

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-81-92



Стекловидноклеточные карциномы шейки матки

К.В. Сафронова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, Е.А. Ульрих^{2,3}, И.В. Берлев^{1,2}, А.Ф. Урманчеева^{1,2}

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Кристина Витальевна Сафронова kristina-skalli@yandex.ru

Цель исследования – выявить особенности частоты встречаемости, клинической картины, методов диагностики и лечения стекловидноклеточных карцином (glassy cell carcinoma, GCC) шейки матки.

Материалы и методы. В публикации освещены 4 случая диагностированных GCC шейки матки в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 5-летний период – с 2015 по 2020 г.

Результаты. Частота встречаемости GCC шейки матки составляет 1,08 % всех случаев рака шейки матки. Все пациентки в исследовании имели местно-распространенную форму заболевания II и III стадий. Всем пациенткам проводилось индивидуализированное лечение. Во всех случаях наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Выводы. Основная проблема заключается в редкой встречаемости GCC шейки матки. Выбор тактики лечения решается только мультидисциплинарно и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак шейки матки, стекловидноклеточная карцинома, аденокарцинома

Для цитирования: Сафронова К.В., Артемьева А.С., Ульрих Е.А. и др. Стекловидноклеточные карциномы шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):81–92. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-81-92.

Glassy cell carcinoma of cervix

K. V. Safronova^{1,2}, A. S. Artemieva¹, E. A. Ulrikh^{2,3}, I. V. Berlev^{1,2}, A. F. Urmancheeva^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³V.A. Almasova National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Kristina Vitalyevna Safronova kristina-skalli@yandex.ru

Objective: to identify the features of the frequency of occurrence, clinical presentation, methods of diagnosis and treatment of vitreous cell carcinomas of the cervix.

Materials and methods. The publication highlights 4 cases of diagnosed GCC of the cervix at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center for a five-year period from 2015 to 2020.

Results. The incidence of vitreous cell carcinomas of the cervix is 1.08 % of all cases of cervical cancer. The study included only patients with locally advanced forms of stage II and III diseases. All patients underwent individualized treatment. In three cases, progression of the disease was observed during treatment.

Conclusions. The main problem is the rare occurrence of vitreous cell carcinomas of the cervix. The choice of treatment tactics is decided only on a multidisciplinary basis and requires further research.

Key words: cervical cancer, vitreous cell carcinoma, glassy cell carcinoma, adenocarcinoma

For citation: Safronova K.V., Artemieva A.S., Ulrikh E.A. et al. Glassy cell carcinoma of cervix. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):81–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-81-92.

По данным популяционного ракового регистра злокачественных новообразований в России на 2019 г., рак шейки матки занимает 5-е место по частоте встречаемости среди женщин Российской Федерации и 3-е место в мире, причем 80 % случаев приходится на развивающиеся страны [1, 2]. Для всех видов рака шейки матки, независимо от гистологического типа, общая 5-летняя выживаемость приближается к 75 %. Плоскоклеточный рак составляет 90 %, а большинство оставшихся 10 % – аденокарциномы. В последние годы наблюдается рост заболеваемости аденокарциномами [3, 4].

Стекловидноклеточная карцинома (glassy cell carcinoma, GCC) шейки матки является очень редкой формой низкодифференцированных карцином шейки матки, на долю которой приходится примерно 1–2 % всех карцином шейки матки [2–4]. Впервые GCC шейки матки как специфическую морфологическую форму рака шейки матки описали в 1956 г. А. Glucksmann и С. Cherry и классифицировали эту опухоль как низкодифференцированную аденосквамозную карциному, обладающую 3 отличительными признаками: 1) резкие клеточные границы; 2) эозинофильная цитоплазма, имеющая вид матового стекла; 3) большие круглые или овоидные ядра с выступающими ядрышками [5]. Два десятилетия спустя Р. Littman и соавт. подробно описали GCC, расширив морфологические и диагностические критерии [6].

Согласно пересмотренной классификации опухолей женских репродуктивных органов Всемирной организации здравоохранения 2014 г., GCC шейки матки классифицируется как подтип «других эпителиальных опухолей» [7].

Средний возраст пациенток с GCC примерно на 10 лет меньше, чем средний возраст всех пациенток с раком шейки матки [6, 8]. В проведенных исследованиях рядом авторов была обнаружена связь между GCC и вирусом папилломы человека высокого риска: вирусы папилломы человека 18, 16 и 32-го типа были обнаружены у 67 % (28 из 41) обследованных пациенток [9, 10].

Наиболее распространенным симптомом GCC является вагинальное кровотечение в течение 3–4 мес [9, 10]. В исследовании Р. Littman и соавт. GCC шейки матки имела быстрый темп прогрессирования и высокую частоту развития отдаленных метастазов в легких, печени, селезенке и костях, в отличие от плоскоклеточного рака [6]. По данным Н. J. Gray и соавт., J. S. Reis-Filho и соавт., местные рецидивы обычно диагностируются в верхней трети влагалища, в параметриях и парааортальных лимфатических узлах [11, 12]. Большинство рецидивов было выявлено в течение 24 мес после первичной терапии [8, 13], и только в 1 случае – через 31 мес после лечения [11].

Гистологические и иммуногистохимические особенности. GCC шейки матки – это низкодифференциро-

ванная аденосквамозная карцинома. Патоморфологический диагноз GCC шейки матки основан на критериях, установленных А. Glucksmann и С. Cherry [5] и усовершенствованных Р. Littman и соавт. [6]. Существует 3 основных критерия микроскопической диагностики GCC: 1) клетки с умеренным количеством цитоплазмы по типу «матового стекла» или мелкозернистого вида; 2) отчетливая клеточная граница, окрашиваемая эозином и ШИК(PAS)-положительная; 3) большие ядра с крупными заметными ядрышками. Кроме того, GCC свойственны неспособность опухолевых клеток окрашиваться муцикармином или PAS после переваривания диастазой, отсутствие или редкость плоскоклеточной или железистой дифференцировки, большой размер клеток (в 3–5 раз больше малого лимфоцита или нейтрофила), большое количество фигур митоза с частыми аномальными формами, плотный воспалительный инфильтрат, состоящий из плазматических клеток и эозинофилов. Крупные опухолевые клетки с хорошо выраженной цитоплазмой и открытым хроматином придают GCC характерный стекловидный вид.

Клетки со стекловидными морфологическими характеристиками описываются как преобладающие (>85 % площади опухоли) или очаговые (33–85 % площади опухоли). Возможно, что GCC является частью спектра гистологических находок при аденосквамозной карциноме, а не отдельным гистологическим подтипом рака шейки матки [14]. Иммуногистохимически GCC экспрессирует маркеры как плоскоклеточного рака (p63, цитokerатин 34βE12), так и аденокарциномы (CAM5.2, MUC1, MUC2, CEA), а также имеет высокий индекс пролиферации при окраске моноклональными антителами к Ki-67 (как правило, >70 % положительных клеток) [15], что свидетельствует о большой фракции делящихся клеток в этой опухоли и предоставляет ценную прогностическую информацию.

