

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена BIRC5 в первичной карциноме молочной железы как фактор прогноза заболевания

Влияние иммуноадъювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы

Новые тенденции в лечении местно-распространенного рака шейки матки: от неоадъювантной терапии к химиоэмболизации лекарственными микросферами

Сигнальные лимфатические узлы при раке шейки и тела матки

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

4

2018 / том 14

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
ОНКОМАМОЛОГОВ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Зикирхаджаев 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 .

4
ТОМ 14
'18

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

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

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

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36991
от 21 июля 2009 г.

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

Опухоли женской репродуктивной
системы. 2018. Том 14. № 4. 1–80.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии
ООО «Медиакоп»

Тираж 3000 экз.

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)

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

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

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 онкологического 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 факультета усовершенствования врачей 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)

Толяндин 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 радиохимики 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 радиохимики отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, 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 научно-исследовательского 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 ФГБУ «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 научно-исследовательского 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 РФСР, 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)

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

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)*

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

EXECUTIVE SECRETARY

Zikiryakhodzaev Aziz D., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertzgen 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

4 VOL.14
'18

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

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: 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
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (PI No. FS 77-36991
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2018.
Volume 14. No 4. 1–80.

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index:
42166

Printed at the
Mediacolor LLC.

3,000 copies

www.ojrs.abvpress.ru

- 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)
- Ermoshchenkova Maria V.**, Member of the RSOM, PhD, Researcher of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Herzen 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 Vasily I.**, MD, PhD, Professor, Honored Physician, Winner of the Government Prize of Russia, Deputy Chief Medical Officer of Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No. 1, the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)
- Vishnevskaya Yana V.**, MD, Leading Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Gladilina Irina A.**, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Komov Dmitry 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

Е.А. Шляхтунов

Экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина
и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы
как фактор прогноза заболевания12

М.М. Васильева, И.П. Мошуров, Л.Ю. Гривцова, Н.Н. Тупицын, Н.А. Козлов, М.Б. Васильев

Влияние иммуноадьювантов на течение рака молочной железы у больных
с операбельным раком молочной железы20

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Н.И. Мехтиева

Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы
(обзор литературы)24

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Д.А. Астахов, В.В. Косый, Ф.Г. Забозлаев, Р.В. Ищенко

Применение гепасфер для химиоэмболизации злокачественных опухолей малого таза
как этап комплексного лечения35

Г.Б. Мкртчян, И.В. Берлев, Ю.Н. Трифанов, Е.Н. Козлова,

З.Н. Ибрагимов, А.Ф. Урманчеева, Н.А. Микая, Е.А. Ульрих

Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов
у больных раком шейки матки43

Д.К. Рейес Сантьяго, А.С. Хаджимба, И.В. Соболев, А.А. Ильин, С.Я. Максимов

Результаты комбинированного лечения рака шейки матки ПА–ПВ стадий50

О.А. Смирнова, Н.Э. Бондарев, Е.А. Ульрих, Н.А. Микая, А.С. Петрова, А.В. Абрамова, А.О. Иванцов,

Т.В. Городнова, Е.А. Некрасова, О.Е. Лавринович, А.А. Сидорук, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев

Оценка эффективности неoadьювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии
в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки.56

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

М.О. Очиров, А.Ю. Кишкина, Л.А. Коломиец, В.И. Чернов

Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия:
история и современность65

Т.Т. Роговская, И.В. Берлев

Лимфатические кисты после хирургического лечения онкогинекологических больных:
факторы риска, диагностика и лечение.72

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ80

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

E.A. Shlyakhtunov

Expression of anti-apoptotic protein survivin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma
as a prognostic factor
for the disease12

M.M. Vasilyeva, I.P. Moshurov, L. Yu. Grivtsova, N.N. Tupitsyn, N.A. Kozlov, M.B. Vasilyev

Effect of immunoadjuvants on the disease course in patients with operable breast cancer20

REVIEWS

N.I. Mekhtieva

The modern trends in diagnosis and treatment of primary operable breast cancer.24

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

A.G. Kedrova, D.P. Lebedev, D.A. Astakhov, V.V. Kosyy, F.G. Zabozaev, R.V. Ishchenko

Chemoembolization with HepaSpheres as a stage of comprehensive treatment for malignant pelvic tumors35

*G.B. Mkrtchyan, I.V. Berlev, Yu.N. Trifanov, E.N. Kozlova,
Z.N. Ibragimov, A.F. Urmancheeva, N.A. Mikaya, E.A. Ulrikh*

Fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer43

D.K. Reyes Santiago, A.S. Khadzhimba, I.V. Sobolev, A.A. Ilyin, S.Ya. Maksimov

Outcomes of combination therapy for stage IIA–IIIB cervical cancer50

*O.A. Smirnova, N.E. Bondarev, E.A. Ulrikh, N.A. Mikaya, A.S. Petrova, A.V. Abramova, A.O. Ivantsov,
T.V. Gorodnova, E.A. Nekrasova, O.E. Lavrinovich, A.A. Sidoruk, A.F. Urmancheeva, I.V. Berlev*

Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment
for locally advanced cervical cancer56

REVIEWS

M.O. Ochirov, A.Yu. Kishkina, L.A. Kolomiets, V.I. Chernov

Sentinel lymph nodes biopsy in the surgical treatment of endometrial cancer: history and present65

T.T. Rogovskaya, I.V. Berlev

Lymphatic cysts after gynecological cancer surgery: risk factors, diagnosis and treatment72

INFORMATION FOR AUTHORS80

Экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как фактор прогноза заболевания

Е.А. Шляхтунов

Кафедра онкологии с курсами ЛД, ЛТ, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; Республика Беларусь, 210009 Витебск, проспект Фрунзе, 27

Контакты: Евгений Александрович Шляхтунов evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru

Цель исследования — изучить экспрессию антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как потенциальный прогностический и предиктивный маркер.

