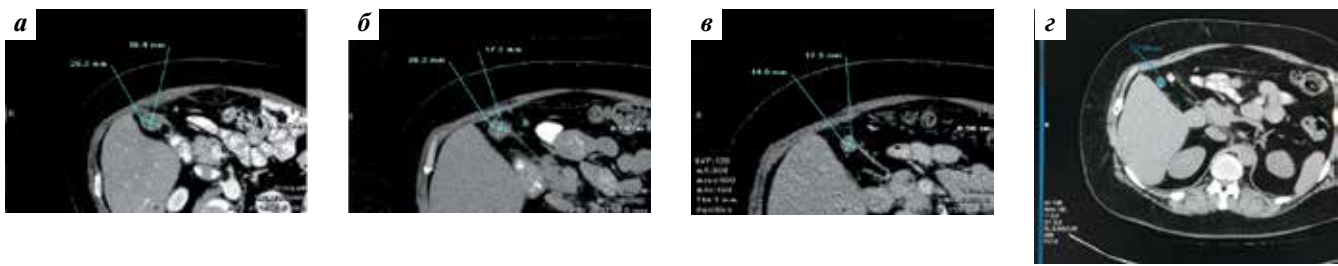
**Пациентка Л., 53 лет, впервые была госпитализирована в отделение радиохирургической гинекологии в декабре 2016 г. с диагнозом: рак тела матки IIIc1 стадии (T2CN1MxG3). После обследования пациентке было выполнено оперативное лечение в объеме расширенной пангистерэктомии с резекцией большого сальника. По результату гистологического исследования был подтвержден низкодифференцированный эндометриоидный рак с инвазией в верхнюю треть цервикального канала и метастазами в лимфатические узлы.**

После оперативного лечения больной проведен курс сочетанной лучевой терапии на область регионарных лимфатических узлов (суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр) и слизистую оболочку влагалища (СОД 70 Гр),



**Рис. 1.** Иммуногистохимическое исследование экспрессии генов системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме,  $\times 200$ : отсутствие экспрессии PMS2 (а) и MLH1 (б), сохранная реакция на MSH2, MSH6 (в, г)

**Fig. 1.** Presence of deficient DNA mismatch repair in endometrioid adenocarcinoma. Immunohistochemical staining,  $\times 200$ : loss of PMS2 (a) and MLH1 (б) expression along with preserved expression of MSH2 and MSH6 (в, г)



**Рис. 2.** Результаты компьютерной томографии: а – до анти-PD-1 терапии; б – после 3 курсов иммунотерапии; в – после 6-го курса иммунотерапии; г – спустя 10 мес после окончания лечения

**Fig. 2.** Computed tomography scans: а – prior to anti-PD-1 therapy; б – after 3 courses of immune therapy; в – after 6 courses of immune therapy; г – 10 months after treatment completion

а затем в адъювантном режиме выполнено 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин с интервалом в месяц (апрель, май, июнь 2017 г.). Нежелательных реакций 3–4-й степени тяжести не отмечалось. В ходе лечения наблюдалось снижение уровня СА-125 с 20,4 до 12,3 Ед/мл; уровень раково-эмбрионального антигена составлял 1,86 нг/мл. Кроме того, по данным компьютерной томографии (КТ) наблюдалось уменьшение в объеме кистозного образования в левом параметрии.

Через 4 мес после завершения последнего курса химиотерапии у пациентки развился рецидив в области культы влагалища, в связи с чем был проведен курс брахитерапии 2 овоидами на глубине 0,5 см, разовая очаговая доза 5 Гр, СОД 30 Гр. При цитологическом исследовании после 5-го сеанса брахитерапии опухолевых элементов не выявлялось.

После завершения брахитерапии пациентке была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, по данным которой забрюшинно, в проекции подпеченочного пространства, выявлено образование, патологически накапливающее радиофармацевтический препарат, размерами до 6 см в диаметре, с SUV = 16,4. Пациентке проведено комбинированное лечение: 13.11.2017 выполнены видеолaparоскопия, ревизия брюшной полости, удаление внеорганической опухоли с резекцией брыжейки поперечно-ободочной кишки и большого сальника с последующим проведением (с 16.11.2017) 2 курсов химиотерапии 2-й линии (доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>).