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки труднодиагностируема и имеет крайне неблагоприятный прогноз, однако проведение дополнительных исследований, таких как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография, значительно улучшает диагностические возможности. Пациентки должны быть оценены на наличие диссеминированного заболевания перед началом лечения. Процесс постановки диагноза должен быть завершен как можно быстрее из-за агрессивного темпа роста опухоли.

Методом выбора лечения для ранних стадий (I и II стадии по критериям FIGO) GCC является хирургический – радикальная гистерэктомия с двусторонней тазовой лимфаденэктомией [16]. При наличии поражения тазовых лимфатических узлов высок риск метастазирования в парааортальные лимфатические узлы, в таких случаях стоит рассмотреть парааортальную лимфаденэктомию [17].

Поскольку ГСС шейки матки часто поражает молодых женщин, некоторые авторы рассматривают возможность сохранения яичников пациенткам во время радикальной операции на ранней стадии заболевания. G. Ferrandina и соавт. сообщали об успешном лечении пациентки с IVB1 стадией по критериям FIGO, которой была выполнена конизация шейки матки с последующей лапароскопической лимфаденэктомией [18], но W.A. Nahhas и соавт., S.A. Reisinger и соавт. приводят 2 случая с диагностированными метастазами в яичник [19, 20]. Агрессивный характер этой опухоли должен быть скорее противопоказанием для сохранения яичников у пациенток с ГСС шейки матки.

Пациенткам с опухолями больших размеров в качестве неоадьювантного лечения может быть проведена химиотерапия по схеме паклитаксел + карбоплатин, это лечение позволяет уменьшить размер новообразования, что, в свою очередь, дает возможность провести хирургическое лечение таких пациенток; также данная схема лечения показала свою эффективность при рецидивах ГСС [21–23]. При местно-распространенных формах заболевания, по данным ряда авторов, эффективными оказались схемы лекарственной терапии карбоплатин + этопозид + эпирубицин и цисплатин + этопозид + митомицин С [24, 25].

К факторам высокого риска рецидива относятся большой размер опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы, распространение в параметрии и наличие опухолевых клеток в краях резекции [26–30]. Факторы промежуточного риска включают лимфоваскулярную инвазию, глубокую стромальную инвазию и размер опухоли >3 см [11]. Пациенткам с ГСС шейки матки и по крайней мере 1 фактором высокого или промежуточного риска рецидива должна быть проведена адьювантная терапия [11].

По данным W.J. Koh и соавт., в качестве адьювантного лечения радиотерапия снижает частоту рецидивов у пациенток с ГСС [31] и улучшает выживаемость [8, 11]. Хотя по данным A. Glucksmann и C. Cherry ГСС шейки матки считается малочувствительной к лучевой терапии [5], в своем исследовании они отметили, что после облучения стекловидные клетки увеличивались и иногда обнаруживали некоторый паракератоз, но, как правило, не проявляли повышенной дифференцировки в форме кератинизации или выработки муцина. P. Littman и соавт. [6] в своем исследовании наблюдали только заметные радиационные изменения стекловидных клеток у 1 из 8 прооперированных пациенток. Эти наблюдения позволяют предположить, что лучевая терапия не приводит к улучшению прогноза при больших размерах опухолей.

Комбинированное лечение с послеоперационной химиолучевой терапией на основе паклитаксела и карбоплатина, по данным исследования Н. Kuroda и соавт., оказалось эффективным [32]. Но есть сообщения

о случаях, резистентных к любой схеме химиотерапии [33–35].

Вопрос о лечении пациенток с прогрессированием заболевания остается без ответа. Пациентки с поздними стадиями заболевания могут получать в качестве основного лечения курс радикальной химиолучевой терапии или лекарственную химиотерапию. После достижения ремиссии следует рассмотреть возможность радикальной гистерэктомии с лимфаденэктомией. Вопрос химиотерапевтического лечения требует дальнейшего изучения.

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки имеет худший прогноз, чем другие гистологические подтипы рака шейки матки [5]. В ранних исследованиях 1976, 1983, 1988 и 1991 гг. 5-летняя выживаемость больных составляла от 13 до 30 % [2, 16, 19, 36–39]. В некоторых исследованиях средняя выживаемость была менее 1 года [8, 9, 40]. В 1976 г. P. Littman и соавт. опубликовали первую серию наблюдений 13 пациенток с ГСС, сообщив об общей выживаемости только в 31 % случаев [6]. В последующих сериях наблюдений были отмечены аналогичные низкие показатели выживаемости. Однако недавние исследования не подтвердили предыдущие сообщения [1, 14, 29]. В 2002 г. H.J. Gray и соавт. исследовали прогноз у 22 пациенток с ГСС, и общая выживаемость для всех стадий составила 73 %, что было сопоставимо с 75 % выживаемостью для всех карцином шейки матки и выше, чем ранее описанная выживаемость [29]. Пятилетняя общая выживаемость для ГСС I стадии, сообщенная H.J. Gray и соавт. [11] и C. Guitarte и соавт. [2], составила 86 и 73,5 % соответственно, оба показателя были сопоставимы с общей выживаемостью для всех карцином шейки матки I стадии [30]. Более ранние исследования также показали, что большинство ГСС диагностируются на I стадии, и распределение этой стадии сходно с распределением плоскоклеточной карциномы [29]. Предполагается, что улучшение общей выживаемости может быть связано с достижениями в области визуализации и хирургических методов, ведущих к более раннему обнаружению ГСС. В исследовании N. Yoon и соавт. 5-летняя общая выживаемость 3 пациенток с ГСС IIB стадии составила 100 % [40]. Хотя трудно определить причины столь высоких показателей выживаемости из-за небольшого числа случаев, химиолучевая терапия, возможно, улучшила исход болезни для пациенток на II стадии заболевания [29]. Комплексная терапия изменила плохой прогноз для пациенток на ранней стадии, и 5-летняя выживаемость в настоящее время составляет 80 % у пациенток с ранней стадией заболевания (I стадия по критериям FIGO) [4, 21].

Цель исследования – определение особенностей клинического проявления, методов диагностики и лечения пациенток с ГСС шейки матки.

Материалы и методы

За 5-летний период, с 2015 по 2020 г., из 368 пациенток с диагнозом рака шейки матки, обратившихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»), было диагностировано только 4 случая гистологически подтвержденной ГСС шейки матки, что составляло 1,08 % частоты встречаемости, а это является казуистикой, так же как саркомы и меланомы шейки матки [41, 42]. Клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Иммуногистохимические особенности ГСС шейки матки. ГСС шейки матки характеризуется отчетливыми гистологическими особенностями и агрессивным клиническим течением. Хотя эта опухоль обычно считается низкодифференцированной разновидностью аденосквамозной карциномы, все же требуется уточнение фенотипа и гистогенеза.

В нашем исследовании для определения иммунофенотипа опухоли проведен иммуногистохимический анализ во всех 4 случаях ГСС шейки матки по 7 критериям, данные представлены в табл. 2.

Все исследованные опухоли имели выраженное block type-окрашивание с белком p16, что определяет их происхождение из эпителия шейки матки. В 3 случаях опухоли имели характерный для ГСС иммунофенотип MUC2+ и p40+, только в 1 случае диагноз был поставлен на основе морфологических и клинико-диагностических особенностей опухоли. Во всех случаях не было выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов.