Материалы и методы. При помощи методов иммуногистохимии и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени изучено 67 образцов (биоптатов) первичной карциномы молочной железы на предмет наличия экспрессии белка сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5*.

Результаты. Экспрессия сурвивина определялась в 47 (70,15 %) образцах карциномы молочной железы, наиболее часто — в протоковой карциноме средней и высокой степени злокачественности (G_2-G_3), и в большинстве случаев сочеталась с лимфовенозной стромальной инвазией. Экспрессия белка сурвивина коррелировала с экспрессией *HER2/neu*. В 59,6 % случаев сурвивин экспрессировался в опухолях с низким уровнем *Ki-67*. Наиболее часто сурвивин экспрессировался при люминальном А и люминальном В молекулярно-биологических подтипах опухоли. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени определила экспрессию гена *BIRC5* во всех 67 образцах карциномы. Уровень нормализованной экспрессии гена *BIRC5* достоверно умеренно коррелировал с экспрессией его продукта — белка сурвивина ($r = 0,704$, $p < 0,01$) и слабо отрицательно — с экспрессией онкопротеина *HER2/neu* ($r = -0,285$, $p < 0,05$).

При медиане наблюдения 40 мес общая выживаемость пациентов без экспрессии сурвивина в первичной опухоли составила 100 %, общая выживаемость пациентов с его экспрессией — 77,16 % (диапазон 74,6–80,1 %) ($p = 0,041$), а безрецидивная выживаемость — 100 и 71,9 % (диапазон 70,1–74,2 %) соответственно ($p = 0,037$). Отношение рисков прогрессирования в группе больных с экспрессией сурвивина равнялось 10,6 (95 % доверительный интервал 0,85–132,2) ($p = 0,041$).

Заключение. Экспрессия белка сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор и использоваться в качестве предиктивного и прогностического маркера.

Ключевые слова: рак молочной железы, сурвивин, *BIRC5*

Для цитирования: Шляхтунов Е.А. Экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как фактор прогноза заболевания. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):12–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-12-19

Expression of anti-apoptotic protein survivin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma as a prognostic factor for the disease

E.A. Shlyakhtunov

Department of Oncology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
27 Prospekt Frunze, Vitebsk 210009, Republic of Belarus

Objective: to study the expression of anti-apoptotic protein survivin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma as a potential predictive and prognostic marker.

Materials and methods. Using immunohistochemical methods and real-time polymerase chain reaction 67 samples (biopsy) of the primary breast carcinoma were studied for the presence of expression of survivin protein and its gene *BIRC5*.

Results. Expression of survivin was determined in 47 (70.15 %) mammary carcinoma samples. Expression of survivin was most often determined in medium and high grade ductal carcinoma (G_2-G_3), and was associated with lymphovenous stromal invasion in most cases. Expression of survivin protein correlated with the expression of *HER2/neu*. In 59.6 % of cases survivin was expressed in tumors with a low *Ki-67* index. Most often, survivin was expressed in luminal A and luminal B molecular-biological tumor subtypes. Real-time polymerase chain reaction determined the expression of *BIRC5* gene in all 67 carcinoma samples. The level of normalized expression of *BIRC5* gene significantly moderately correlated with the expression of its product — survivin protein ($r = 0.704$, $p < 0.01$) and slightly correlated with the expression of oncoprotein *HER2/neu* ($r = -0.285$, $p < 0.05$).

The median follow-up was 40 months. Overall survival of patients without survivin expression in primary tumor was 100 %, overall survival of patients with survivin expression was 77.16 % (range 74.6–80.1 %) ($p = 0.041$), relapse-free survival was 100 % and 71.9 %

(range 70.1–74.2 %) respectively ($p = 0.037$). The ratio of progression risks in the survivin expression group was 10.6 (95 % confidence interval 0.85–132.2) ($p = 0.041$).

Conclusion. Expression of the protein survivin and its gene *BIRC5* is an independent adverse prognostic factor and can be used as a predictive and prognostic marker.

Key words: breast cancer, survivin, *BIRC5*

For citation: Shlyakhtunov E.A. Expression of anti-apoptotic protein survivin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma as a prognostic factor for the disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):12–9.