При контрольной КТ выявлено прогрессирование заболевания, появление узлового образования в брюшной полости размером 27 мм в максимальном измерении.

После получения результата гистологического заключения (эндометриоидная аденокарцинома) пациентке было проведено иммуногистохимическое исследование для оценки состояния генов системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1). В результате исследования был выявлен дефицит MMR, выразившийся потерей экспрессии MLH1 и PMS2 опухолевыми клетками (рис. 1а, б).

Пациентка с 14.12.2017 по 02.06.2018 получила 8 введений пембролизумаба в режиме 2 мг/кг массы тела 1 раз в 3 нед. После 6-го введения пембролизумаба (по данным КТ от 13.04.2018) отмечалось уменьшение размеров опухолевого образования с 25,2 × 19,4 до 14,0 × 12,3 мм, ответ опухоли был расценен как частичная регрессия (рис. 2а, в). Пациентке выполнили еще 2 введения препарата, после чего терапия пембролизумабом была прекращена (по личным обстоятельствам пациентки). По результатам КТ от 11.06.2018 отмечалось сохранение эффекта проведенной терапии: размеры таргетного опухолевого очага составили 14 × 12 мм. В течение всего периода лечения данным препаратом нежелательных явлений не наблюдалось. Пациентка оставлена под динамическое наблюдение.

По данным контрольной КТ, выполненной 22.02.2019, отмечалось дальнейшее уменьшение размеров остаточной опухоли – до 12 × 10 мм (рис. 2г), при этом появления новых очагов не наблюдалось.

На сегодняшний день (май 2019 г.) признаков прогрессирования заболевания нет. С момента окончания терапии пембролизумабом пациентка в течение 13 мес находится в состоянии частичной клинической ремиссии. Следует отметить, что наблюдается дальнейшее уменьшение размеров остаточной опухоли без проведения какой-либо противоопухолевой терапии.

### Обсуждение

Первоначально молекулярный фенотип MSI-h был обнаружен в наследственном неполипозном раке толстой кишки, также известном как синдром Линча [7, 8]. Наиболее распространенной злокачественной опухолью, связанной с синдромом Линча, является наследственная колоректальная карцинома, составляющая 1–3 % всех форм колоректального рака, а 2-м по встречаемости – наследственный рак эндометрия, на долю которого приходится около 2 % всех карцином эндометрия [7, 8]. В настоящее время MSI-h/dMMR-тестирование используется при выявлении опухолей, связанных с синдромом Линча, поскольку более 90 % таких опухолей имеют высокий уровень MSI-h. Данный показатель хорошо

зареккомендовал себя как эффективный генетический маркер для выявления синдрома Линча [8].

Микросателлитная нестабильность не только является отличительной чертой синдрома Линча, но и служит маркером конституционального нарушения репарации ДНК. MSI встречается в разных пропорциях при спорадических онкологических заболеваниях, в том числе при колоректальном раке, раке эндометрия, желудка, тонкой кишки, уротелиальном раке, опухолях центральной нервной системы и новообразованиях сальной железы [9, 10].

Встречаемость dMMR при раке эндометрия без учета гистологического типа составляет 20–40 % [11, 12], однако при эндометриоидном раке эндометрия MSI-h/dMMR выявляется значительно чаще: практически у каждой 2-й пациентки. Так, в исследовании R. М. Та и соавт. MSI-h была выявлена в 14 (48,2 %) из 29 случаев метастатического/рецидивного эндометриоидного рака [13]. В данном исследовании показано, что первичные опухоли могут отличаться по MSI-h/dMMR-статусу от метастатических/рецидивных опухолей. Дискордантность результатов тестирования dMMR между первичными и метастатическими опухолями составила 6,9 % [13]. Таким образом, при наличии возможности выполнения биопсии определение MSI-h/dMMR следует проводить на момент принятия решения о возможности иммуноонкологической терапии опухоли.

Было также показано, что наличие MSI-h/dMMR при раке эндометрия связано с определенными клиническими и гистологическими особенностями опухоли, а именно с ее локализацией в нижнем сегменте матки, недифференцированным/дифференцированным подтипом, смешанной морфологией, наличием высокого уровня содержания опухоль-инфильтрирующих и стромальных лимфоцитов [14].