В качестве примера гистологического и иммуногистохимического исследования ГСС представлены сканы стекол (рис. 1).

Более подробная информация о каждом клиническом случае представлена ниже.

Клинический случай 1

Пациентка М., 27 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в мае 2015 г. Из анамнеза: наблюдалась у гинеколога по месту жительства по поводу эрозии, лечения не получала, в мае 2015 г. при очередном осмотре выявлена смешанного характера опухоль шейки матки, легко кровоточащая при скарификации. Гистологическое исследование биоптата опухоли шейки матки №93868: ГСС шейки матки.

Таблица 1. Клинические характеристики пациенток со стекловидноклеточными карциномами шейки матки

Table 1. Clinical characteristics of patients with cervical glassy cell carcinoma

№	Год лечения Year of treatment	Возраст, лет Age, years	Клиническое проявление Clinical manifestation	Стадия Stage	Лечение Treatment	Результат лечения/период наблюдения Treatment outcome/follow-up time
1	2015	27	Эндофитно-экзофитная опухоль Exophytic/endophytic tumor	IIIb pT2bN1M0	Хирургическое стадирование + стереотаксическая лучевая терапия Surgical staging + stereotactic radiotherapy	Рецидив через 10 мес. Через 26 мес – смерть от прогрессирования Relapse after 10 months and death after 26 months due to disease progression
2	2019	33	Эндофитно-экзофитная опухоль Exophytic/endophytic tumor	IIIb cT2bN0M0	Неoadъювантная полихимиотерапия 2 цикла, отказ от дальнейшего лечения Two cycles of neoadjuvant polychemotherapy; the patient refused to continue therapy	Прогрессирование через 3 мес на фоне неoadъювантной полихимиотерапии; связь с пациенткой потеряна Disease progression after 3 months of neoadjuvant polychemotherapy; the patient was lost to follow-up
3	2019	27	Экзофитная опухоль Exophytic tumor	IIIb cT1b2N1M0	Неoadъювантная полихимиотерапия 2 цикла, стереотаксическая химиолучевая терапия, хирургическое лечение, иммунотерапия Two cycles of neoadjuvant polychemotherapy, stereotactic chemoradiotherapy, surgery, immunotherapy	Продолжительность наблюдения составила 26 мес. В настоящее время продолжает лечение на фоне прогрессирования заболевания The duration of follow-up is 26 months. The patient continues treatment despite disease progression
4	2019	33	Эндофитная опухоль Endophytic tumor	IIIb T2bN1M0	Стереотаксическая химиолучевая терапия Stereotactic chemoradiotherapy	Продолжительность наблюдения составила 18 мес. Частичный регресс/6 мес без признаков прогрессирования Partial response after 6 months without evidence of disease progression

Таблица 2. Иммуногистохимический профиль стекловидноклеточных карцином шейки матки
Table 2. Immunohistochemical profiles of cervical glassy cell carcinomas

Иммуногистохимический маркер Immunohistochemical marker	MUC2	p16	p40	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
№ гистопрепарата Specimen No.							
93868	1	1	1	1	1	1	1
381860	0	1	0	1	1	1	1
390459	1	1	1	1	1	1	1
397911	1	1	1	1	1	1	1

Иммуногистохимическое исследование: положительное окрашивание в клетках опухоли антителами MUC2, p16, p40, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Установлен клинический диагноз: рак шейки матки ПВ сT2bNoMo. Первым этапом 19.06.2015 выполнено хирургическое стадирование: двусторонняя тазовая лимфаденэктомия; гистопрепарат №335207: метастазы в 2 из 6 левых тазовых лимфатических узлах. Окончательный диагноз: рак шейки матки ПИВ pT2bN1M0.

Вторым этапом, с 15.07.2015 по 02.09.2015, был проведен курс сочетанной химиолучевой терапии (дистанционное облучение с использованием аппарата «ЛУЭ СЛ 75–5», разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр на точку А, СОД 50 Гр на точку В; брахитерапия с использованием аппарата «Микроселектрон-ВМД» на слизистую оболочку влагалища, разовая очаговая доза 7 Гр, СОД 35 Гр; радиосенсибилизация препаратом цисплатин 50 мг/нед, 3 нед, суммарно

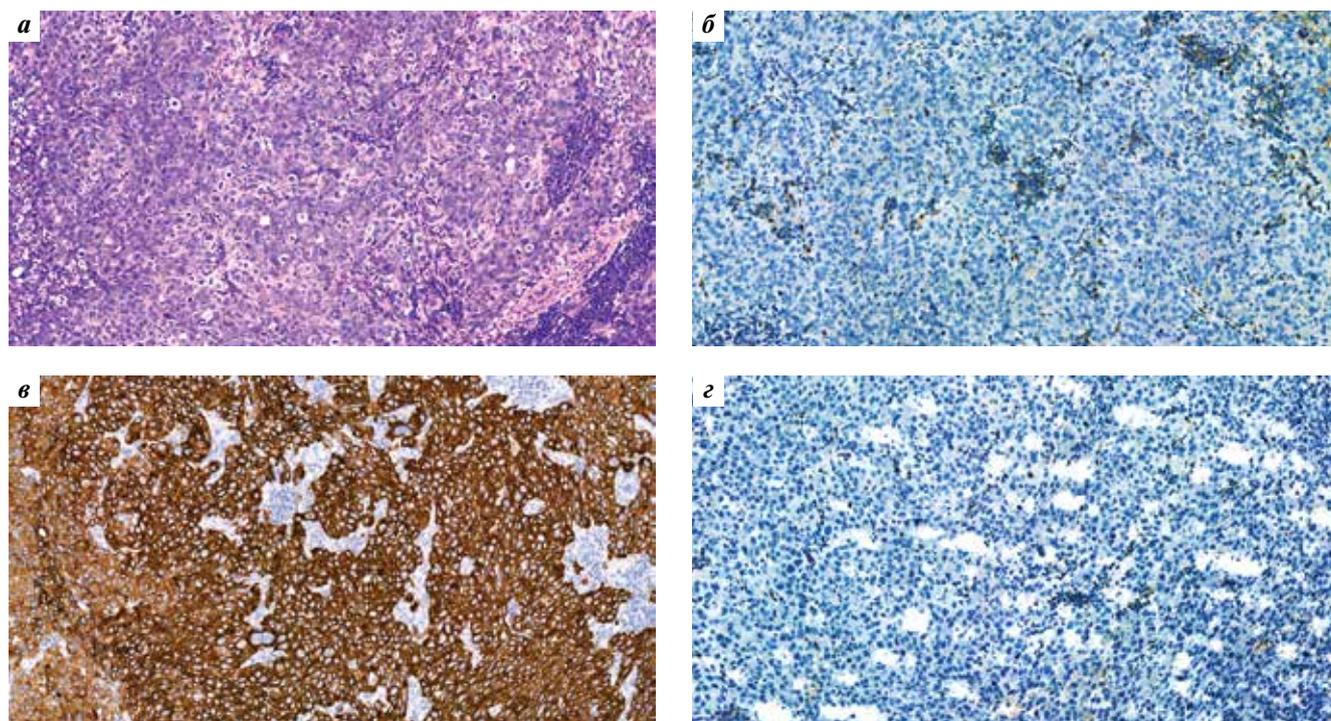


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание биопсийного материала клинического случая 3 (гистопрепарат №390459): а – стекловидноклеточная карцинома (GCC) шейки матки, окрашивание гематоксилином и эозином; б – GCC шейки матки, окрашивание эстрогеновых рецепторов: отсутствие окрашивания в опухолевых клетках; в – GCC шейки матки, окрашивание CK8: положительное окрашивание в клетках опухоли; г – GCC шейки матки, окрашивание HER2: отсутствие окрашивания в опухолевых клетках;