Введение

Сурвивин – белок, кодируемый у людей геном *BIRC5* и получивший название «бакуловирусный протеин» [1, 2]. Сурвивин – член семейства белков-ингибиторов апоптоза (inhibitors of apoptosis proteins, IAP). Основная функция белка сурвивина заключается в блокировании каспазной активации апоптоза. Экспрессия гена *BIRC5* особенно высока в период внутриутробного развития и в большинстве опухолей и ничтожно мала в нормальной дифференцированной ткани [3]. Экспрессия гена сурвивина четко отрегулирована клеточным циклом. Установлено, что экспрессия гена *BIRC5* и синтез сурвивина связаны с белком p53 [4]. Экспериментальные исследования показали, что сурвивин блокирует как внешний, так и внутренний путь апоптоза, связывая и ингибируя эффекторные каспазы 3 и 7 [5].

BIRC5 может быть расценен как онкоген, поскольку его сверхэкспрессия в большинстве раковых клеток содействует их сопротивлению апоптотическим стимулам и химиотерапевтическим методам лечения, таким образом обеспечивая выживание и прогрессирование опухоли.

Цель исследования – изучить экспрессию антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как потенциальный прогностический и предиктивный маркер.

Материалы и методы

Было изучено 67 образцов (биоптатов) первичной карциномы молочной железы, полученных в ходе оперативного вмешательства или трепанобиопсии опухоли у пациенток с верифицированным резектабельным первичным раком молочной железы pT1–4N3cM0 стадии. Помимо стандартного иммуногистохимического (ИГХ) исследования экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также рецептора эпидермального фактора роста определяли экспрессию антиапоптотического белка сурвивина. Использовали антитела Survivin Antibody Biotin Conjugated (Pierce, Франция) и систему для автоматической визуализации BOND Polymer Detection Systems (Leica Microsystems, Германия). Окрашивание проводили в автоматиче-

ском режиме на иммуноштейнере фирмы Leica Microsystems. Дальнейшее изучение микропрепаратов и их оценку осуществляли с применением микроскопов фирмы Leica.

Наряду с ИГХ-исследованием экспрессии сурвивина в ткани карциномы при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени была исследована нормализованная экспрессия гена *BIRC5*, кодирующего этот белок. Полученный в ходе биопсии или оперативного вмешательства образец опухоли объемом до 5 мм³ замораживали, затем измельчали, лизировали. Выделение матричной РНК из лизированных клеток проводили в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК (ООО «СИВитал», Республика Беларусь). Применяя технологию обратной транскрипции, синтезировали комплементарную ДНК, которую в последующем использовали для анализа экспрессии гена *BIRC5* в режиме реального времени методом ОТ-ПЦР. Нормализованную экспрессию рассчитывали относительно уровня экспрессии референсного гена «домашнего хозяйства» *c-ABL*. Статистическую обработку полученных данных выполняли в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к проведению медико-биологических исследований. Качественные показатели представлены абсолютными и относительными величинами. Количественные признаки, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона, минимального и максимального значений. В качестве меры связи для количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Для оценки значимости экспрессии сурвивина как прогностического фактора смерти и прогрессирования заболевания проведен корреляционный и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и определением отношения рисков. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы SPSS Statistics 10.0.

Результаты и обсуждение

Учитывая тот факт, что в настоящее время отсутствуют такие ИГХ-критерии оценки уровня экспрессии сурвивина, как, например, для рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu, оценку экспрессии таргетного антигена проводили по принципу да/нет, т. е. имеется экспрессия данного протеина в клетках или нет.

Экспрессия сурвивина определялась в 47 (70,15 %) образцах карциномы молочной железы.

Клинико-анатомическая характеристика опухолевого процесса и патоморфологическая характеристика образцов первичных карцином, в которых иммуногистохимически определялась экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина, представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Клинико-анатомическая характеристика первичных карцином молочной железы, экспрессирующих сурвивин (n = 67)

Table 1. Clinical and anatomical characteristics of primary survivin-positive breast carcinomas (n = 67)

Показатель Parameter	Число образцов, n (%) Number of specimens, n (%)
Сторона: Affected side:	
левая left	25 (53,2)
правая right	22 (46,8)
Локализация: Location:	
центральная central	3 (6,4)
верхневнутренний квадрант upper inner quadrant	8 (17,0)
нижневнутренний квадрант lower inner quadrant	3 (6,4)
верхненаружный квадрант upper outer quadrant	26 (55,3)
нижненаружный квадрант lower outer quadrant	4 (8,5)
мультицентрический рост multifocal tumor growth	3 (6,4)
T:	
1	21 (44,7)
2	24 (51,1)
3	2 (4,3)
N:	
0	20 (42,6)
1	20 (42,6)
2	2 (4,3)
3	5 (10,6)
Стадия: Stage:	
I	12 (25,5)
IIA	16 (34,0)
IIB	12 (25,5)
IIIA	2 (4,3)
IIIC	5 (10,6)

Таблица 2. Патоморфологическая характеристика первичных карцином молочной железы, экспрессирующих сурвивин (n = 67)

Table 2. Pathomorphological characteristics of primary survivin-positive breast carcinomas (n = 67)