Существуют разные методы оценки MSI при злокачественных опухолях, и они могут быть разделены на 2 основные группы: определение нарушения репарации ДНК иммуногистохимическим методом и определение MSI с помощью молекулярных тестов (метод полимеразной цепной реакции) [14].

Имуногистохимический метод является достаточно доступным лабораторным тестом. Для проведения тестирования на dMMR используются антитела против 4 белков MMR: MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), опубликованных в 2019 г., указано, что степень консенсуса для применения данного метода сильная (8,7/10) [14]. Согласно европейским гайдлайнам проведение молекулярных исследований MSI методом полимеразной цепной реакции показано в случае неопределенных результатов иммуногистохимического теста, в том числе при наличии затруднений в интерпретации его результатов, или в случае потери только одного из маркеров (например, только MLH1 или PMS2, а не обоих). Традиционный молекулярный тест основан на определении методом полимеразной цепной реакции амплификации микросателлитных маркеров с использованием 2 возможных панелей:

- с 5 микросателлитами, включая 2 мононуклеотида (BAT-25 и BAT-26) и 3 динуклеотида (D5S346, D2S123 и D17S250);
- с 5 поли-А-мононуклеотидными повторами (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27).

Последняя из перечисленных панелей, учитывая ее более высокую чувствительность и специфичность, рекомендуется ESMO для диагностики нарушения репарации ДНК. Наличие MSI определяется как потеря стабильности у 2 из 5 микросателлитных маркеров [14].

Результаты проведенных исследований показали, что при злокачественных опухолях с MSI-h/dMMR независимо от их гистологического типа и локализации отмечается высокий уровень ответов на иммунотерапию пембролизумабом [15]. На основании полученных данных пембролизумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и зарегистрирован в Российской Федерации для иммунотерапии любой злокачественной опухоли с MSI-h/dMMR. А это значит, что у пациентов, имеющих опухоли, потенциально чувствительные к иммунотерапии, появилась возможность при прогрессировании заболевания на стандартной терапии получать высокоэффективное лечение.

### Заключение

Описанный нами клинический случай иллюстрирует эффективность терапии пембролизумабом у онкологических больных с MSI-h/dMMR, а также подтверждает необходимость исследования системы MMR при эндометриоидном раке эндометрия.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Murali R., Soslow R.A., Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15(7):e268–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5): E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Liu F.S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46:26–32.
4. Tinelli A., Mezzolla V., Leo G. et al. Microsatellite instability (MSI) as genomic

- markers in endometrial cancer: toward scientific evidences. *Mini Rev Med Chem* 2010;10:1356–65.
5. Weigelt B., Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2012;24:554–63. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328354e585.
  6. Kunitomi H., Banno K., Yanokura M. et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer. *Oncol Lett* 2017;14(3):3297–301. DOI: 10.3892/ol.2017.6640.
  7. Zaanan A., Meunier K., Sangar F. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)* 2011;34:155–76.
  8. Karamurzin Y., Zeng Z., Stadler Z.K. et al. Unusual DNA mismatch repair-deficient tumors in Lynch syndrome: a report of new cases and review of the literature. *Hum Pathol* 2012;43:1677–87. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.12.012.
  9. Lawes D.A., SenGupta S., Boulos P.B. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(3):201–12.
  10. Ligtenberg M.J., Kuiper R.P., Chan T.L. et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41(1):112–7.
  11. Meyer L.A., Broaddus R.R., Lu K.H. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009;16:14–22.
  12. Leenen C.H., van Lier M.G., van Doorn H.C. et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer  $\leq 70$  years. *Gynecol Oncol* 2012;125:414–20. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.049.
  13. Ta R.M., Hecht J.L., Lin D.I. Discordant loss of mismatch repair proteins in advanced endometrial endometrioid carcinoma compared to paired primary uterine tumors. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):401–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.012.
  14. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;0:1–12. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
  15. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.