Fig. 1. Immunohistochemical staining of a biopsy sample collected from patient 3 (specimen No. 390459): а – cervical glassy cell carcinoma (GCC); hematoxylin and eosin staining; б – cervical GCC; staining of estrogen receptors: no staining in tumor cells; в – cervical GCC; CK8 staining: positive staining in tumor cells; г – cervical GCC; HER2 staining: positive staining in tumor cells;

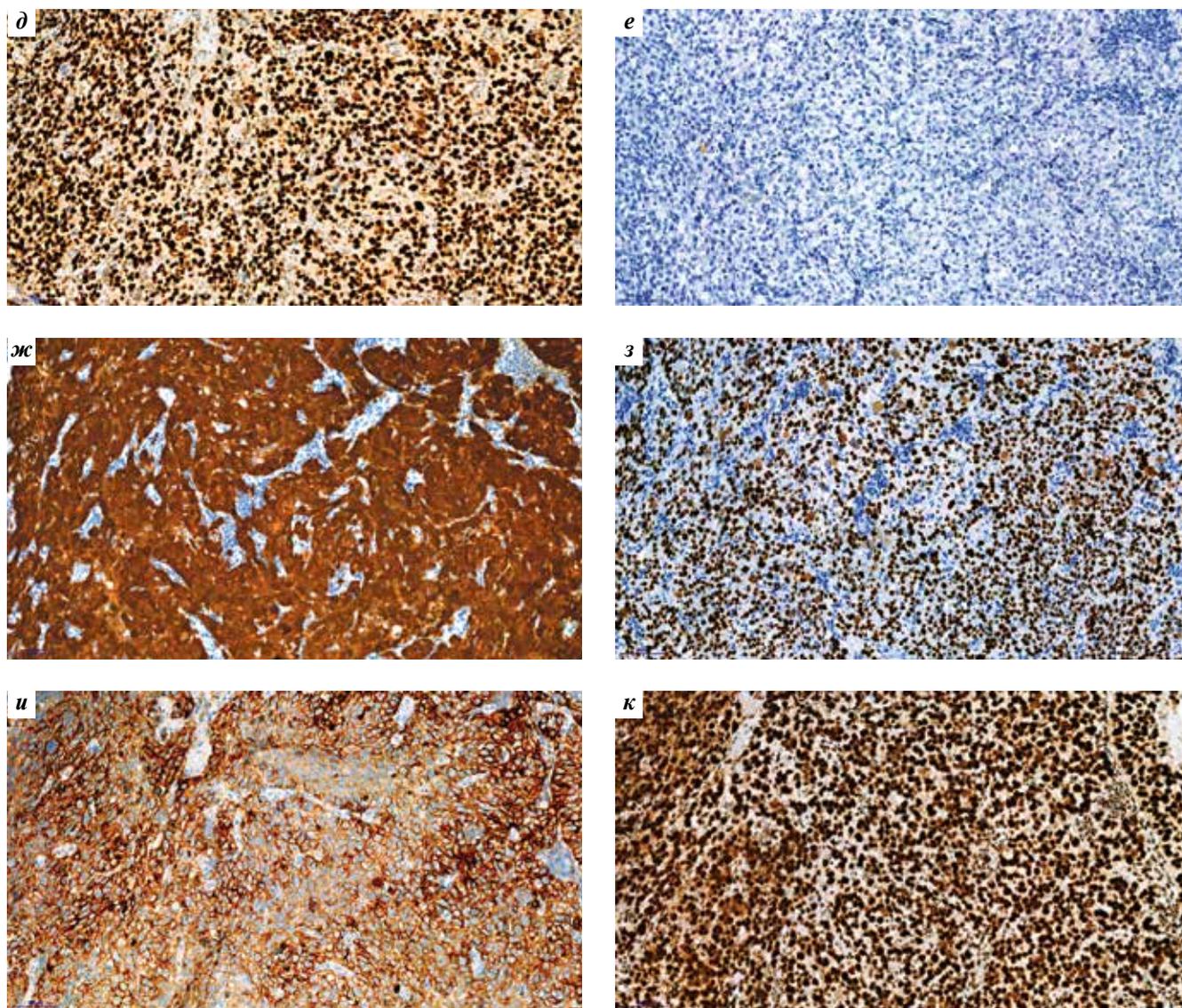


Рис. 1. (Окончание). д – GCC шейки матки, окрашивание MLH1: положительное окрашивание в клетках опухоли; е – GCC шейки матки, окрашивание MUC2: положительное окрашивание в клетках опухоли; ж – GCC шейки матки, окрашивание p16: положительное окрашивание в клетках опухоли; з – GCC шейки матки, окрашивание p40: положительное окрашивание в клетках опухоли; и – GCC шейки матки, окрашивание PD-L1 – 70 % опухолевых клеток положительны; к – GCC шейки матки, окрашивание PMS2: положительное окрашивание в клетках опухоли
Fig. 1. (End). д – cervical GCC; MLH1 staining: positive staining in tumor cells; е – cervical GCC; MUC2 staining: positive staining in tumor cells; ж – cervical GCC; p16 staining: positive staining in tumor cells; з – cervical GCC; p40 staining: positive staining in tumor cells; и – cervical GCC; PD-L1 staining: positive staining in 70 % of tumor cells; к – cervical GCC; PMS2 staining: positive staining in tumor cells

150 мг), далее монокимиотерапия цисплатином в дозе 150 мг (2 курса).

В июле 2016 г. (через 10 мес) при контрольном обследовании выявлено прогрессирующее заболевание в виде метастатического поражения печени, канцероматоза брюшины, появления асцита. Проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин в августе и сентябре 2016 г., лечение осложнилось анемией тяжелой степени, тромбоцитозом, лейкопенией, пациентка госпитализирована в хоспис. По сообщению родственников, пациентка умерла от прогрессирующего заболевания 06.07.2017.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 33 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в марте 2019 г. с жалобами на обильные выделения желтого цвета в течение 2 мес, тянущие боли в пояснице, в низу живота, боли в подколенных ямках, отек голеней, слабость. При осмотре в зеркалах: шейка матки увеличена в размерах, представлена смешанного типа опухолью >4 см визуально. Гистологическое исследование биоптата опухоли шейки матки №381860: GCC. Иммуногистохимическое исследование: MUC2, p40 – положительное окрашивание в опухолевых клетках, p16 – выраженное

диффузное block type-окрашивание в опухолевых клетках. По данным МРТ таза от 11.04.2019: экзофитная опухоль преимущественно по задней губе с распространением на переднюю губу по правой полуокружности, с признаками глубокой инвазии стромы не < 15 мм, общие размеры новообразования ~46 × 46 мм, подвздошные лимфатические узлы не изменены (рис. 2–4).