Показатель Parameter	Число образцов, n (%) Number of specimens, n (%)
Морфологическое строение: Morphological subtype:	
тубулярная карцинома tubular carcinoma	1 (2,1)
медулярная карцинома medullary carcinoma	1 (2,1)
муцинозная карцинома mucinous carcinoma	2 (4,3)
неспецифическая карцинома unspecified carcinoma	1 (2,1)
дольковая карцинома lobular carcinoma	8 (17,0)
протоковая карцинома ductal carcinoma	34 (72,3)
Степень дифференцировки: Tumor differentiation grade:	
G ₁	2 (4,3)
G ₂	23 (48,9)
G ₃	22 (46,8)
Лимфовенозная стромальная инвазия: Lymphovenous stromal invasion:	
есть yes	41 (87,2)
нет no	6 (12,8)
Молекулярно-биологический подтип: Molecular subtype:	
люминальный A luminal A	24 (51,1)
люминальный B HER2 ⁻ luminal B HER2 ⁻	11 (23,4)
люминальный B HER2 ⁺ luminal B HER2 ⁺	5 (10,6)
гипер-HER2-экспрессирующий HER2-overexpressing	3 (6,4)
трижды негативный (базальный) triple negative (basal)	4 (8,5)
Уровень Ki-67, %: Ki-67 level, %:	
>15	19 (40,4)
<15	28 (59,6)

При анализе клинико-анатомических характеристик опухоли и экспрессии сурвивина в опухолевой ткани каких-либо статистически значимых корреляций выявлено не было.

Наибольший интерес представляет изучение экспрессии сурвивина в сравнении с известными прогностическими маркерами, определяемыми в опухолевой ткани, главным образом такими, как гистологический тип опухоли, молекулярно-биологический подтип опухоли, степень дифференцировки, лимфовенозная

стромальная инвазия, индекс пролиферативной активности и др. (см. табл. 2).

Из представленных в табл. 2 данных видно, что экспрессия антиапоптотического белка сурвивина определялась наиболее часто в протоковой карциноме средней и высокой степени злокачественности и в большинстве случаев сочеталась с лимфовенозной стромальной инвазией.

Следует отметить, что экспрессия белка сурвивина обратно коррелировала с экспрессией рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu: наиболее часто сурвивин экспрессировался в опухолях, не экспрессирующих HER2/neu ($r = 0,113$, $p > 0,05$).

Интересны полученные данные о взаимосвязи экспрессии сурвивина и индекса пролиферативной активности Ki-67. Так, например, в 59,6 % случаев сурвивин экспрессировался в опухолях с низким показателем Ki-67 – меньше 15 %.

Несмотря на то что данные статистически не достоверны в отношении экспрессии как HER2/neu, так и Ki-67 ($p > 0,05$), и корреляционная зависимость слабая, данный факт может свидетельствовать о том, что опухоли, экспрессирующие сурвивин, находятся в особом состоянии – в стадии неактивной пролиферации, но ингибирования апоптоза. Графическое изображение сочетания экспрессии сурвивина и молекулярно-биологического подтипа опухоли представлено на рис. 1.

Качественная оценка экспрессии белка сурвивина также имеет определенное значение с точки зрения понимания функции данного протеина и возможных

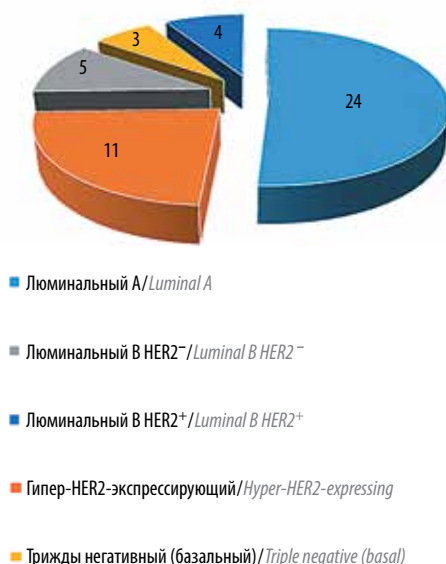


Рис. 1. Иммуногистохимическая экспрессия белка сурвивина в зависимости от молекулярно-биологического подтипа карциномы молочной железы, число случаев

Fig. 1. Immunohistochemical expression of the survivin protein depending on the molecular-biological subtype of breast carcinoma, number of cases

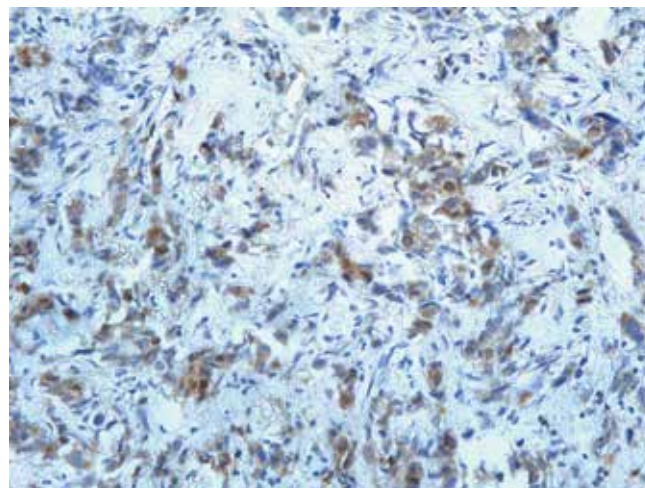


Рис. 2. Цитоплазматическая экспрессия белка сурвивина в клетках первичной карциномы молочной железы, ×200

Fig. 2. Cytoplasmic expression of survivin protein in primary breast carcinoma cells, ×200

потенциальных механизмов воздействия на данный сигнальный путь. Так, при ИГХ-исследовании установлено, что белок сурвивин экспрессировался преимущественно в цитоплазме опухолевых клеток первичной карциномы молочной железы (рис. 2).