#### Вклад авторов

Т.Т. Андабеков, М.К. Родина: анализ обзора публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
Г.А. Раскин: проведение иммуногистохимического анализа и оценка его результатов, обзор публикаций по теме статьи;  
К.Г. Чам, И.О. Руткин: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

T.T. Andabekov, M.K. Rodina: analysis of the review of publications of the article's theme, article writing;  
G.A. Raskin: performing immunohistochemical analysis and evaluation of its results, reviewing of publications of the article's theme;  
K.G. Cham, I.O. Rutkin: reviewing of publications of the article's theme.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

Т.Т. Андабеков/T.T. Andabekov: <https://orcid.org/0000-0001-7110-6505>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

## К 70-летию Дилшода Зухуровича Зикиряходжаева

Дилшод Зухурович Зикиряходжаев родился 9 апреля 1949 г. После окончания Таджикского государственного медицинского института в 1972 г. был направлен хирургом-онкологом в г. Курган-Тюбе. В 1973 г. он был переведен на работу в Республиканский клинический онкологический диспансер г. Душанбе. С 1975 по 1976 г. проходил ординатуру на кафедре онкологии Таджикского государственного медицинского института, с 1977 г. – ассистент на той же кафедре. В 1979 г. Д.З. Зикиряходжаев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рак легкого, впервые появившиеся метастазы» во Всесоюзном онкологическом научном центре Академии медицинских наук СССР (г. Москва). В ноябре 1980 г. переведен на должность главного врача Республиканского клинического онкологического диспансера г. Душанбе и за небольшой промежуток времени зарекомендовал себя как энергичный, целеустремленный, настойчивый в выполнении планов руководитель, правильно понимающий задачи онкологической службы республики.

Как организатор здравоохранения Д.З. Зикиряходжаев внес существенные изменения в структуру службы: организовал отделение автоматизированной системы управления, которое в последующем превратилось в информационно-вычислительный центр Министерства здравоохранения, детское онкологическое отделение, иммунологическую лабораторию, специализированную учебно-трудовую экспертную комиссию для онкологических больных и др. В эти годы в клинике под руководством проф. Б.П. Ахмедова и Д.З. Зикиряходжаева внедрены в повседневную практику он-



кологов технологии сложнейших операций на пищеводе, поджелудочной железе, печени и других органах грудной и брюшной полостей.

Одновременно Дилшод Зухурович продолжил преподавание онкологии в Таджикском государственном медицинском институте, где продемонстрировал отличные организаторские способности, высокий уровень профессиональных клинических знаний по онкологии, хорошую практическую подготовку, а также склонность к научным исследованиям, а в 1984 г. был переведен на работу в Таджикский государственный медицинский институт и прикомандирован в качестве докторанта к Всесоюзному онкологическому научному центру Академии медицинских наук СССР (г. Москва) для завершения работы над докторской диссертацией.

В 1987 г. он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Нефробластома и нейробластома у детей. Клинико-иммунологическое исследование» и в 1988 г. был утвержден в ученое звание доцента, а в 1989 г. – в звании профессора по специальности «онкология».

Д.З. Зикиряходжаев – крупный организатор науки, высококвалифицированный педагог и хирург-онколог высшей категории. Много внимания он уделяет деятельности и развитию онкологической службы республики, работал деканом факультета усовершенствования врачей Таджикского государственного медицинского института с 1988 по 1991 г. В трудные для университета годы он был назначен деканом лечебного факультета, который впоследствии реорганизовал в факультет общественного здравоохранения. Дилшод Зухурович является одним из инициаторов принятия новой концепции подготовки медицинских кадров, приблизивших ее к мировым стандартам.

В 1994 г. была организована Ассоциация директоров центров и институтов онкологии, рентгенологии и радиологии стран СНГ, в состав которой Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Таджикистан вошел именно благодаря активной научной деятельности проф. Д.З. Зикиряходжаева; сам же Дилшод Зухурович является членом этой авторитетной организации, руководимой всемирно известным хирургом акад. М.И. Давыдовым.

Профессор Д.З. Зикиряходжаев является членом редакционного совета журналов «Вопросы онкологии» (Россия), «Опухоли мягких тканей и кожи» (Россия).