Установлен клинический диагноз: рак шейки матки ПВ с T2bNoM0. Учитывая морфологический тип и размер опухоли, принято решение о проведении неоадьювантной полихимиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел, проведено 2 цикла. При контрольном обследовании

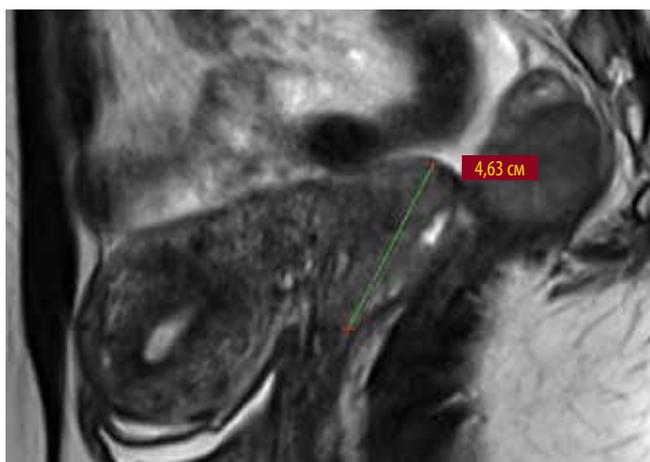


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки до лечения, размер новообразования 4,63 см

Fig. 2. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, sagittal view: a 4.63-cm cervical tumor before treatment

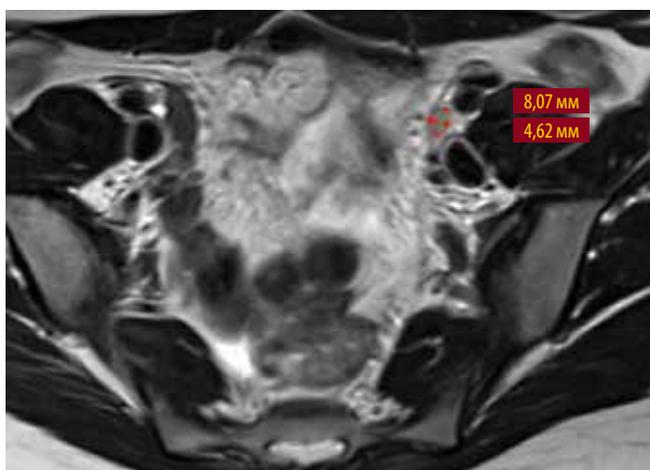


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: неизменный левый наружный подвздошный лимфатический узел 4,62 мм по короткой оси и 8,07 мм по длинной оси. До лечения

Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: intact left external iliac lymph node (4,62 mm in the short axis and 8,07 mm in the long axis). Before treatment

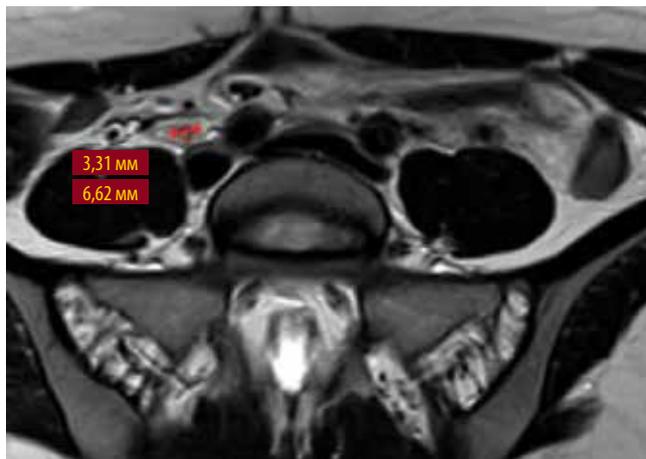


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: неизменный правый общий подвздошный лимфатический узел 3,31 мм по короткой оси и 6,62 мм по длинной оси. До лечения

Fig. 4. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: intact right common iliac lymph node (3,31 mm in the short axis and 6,62 mm in the long axis). Before treatment

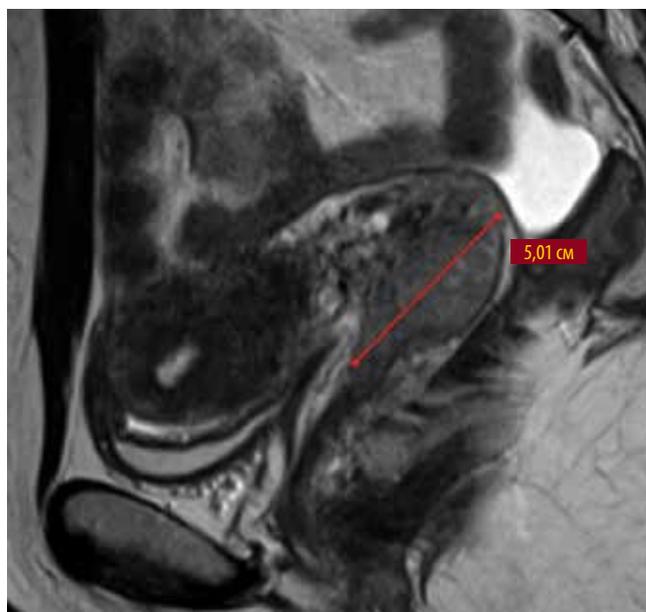


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки после лечения увеличилась до 5,01 см

Fig. 5. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, sagittal view: cervical tumor has increased to 5.01 cm after treatment

от 20.06.2019 выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения наружных подвздошных лимфатических узлов слева и общих подвздошных лимфатических узлов справа (рис. 5–7).

Учитывая прогрессирование опухолевого процесса, пациентке предложено проведение химиолучевой терапии. Однако от предложенного лечения женщина отказалась, связь с ней потеряна.

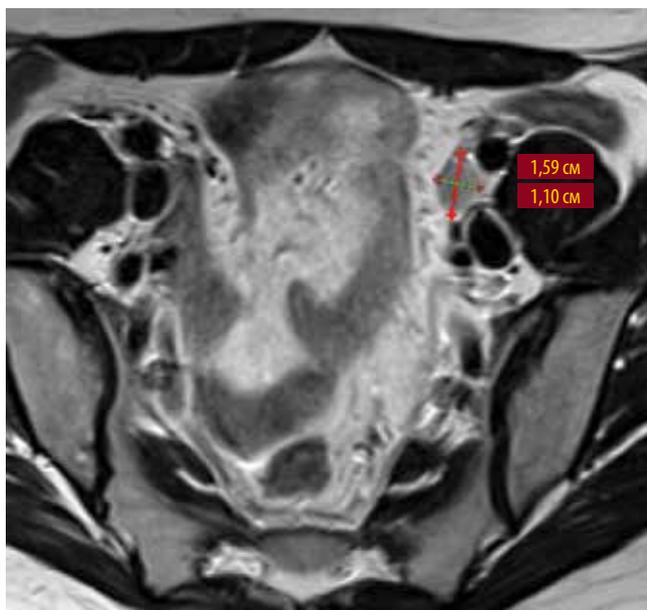


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: измененный левый наружный подвздошный лимфатический узел 1,1 см по короткой оси и 1,59 см по длинной оси. После лечения