Следует обратить внимание на то, что не вся опухоль экспрессирует данный белок, а экспрессия отмечается в ряде случаев в отдельных участках, что может свидетельствовать о гетерогенности раковых клеток в пределах самой опухоли. Гетерогенность раковых клеток в пределах одной опухоли является одним из важных моментов в патогенезе и развитии резистентности опухоли к проводимой терапии. Различные фенотипы опухолевых клеток в первичной

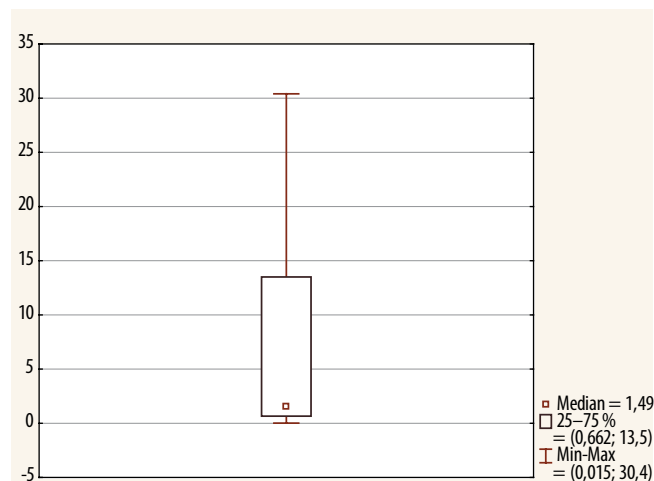


Рис. 3. Уровни нормализованной экспрессии гена BIRC5 в первичной карциноме молочной железы относительно уровня экспрессии референсного гена c-ABL (n = 67)

Fig. 3. Levels of normalized expression of BIRC5 gene in primary breast carcinoma relative to the expression level of reference gene c-ABL (n = 67)

опухоли и, главным образом, наличие клеток на этапе эпителиально-мезенхимального перехода и стволовых клонов определяют прогноз течения опухолевого процесса.

Также при помощи ОТ-ПЦР в режиме реального времени была исследована экспрессия гена сурвивина *BIRC5* в 67 образцах первичной карциномы молочной железы. Во всех без исключения образцах опухолевой ткани определялась экспрессия гена *BIRC5*, однако уровни рассчитанной нормализованной экспрессии от-

носительно уровня экспрессии референсного гена *c-ABL* варьировали в широком диапазоне (рис. 3, табл. 3).

Результаты корреляционного анализа приведены в табл. 4.

При анализе представленных данных установлено, что уровень нормализованной экспрессии гена *BIRC5* достоверно умеренно коррелирует с экспрессией его продукта – белка сурвивина ($r = 0,704$, $p < 0,01$) и слабо отрицательно – с экспрессией онкопротеина HER2/neu ($r = -0,285$, $p < 0,05$).

Таблица 3. Показатели нормализованной экспрессии гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы

Table 3. Normalized expression of the *BIRC5* gene in primary breast carcinomas

Ген Gene	Показатель экспрессии Expression				
	Медиана Median	Минимальное значение Minimum	Максимальное значение Maximum	Верхняя граница нижнего квартиля Lower quartile	Нижняя граница верхнего квартиля Upper quartile
<i>BIRC5</i>	1,49	0,015	30,40	0,662	13,5

Таблица 4. Корреляция нормализованной экспрессии гена *BIRC5* с другими молекулярно-биологическими и патологоанатомическими характеристиками первичной карциномы молочной железы

Table 4. Correlation between normalized *BIRC5* expression and other molecular and pathoanatomical characteristics of primary breast carcinomas

Показатель Parameter	Коэффициент корреляции Спирмена (r) Spearman's correlation coefficient (r)	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Экспрессия Ki-67 (ИГХ) Ki-67 expression (IHC)	-0,038 913	0,754
Экспрессия HER2/neu (ИГХ) HER2/neu expression (IHC)	-0,285245	0,019
Экспрессия сурвивина (ИГХ) Survivin expression (IHC)	0,704 108	0,000
Экспрессия рецепторов эстрогена (ИГХ) Estrogen receptor expression (IHC)	-0,149 550	0,227
Экспрессия рецепторов прогестерона (ИГХ) Progesterone receptor expression (IHC)	-0,031 379	0,800
Экспрессия <i>BIRC5</i> и HER2/neu (ПЦР) Expression of <i>BIRC5</i> and HER2/neu (PCR)	-0,153 308	0,215
T (размер опухоли) T (tumor size)	0,129 916	0,294
N (число метастазов в регионарных лимфатических узлах) N (number of regional lymph node metastases)	0,218 674	0,075
G (степень дифференцировки) G (tumor differentiation grade)	0,004 557	0,970
Лимфовенозная стромальная инвазия Lymphovenous stromal invasion	0,018 127	0,884

Примечание. ИГХ – иммуногистохимическое исследование, ПЦР – полимеразная цепная реакция. Полужирным выделена статистически значимая корреляция ($p < 0,05$).