Д.З. Зикиряходжаев – главный онколог Министерства здравоохранения Республики Таджикистан. В 1992 г. при его активном участии Общество онкологов Республики Таджикистан было реорганизовано в противораковую Ассо-

циацию, президентом которой он был избран в 1993 г.

В 1994 г. Дилшод Зухурович избран действительным членом SIOP (Европейского общества детских онкологов), а в 1998 г. – почетным академиком Международного академического общества со штаб-квартирой в Нью-Йорке (США).

Профессор Д.З. Зикиряходжаев многие годы входил в состав Большого учебного совета Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. В течение нескольких лет он возглавлял Республиканскую объединенную проблемную комиссию по хирургическим дисциплинам, где обсуждаются докторские и кандидатские диссертации, намечаются перспективные планы развития хирургической службы Республики Таджикистан, был председателем диссертационного совета по специальностям «онкология», «акушерство и гинекология» при Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации в Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино, а также членом диссертационного совета по специальности «хирургия», куда входила и специальность «онкология».

Д.З. Зикиряходжаев – автор более 400 печатных работ, посвященных различным аспектам клинической онкологии, имеет 52 удостоверения на рацпредложения. Он является автором учебника по онкологии (1994 г.), 12 монографий, посвященных проблемам клинической

онкологии, принимал активное участие в разработке 6 методических рекомендаций по вопросам диагностики и лечения онкологических заболеваний, преподавания онкологии в медицинских институтах, выпустил 8 сборников работ кафедры онкологии с международным участием. Под его редакцией в 2008 г. завершена работа над стандартами лечения злокачественных новообразований.

Дилшод Зухурович – блестящий педагог, профессионал, который воспитал плеяду онкологов, имеет достойную школу. Ныне многие из его учеников работают в центрах СНГ, США, Европы и других стран. Д.З. Зикиряходжаевым подготовлено 12 докторов и 25 кандидатов медицинских наук. Он имеет тесные деловые контакты с онкологами Европы и СНГ, Греции, Германии, Чехословакии, Польши, Японии, Австрии, Израиля.

Кафедра онкологии, возглавляемая проф. А.Д. Зикиряходжаевым в период с 1994 по 2007 г., является одной из ведущих клинических кафедр Таджикского государственного медицинского университета, где в течение многих лет активно изучаются процессы генерализации злокачественных новообразований, использование современных методов диагностики и лечения.

Особое место в жизни А.Д. Зикиряходжаева как онколога-хирурга, организатора и идеолога онкологической службы занимают годы работы в Республиканском клиническом центре онкологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, основоположни-

ком которого он является. В сентябре 2006 г. Республиканский клинический центр онкологии был реорганизован в ГУ «Онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Татарстан», его директором назначен А.Д. Зикиряходжаев. За короткий срок ему удалось реанимировать все лучшее, внедрить технологии операций на легких, пищеводе, желудке, поджелудочной железе, толстом кишечнике и др. Открыта иммуногистохимическая лаборатория по определению опухолевых маркеров, начаты профилактические осмотры населения. Получена государственная поддержка для проведения научных исследований по 10 проблемам онкологии, восстановлена консультативная помощь по регионам Республики Таджикистан.

В 2009 г. Номинационный комитет Европейской Бизнес-Ассамблеи наградил Дилшода Зухуровича международной медалью «Объединенная Европа» за личный вклад в развитие интеграционных процессов в здравоохранении.

Профессор Д.З. Зикиряходжаев – активный хирург, владеет техникой выполнения всех основных онкохирургических вмешательств, многие годы руководит отделением торакальной онкологии. В августе 1999 г. ему присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки и техники Республики Таджикистан. В 2009 г. за активную медицинскую и общественную деятельность награжден почетным дипломом Московского онкологического общества.

**Друзья, коллеги, ученики и редколлегия журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» от всей души поздравляют Дилшода Зухуровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейшей успешной реализации всех творческих планов.**

## Информация для авторов

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

### 1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. 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: <http://orcid.org/>),
  - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
  - контактный телефон,
  - рабочий адрес с указанием индекса,
  - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

### 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»),
- 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, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

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

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

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

### 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

### 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Общие положения:

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

**Материалы для публикации принимаются по адресу** [redactor@abvpress.ru](mailto:redactor@abvpress.ru) с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.