Fig. 6. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: altered left external iliac lymph node (1.1 cm in the short axis and 1.59 cm in the long axis). After treatment

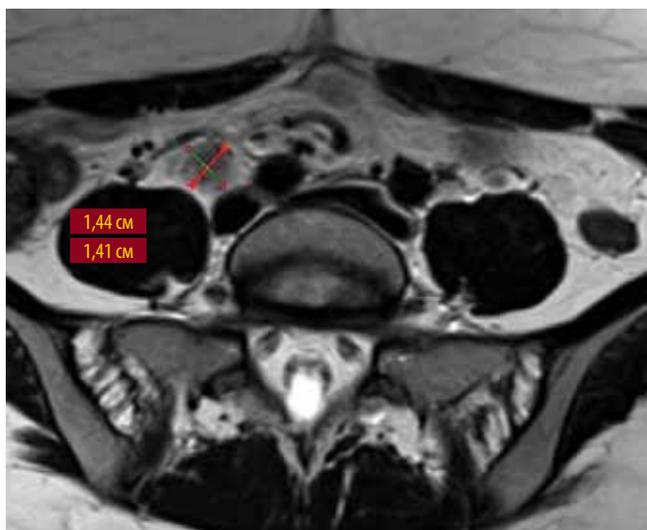


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: измененный правый общий подвздошный лимфатический узел 1,41 см по короткой оси и 1,44 см по длинной оси. После лечения

Fig. 7. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: altered right common iliac lymph node (1.41 cm in the short axis and 1.44 cm in the long axis). After treatment

Клинический случай 3

Пациентка Д., 27 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» в октябре 2019 г. с жалобами на ациклические кровянистые выде-

ления из половых путей. Из анамнеза: в марте 2018 г. впервые появились мажущие кровянистые выделения из половых путей. К гинекологу не обращалась. В июле кровотечение усилилось, пациентка обратилась к гинекологу 08.07.2019, выполнена биопсия шейки матки, гистологически опухоль верифицирована как высокодифференцированный неороговевающий рак шейки матки. По данным МРТ малого таза от 16.07.2019 в полости цервикального канала отмечается новообразование с нечеткими контурами, размером $3,9 \times 3,3 \times 1,1$ см, широким основанием исходящее из влагалища, не распространяющееся за пределы стенок влагалища и цервикального канала. По месту жительства в г. Калининград проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме цисплатин + фторурацил. При осмотре: вся шейка матки замещена экзофитной, легко кровоточащей при дотрагивании опухолью, справа доходящей до свода, не переходящей на влагалище. Гистологическое исследование биоптата опухоли шейки матки №390459: GCC. Иммуногистохимическое исследование: CK8, p16, p40, MUC2 (единичные клетки) – положительны в клетках опухоли; ER, HER2/neu – отрицательны; MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 – положительны в клетках опухоли; не выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR). PD-L1: CPS 90. Установлен клинический диагноз: рак шейки матки IIIb cT1b²N1M0. Рекомендовано проведение неоадъювантной полихимиотерапии по схеме паклитаксел + цисплатин (в дозах паклитаксел 60 мг/м², цисплатин 60 мг/м² на курс лечения), проведено 4 курса с интервалом 10 дней – с 20.10.2019 по 24.12.2019; при контрольном обследовании отмечено прогрессирование заболевания. МРТ органов малого таза от 11.12.2019: шейка матки размерами 39 × 36 мм, по переднелевой полуокружности, пролабирующая в просвет влагалища экзофитной опухолью, с признаками инвазии стромы шейки матки на всю толщину, общие размеры новообразования ~42 × 35 мм, вдоль наружных подвздошных сосудов с 2 сторон визуализируются увеличенные овоидные лимфатические узлы размерами до 16 × 11 мм, сниженной кортико-медуллярной дифференцировки (N1, уровень 1 по Querleu) (рис. 8, 9).

На междисциплинарном консилиуме центра, учитывая прогрессирование заболевания в виде увеличения размера опухоли и местного распространения на подвздошные лимфатические узлы, принято решение о проведении сочетанной химиолучевой терапии. С 11.02.2020 по 25.04.2020 проведен курс химиолучевого лечения по радикальной программе: дистанционная конформная лучевая терапия в СОД 46 Гр, внутрисполостная брахитерапия в СОД 28 Гр, в сочетании с радиосенсибилизацией химиопрепаратом цисплатин 40 мг/м² (разовая доза 60 мг, суммарная доза 300 мг). Контрольное обследование назначено на июль 2020 г.

Однако в июне 2020 г. пациентка самостоятельно обратилась в Медицинский радиологический научный

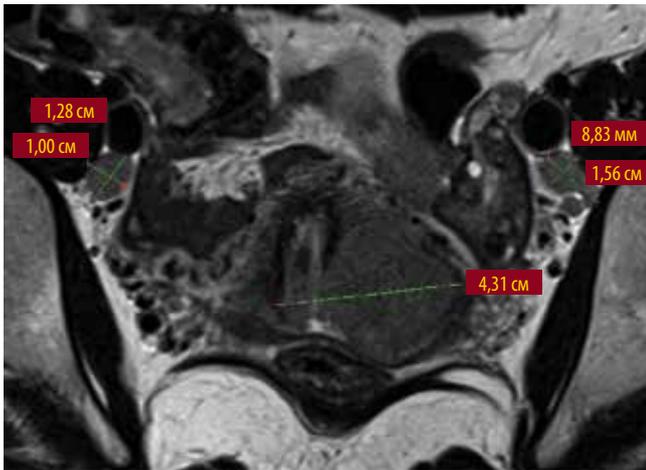


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в коронарной плоскости: опухоль шейки матки после 4 циклов полихимиотерапии (паклитаксел + цисплатин) увеличилась до 4,31 см, подвздошные лимфатические узлы справа 1,56 × 0,8 см, слева 1,28 × 1,00 см

Fig. 8. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, coronal view: cervical tumor has increased to 4.31 cm after 4 cycles of polychemotherapy (paclitaxel + cisplatin); right iliac lymph node is 1.56 × 0.8; left iliac lymph node is 1.28 × 1.00 cm

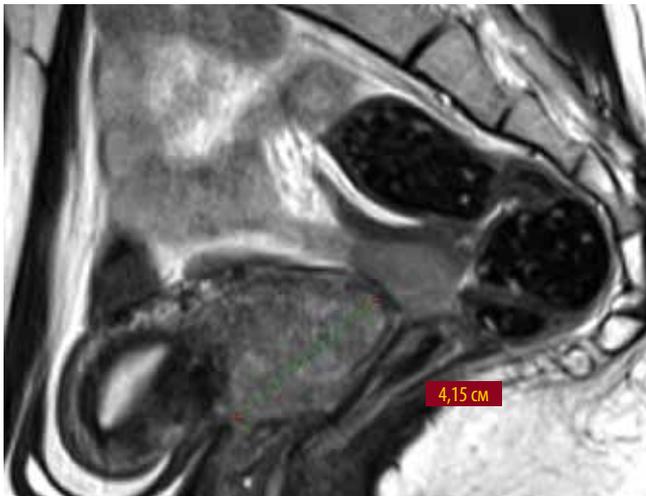


Рис. 9. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки после 4 циклов полихимиотерапии (паклитаксел + цисплатин) увеличилась до 4,15 см

Fig. 9. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, sagittal view: cervical tumor has increased to 4.15 cm after 4 cycles of polychemotherapy (paclitaxel + cisplatin)

центр им. А.Ф. Цыба (г. Москва) с жалобами на боли внизу живота, госпитализирована с 06.07.2020 — выявлен двусторонний гидронефроз, выполнена двусторонняя нефростомия, 21.07.2020 проведены лапаротомия, экстирпация матки с придатками с верхней третью влагалища, резекцией мочевого пузыря, стентированием мочеточника, тазовой лимфаденэктомией. Рекомендовано наблюдение онкологом по месту жительства.