Note. IHC – immunohistochemistry, PCR – polymerase chain reaction. Statistically significant correlations are highlighted in bold ($p < 0.05$).

Таблица 5. Общая выживаемость пациенток в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии сурвивина в первичной опухоли (n = 67)

Table 5. Overall survival of patients depending on the survivin expression status of the primary tumor (n = 67)

Группа Group	Выживаемость, % (95 % доверительный интервал) Survival, % (95 % confidence interval)		
	1-летняя 1-year	2-летняя 2-year	3-летняя 3-year
Наличие экспрессии Survivin-positive	93,61 (91,1–96,3)	85,88 (82,1–88,2)	77,16 (74,6–80,1)
Отсутствие экспрессии Survivin-negative	100	100	100

Таблица 6. Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии сурвивина в первичной опухоли (n = 67)

Table 6. Relapse-free survival of patients depending on the survivin expression status of the primary tumor (n = 67)

Группа Group	Выживаемость, % (95 % доверительный интервал) Survival, % (95 % confidence interval)		
	1-летняя 1-year	2-летняя 2-year	3-летняя 3-year
Наличие экспрессии Survivin-positive	90,49 (89,5–93,1)	81,07 (79,2–83,1)	71,9 (70,1–74,2)
Отсутствие экспрессии Survivin-negative	100	100	100

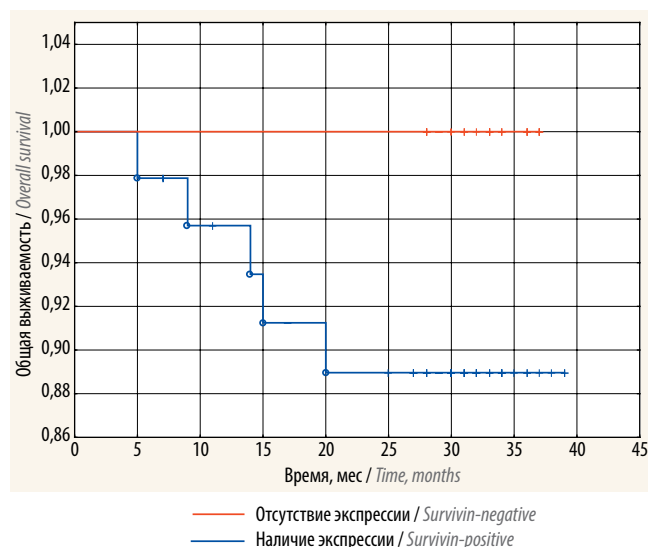


Рис. 4. Сравнение общей выживаемости пациенток с экспрессией сурвивина в первичной опухоли и без экспрессии сурвивина (n = 67)

Fig. 4. Comparison of overall survival between patients with survivin-positive and survivin-negative primary tumors (n = 67)

Важной составляющей данного исследования является определение значения экспрессии антиапоптотического протеина сурвивина как прогностического и предиктивного фактора при терапии первичного неметастатического рака молочной железы. Проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости в зави-

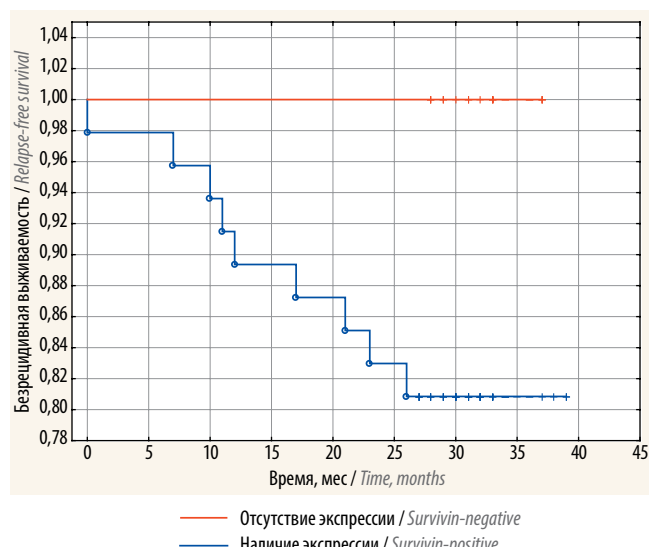


Рис. 5. Сравнение безрецидивной выживаемости пациенток с экспрессией сурвивина в первичной опухоли и без экспрессии сурвивина (n = 67)

Fig. 5. Comparison of relapse-free survival between patients with survivin-positive and survivin-negative primary tumors (n = 67)

симости от наличия экспрессии сурвивина, определяемой ИГХ-методом в первичной опухоли. Несмотря на малую выборку, были получены интересные данные. Так, например, в группе пациенток без экспрессии сурвивина не было отмечено смертей и прогрессирования заболевания за анализируемый промежуток