Через 1,5 мес самостоятельно обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», при обследовании по данным МРТ выявлен рецидив в малом тазу (рис. 10, 11).

Учитывая молодой возраст пациентки, морфологический тип опухоли, характер заболевания, неэффективность стандартных опций лечения и гиперэкспрессию 70 % белка PD-L1 (рецептор белка программируемой клеточной смерти 1, programmed cell death 1), рекомендована иммунотерапия пембролизумабом, выполнено 1 введение в ноябре 2020 г. В декабре у пациентки диагностирована тонкокишечная непроходимость, на 2-е введение пациентка не явилась.

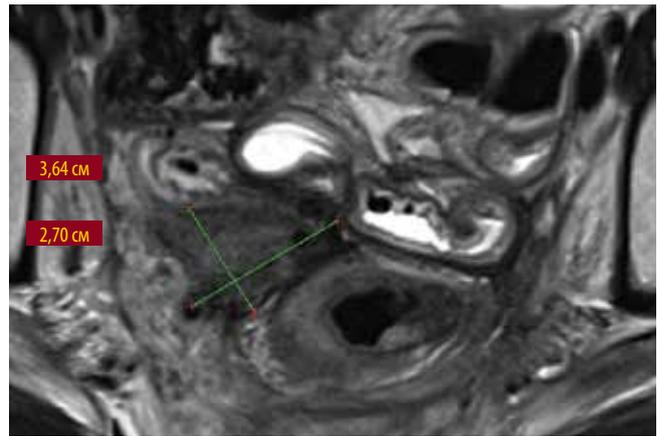


Рис. 10. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: опухолевый инфильтрат в левой подвздошной области размерами 3,64 × 2,70 см. Через 1,5 мес после хирургического лечения

Fig. 10. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: a 3.64 × 2.70 cm tumor infiltrate in the left iliac region; 1.5 months after surgery

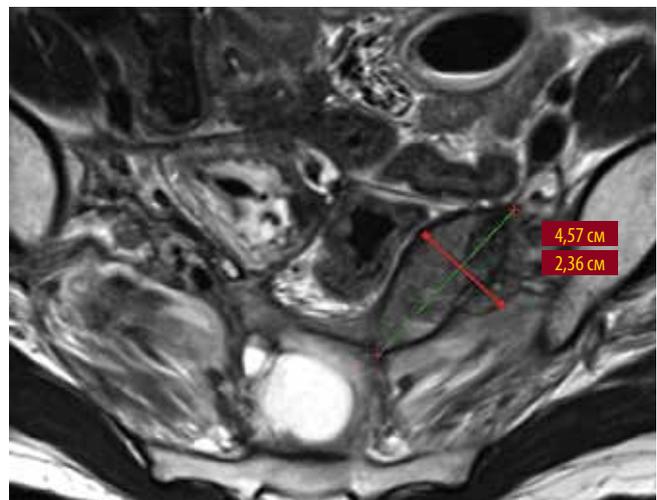


Рис. 11. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: опухолевый инфильтрат в правой подвздошной области размерами 4,57 × 2,36 см. Через 1,5 мес после хирургического лечения

Fig. 11. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: a 4.57 × 2.36 cm tumor infiltrate in the right iliac region; 1.5 months after surgery

Клинический случай 4

Пациентка Р., 33 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в апреле 2020 г. с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, хроническую сильную боль в пояснице, в низу живота, опоясывающего характера. Из анамнеза: в январе 2019 г. — 3-и роды. Боли появились в конце июля 2019 г.; к врачу обратилась в октябре 2019 г. Обследовалась у невролога, гинеколога, гастроэнтерологов в течение 6 мес, получала симптоматическую терапию. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» при осмотре: шейка матки представлена эндофитной опухолью, справа определяется инфильтрация не до стенки таза. МРТ малого таза от 11.04.2019: в правых отделах шейки матки определяется эндофитная опухоль размерами ~43 × 28 × 38 мм. Выполнена трепанобиопсия шейки матки. Гистологическое исследование биоптата опухоли шейки матки №397911: GCC. Иммуногистохимическое исследование: MUC2, p16, p40 — положительное окрашивание в опухолевых клетках; p16 — выраженное диффузное block type-окрашивание в опухолевых клетках.

Установлен клинический диагноз: рак шейки матки П1В Т2bN1M0. Проведен курс сочетанной химиолучевой терапии по радикальной программе с 27.05.2020 по 24.07.2020: дистанционная конформная лучевая терапия в СОД 46 Гр, внутриволостная брахитерапия в СОД 28 Гр, в сочетании с радиосенсибилизацией химиопрепаратом цисплатин 40 мг/м² (разовая доза 60 мг, суммарная доза 400 мг). При контрольном обследовании отмечен частичный регресс новообразования. Контрольный осмотр в январе 2021 г.: пациентка жива, без признаков прогрессирования заболевания. Период наблюдения составил 18 мес.

Обсуждение

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки является казуистической находкой по данным как

мировых источников, так и нашего исследования: за 5-летний период, с 2015 по 2020 г., выявлено только 4 случая GCC шейки матки среди 368 пациенток с диагнозом рака шейки матки, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Все пациентки были молодого возраста: 2 пациентки 27 лет и 2 пациентки 33 лет; все имели местно-распространенную форму заболевания.

У всех пациенток были жалобы на ациклические кровотечения из половых путей. При иммуногистохимическом исследовании все исследованные опухоли имели выраженное block type-окрашивание с белком p16. В 3 случаях из 4 опухоли имели характерный иммунофенотип MUC2+ и p40+. В 1 случае диагноз был поставлен на основе морфологических и клинико-диагностических особенностей опухоли. Во всех 4 случаях не было выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов.

Выводы

К сожалению, публикаций, касающихся GCC шейки матки, крайне мало. Учитывая определенные клинические, морфологические, иммуногистохимические особенности и индивидуализированный подход к лечению, необходимо проведение ретроспективного анализа за последние 20 лет в нескольких центрах. Это позволило бы провести клинический обзор с обобщением результатов лечения с использованием современных методов диагностики и адекватной терапии. Трехлетний период наблюдения достаточен для достоверной оценки выживаемости у пациенток с GCC шейки матки. Мультидисциплинарный подход увеличивает вероятность правильной диагностики и определения тактики лечения пациенток с GCC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Guitarte C., Alagkiozidis I., Mize B. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133:186–91. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.048.
3. Alfsen G.C., Thoresen S.O., Kristensen G.B. et al. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer* 2000;89(6):1291–9.
4. SEER Cancer Statistics Review. Eds.: Ries L.A.G., Harkins D., Krapcho M. et al. Bethesda: National Cancer Institute, 1975–2003.
5. Glucksmann A., Cherry C. Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenoacanthomas) of the uterine cervix. *Cancer* 1956;9:971–9. DOI: 10.1002/1097-0142(195609/10)9:5<971::aid-cnrcr2820090518>3.0.co;2-t.
6. Littman P., Clement P.B., Henriksen B. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1976;37:2238–46. DOI: 10.1002/1097-0142(197605)37:5<2238::aid-cnrcr2820370513>3.0.co;2-d.
7. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
8. Lotocki R.J., Krepert G.V., Paraskevas M. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: a bimodal treatment strategy. *Gynecol Oncol* 1992;44:254–9. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90052-k.

9. Kim S.K., Shim H.S., Lee K.G. et al. Glassy cell carcinoma predominantly commits to a squamous lineage and is strongly associated with high-risk type human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:389–95. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31819343a5.
10. Kenny M.B., Unger E.R., Chenggis M.L., Costa M.J. In situ hybridization for human papillomavirus DNA in uterine adenosquamous carcinoma with glassy cell features (“glassy cell carcinoma”). *Am J Clin Pathol* 1992;98(2):180–7.
11. Gray H.J., Garcia R., Tamimi H.K. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix revisited. *Gynecol Oncol* 2002;85:274–7. DOI: 10.1006/gyno.2001.6523.
12. Reis-Filho J.S., Fillus Neto J., Schonemann E. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. Report of a case with cytohistologic and immunohistochemical study. *Acta Cytol* 2001;45:407–10. DOI: 10.1159/000327639.
13. Deshpande A., Kotwal M., Bobhate S. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: a rare histology. Report of three cases with a review of the literature. *Indian J Cancer* 2004;41:92–5.
14. Costa M.J., Kenny M.B., Hewan-Lowe K., Judd R. Glassy cell features in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix – histologic, ultrastructural, immunohistochemical and clinical findings. *Am J Clin Pathol* 1991;96:520–8.
15. Zhu H.T., Li S.X. Glassy cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic analysis of 5 cases. *Chin. J Pathol* 2011;40(8):523–7.
16. Piura B., Rabinovich A., Meirovitz M., Yanai-Inbar I. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *J Surg Oncol* 1999;72:206–10.
17. Nasu K., Takai N., Narahara H. Multimodal treatment of glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(3):584–7.
18. Ferrandina G., Salutarì V., Petrillo M. et al. Conservatively treated glassy cell carcinoma of the cervix. *World J Surg Oncol* 2008;6:92.
19. Nahhas W.A., Abt A.B., Mortel R. Stage IB glassy cell carcinoma of the cervix with ovarian metastasis. *Gynecol Oncol* 1977;5:87–91.
20. Reisinger S.A., Palazzo J.P., Talerman A. et al. Stage IB glassy cell carcinoma of the cervix diagnosed during pregnancy and recurring in transposed ovary. *Gynecol Oncol* 1991;42:86–90.
21. Hirashima Y., Kobayashi H., Nishiguchi T. et al. A case of glassy cell carcinoma of the uterine cervix effectively responding to chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Anticancer Drugs* 2001;12:627–30. DOI: 10.1097/00001813-200108000-00010.
22. Matsuura Y., Murakami N., Nagashio E. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent tumor. *J Obstet Gynecol Res* 2001;27:129–32.
23. Takekuma M., Hirashima Y., Takahashi N. et al. A case of glassy cell carcinoma of the uterine cervix that responded to neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Anticancer Drugs* 2006;17:715–8. DOI: 10.1097/01.cad.0000217420.14090.a9.
24. Nagai T., Okubo T., Sakaguchi R. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix responsive to neoadjuvant intraarterial chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2008;13:541–4.
25. Mikami M., Ezawa S., Sakaiya N. et al. Response of glassy cell carcinoma of the cervix to cisplatin, epirubicin, and mitomycin C. *Lancet* 2000;355:1159–60.
26. Inoue T., Okumura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB: a study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with and without postoperative radiation. *Cancer* 1984;54:1714–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19841015)54:8<1714::aid-cnrcr2820540838>3.0.co;2-s.
27. Sevin B.U., Lu Y., Bloch D. et al. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma: a multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996;78:1438–46.
28. Zreik T.G., Chambers J.T., Chambers S.K. Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer. *Obstetric Gynecol* 1996;87:741–6.
29. Estape R.E., Angioli R., Madrigal M. et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1998;68:229–32. DOI: 10.1006/gyno.1998.4960.
30. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606–13.
31. Koh W.J., Panwala K., Greer B. Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:51–60.
32. Kuroda H., Toyozumi Y., Masuda T. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix: cytologic features and expression of estrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu protein. *Acta Cytol* 2006;50:418–22. DOI: 10.1159/000325985.
33. Kosinska-Kaczynska K., Mazanowska N., Bomba-Opon D. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix – a case report with review of the literature. *Ginekol Pol* 2011;82:936–9.
34. Dieterle S., Mesroglu M., Gunter H.H., Kuhnle H. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51:484–5.
35. Corn B.W., Micaily B., Dunton C.J. et al. Concomitant irradiation and dose-escalating carboplatin for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. An updated report. *Am J Clin Oncol* 1998;21:31–5.
36. Seltzer V., Sall S., Castadot M.J. et al. Glassy cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1979;8:141–51.
37. Hopkins M., Morley G. Glassy cell adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:67–70. DOI: 10.1016/s0002-9378(03)00928-1.
38. Tamimi H.K., Ek M., Hesla J. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix redefined. *Obstet Gynecol* 1988;71:837–41.
39. Talerman A., Alenghat E., Okagaki T. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *APMIS Suppl* 1991;23:119–25.
40. Yoon N., Yoon G., Park C.K., Kim H.S. Stromal p16 expression is significantly increased in malignant ovarian neoplasms. *Oncotarget* 2016;7(40):64665–73. DOI: 10.18632/oncotarget.11660.
41. Сафронова К.В., Артемьева А.С., Сидорук А.А. и др. Меланома нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(3):44–53. [Safronova K.V., Artemyeva A.S., Sidoruk A.A. et al. Melanoma of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): analysis of 22 cases and literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2019;15(3):44–53. (In Russ.)].
42. Сафронова К.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О. и др. Саркомы нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(3):54–63. [Safronova K.V., Artemyeva A.S., Nyuganen A.O. et al. Sarcomas of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): analysis of 42 cases and literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2019;15(3):54–63. (In Russ.)].

Вклад авторов

К.В. Сафронова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Е.А. Ульрих, А.С. Артемьева: написание текста рукописи, анализ полученных данных;

И.В. Берлев: анализ полученных данных;

А.Ф. Урманчеева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

K.V. Safronofa: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

E.A. Ulrikh, A.S. Artemieva: article writing, analysis of the obtained data;

I.V. Berlev: analysis of the obtained data;

A.F. Urmanceeva: developing the research design, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

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