Таблица 7. Результаты многофакторного анализа

Table 7. Results of multivariate analysis

Показатель Parameter	Статистические данные Statistics							Доверительный интервал Confidence interval	
	β	Стандарт- ная ошибка Standard error	$e(\beta)$	Wald stat	p	Отношение рисков Hazard ratio		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Экспрессия сур- вивина в первич- ной опухоли Survivin expression in the primary tumor	2,364	1,285	4,884	3,380	0,041	10,634	0,85	132,2	

времени. Напротив, наличие экспрессии антиапопто- тического сурвивина отрицательно сказывалось на по- казателях общей и безрецидивной выживаемости. Показатели различия общей и безрецидивной выжи- ваемости были статистически достоверны ($p = 0,041$ и $0,037$ соответственно) (табл. 5, 6; рис. 4, 5).

По данным проведенного многофакторного анали- за было установлено, что на безрецидивную выживае- мость наряду с общеизвестными факторами риска (ко- личество метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, наличие экспрессии HER2/neu и др.) оказывает влияние такой фактор, как наличие экспрессии антиапоптоического протеина сурвивина в опухолевой ткани. Неблагоприятным независимым фактором риска развития прогрессирования является наличие экспрессии сурвивина в опухолевой ткани пер- вичной карциномы молочной железы, а сочетание дан- ного фактора с другими факторами риска приводит к повышению риска возврата болезни более чем в 10 раз.

Результаты анализа представлены в табл. 7.

I. Tamm и соавт. показали, что уровень сурвивина был повышен во всех 60 различных человеческих ли- ниях опухоли [5]. В литературе имеются сведения о том, что инактивация сурвивина в раковых клетках позволяет остановить формирование микроканальцев, что приводит к полиплоидии, а также к крупному апоптозу [6]. Еще одной из важных функций сурвиви- на является регулирование уровня белка p53. Извест- но, что особенностью большинства опухолей со сверх- экспрессией сурвивина является полная потеря дикого типа p53 [7]. В то же время исследования A. Mirza и соавт. доказывают, что существует связь между уровнями сурвивина и p53. Белок p53 дикого типа подавлял экспрессию сурвивина на уровне ма- тричной РНК [7] как в клетках рака легкого, так и в клетках рака молочной железы.

При исследовании образцов крови от больных ра- ком ученые нашли антитела, специфические для сур- вивина и отсутствующие у здоровых людей. Измерение уровня сурвивин-определенных антител в крови паци- ента является способом мониторинга развития опухоли, а определение экспрессии сурвивина при всех наиболее распространенных злокачественных опухолях (рак лег- кого, толстой кишки, поджелудочной, предстательной и молочной желез, саркомы мягких тканей, Т-клеточ- ный лейкоз) позволяет прогнозировать риск смерти [8]. Кроме того, исследования показали, что клетки рака молочной железы, гиперэкспрессирующие ген эпи- дермального фактора роста HER2/neu, имели более высокие уровни сурвивина, которые коррелировали с увеличенным сопротивлением таксан-вызванному апоптозу. В то же время комбинация таксанов с инги- битором сурвивина привела к увеличенному апоптозу в HER2-гиперэкспрессирующих клетках рака молочной железы по сравнению с монотерапией [9, 10].

Заключение

Полученные данные по исследованию экспрессии гена *BIRC5* и его белкового продукта — протеина сур- вивина из семейства ингибиторов апоптоза показыва- ют возможность использования этого показателя в ка- честве одного из опухолеспецифических маркеров карциномы молочной железы. Положительная корреляционная связь экспрессии гена *BIRC5* с таким из- вестным прогностическим фактором, как экспрессия онкопротеина HER2/neu — рецептора эпидермально- го фактора роста ($r = -0,285$, $p < 0,05$), и его активная транскрипция ($r = 0,704$, $p < 0,01$) позволяют рассма- тривать экспрессию *BIRC5* и кодируемого им белка сурвивина как неблагоприятный прогностический фактор и использовать в качестве предиктивного мар- кера ответа на химиотерапию, в том числе и таргетную.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stoecklein N.H., Klein C.A. Genetic disparity between primary tumours, disseminated tumour cells, and manifest metastasis. *Int J Cancer* 2010;126(3):589–98. PMID: 19795462. DOI: 10.1002/ijc.24916.
2. Ambrosini G., Adida C., Altieri D.C. A novel anti-apoptotic gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997;3(8):917–21. PMID: 9256286.
3. Sah N.K., Khan Z., Khan G.J., Bisen P.S. Structural, functional and therapeutic biology of surviving. *Cancer Lett* 2006;244(2):164–71. PMID: 16621243. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.03.007.
4. Olie R.A., Simões-Wüst A.P., Baumann B. et al. A novel antisense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy. *Cancer Res* 2000;60(11):2805–9. PMID: 10850418.
5. Tamm I., Wang Y., Sausville E. et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. *Cancer Res* 1998;58(23):5315–20. PMID: 9850056.
6. Castedo M., Perfettini J.L., Roumier T. et al. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene* 2004;23(16):2825–37. PMID: 15077146. DOI: 10.1038/sj.onc.1207528.
7. Bonora M., Wieckowski M.R., Chinopoulos C. et al. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Oncogene* 2015;34(12):1475–86. PMID: 24727893. DOI: 10.1038/onc.2014.96.
8. Friedrichs B., Siegel S., Andersen M.H. et al. Survivin-derived peptide epitopes and their role for induction of antitumor immunity in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2006;47(6):9785–85. DOI: 10.1080/10428190500464062.
9. Lu J., Tan M., Huang W.C. et al. Mitotic deregulation by survivin in ErbB2-overexpressing breast cancer cells contributes to Taxol resistance. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1326–34. PMID: 19228734. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0954.
10. Jolly M.K., Tripathi S.C., Jia D. et al. Stability of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype. *Oncotarget* 2016;7(19):27067–84. PMID: 27008704. DOI: 10.18632/oncotarget.8166.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Шляхтунов / E.A. Shlyakhtunov: <https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

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.

Влияние иммуноадъювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы

М.М. Васильева¹, И.П. Мошуров¹, Л.Ю. Гривцова², Н.Н. Тупицын², Н.А. Козлов², М.Б. Васильев¹

¹БУЗ ВО «Воронежский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Михайловна Васильева doctorvrachh@gmail.com

Введение. Профилактика и борьба с раком молочной железы определяют необходимость поисков новой стратегии в курации заболевания. Одним из перспективных направлений является иммунотерапия.

Цель исследования — оценка влияния иммуноадъюванта полиоксидония на патоморфологические изменения опухолей молочной железы.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 75 больных раком молочной железы: 50 пациенток получали полиоксидоний в неoadъювантном режиме (основная группа), 25 пациенток не получали полиоксидоний (контрольная группа). Полиоксидоний в дозе 12 мг вводили внутримышечно 1 раз в сутки на 1, 2, 3, 5 и 7-й день до операции, на 8-й день пациенткам обеих групп выполняли радикальную мастэктомию с последующим проведением гистологического исследования операционного материала и определением степени лечебного патоморфоза опухоли.

Результаты. Доля случаев с лечебным патоморфозом I степени составила 58 %, II степени — 6 %. Патоморфоз в метастатически измененных лимфатических узлах наблюдался в 22,7 % случаев.

Выводы. Подтверждено противоопухолевое действие полиоксидония на основании индукции патоморфоза ткани рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, лечебный патоморфоз, полиоксидоний

Для цитирования: Васильева М.М., Мошуров И.П., Гривцова Л.Ю. и др. Влияние иммуноадъювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):20–3.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-20-23

Effect of immunoadjuvants on the disease course in patients with operable breast cancer

M.M. Vasilyeva¹, I.P. Moshurov¹, L.Yu. Grivtsova², N.N. Tupitsyn², N.A. Kozlov², M.B. Vasilyev¹

¹Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. A new strategy of breast cancer management is required for effective disease prevention and control. Immunotherapy is one of promising options.

Objective: to evaluate the effect of immunoadjuvant polyoxidonium on pathomorphological changes in breast tumors.

Materials and methods. The study was performed in 75 patients with breast cancer: 50 patients received polyoxidonium in a neoadjuvant regimen (main group), 25 patients did not receive polyoxidonium (control group). Polyoxidonium at a dose of 12 mg was administered intramuscularly 1 time per day on the days 1, 2, 3, 5 and 7 before surgery; on the day 8, radical mastectomy was performed in patients of both groups, followed by histological examination and determination of the grade of therapeutic pathomorphosis of the tumor.

Results. The proportion of cases with grade I therapeutic pathomorphosis was 58 %, grade II therapeutic pathomorphosis — 6 %. Pathomorphosis in metastatic lymph nodes was observed in 22.7 % of cases.

Conclusion. The anti-tumor effect of polyoxidonium was confirmed on the basis of the induction of pathomorphosis of the tumor tissue of breast cancer.

Key words: breast cancer, therapeutic pathomorphosis, polyoxidonium

For citation: Vasilyeva M.M., Moshurov I.P., Grivtsova L.Yu. et al. Effect of immunoadjuvants on the disease course in patients with operable breast cancer. Oukhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):20–3.

Введение

В структуре онкологических заболеваний женского населения в России, как и в большинстве развитых стран мира, рак молочной железы (РМЖ) занимает

1-е место, причем отмечается рост как заболеваемости, так и смертности. В России в 2008 г. его доля составила 20 % [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется

1 млн новых случаев РМЖ. В Москве и Санкт-Петербурге 5-летняя выживаемость при РМЖ составляет 59,3–59,6 %. У вновь выявленных больных около 35 % случаев составляют III–IV стадии. Отдаленные метастазы возникают у 50 % пациенток с РМЖ, медиана выживаемости больных метастатическим РМЖ составляет 24–36 мес, и только 15 % больных живут более 5 лет.

Одним из перспективных и разрешенных к клиническому использованию иммуноадьювантов в онкологии является азоксимера бромид (полиоксидоний, ПО). ПО – сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксии)-1,4-этиленпиперазиния бромида, относящийся к лекарственным средствам с иммуномодулирующим, иммуноадьювантным и дезинтоксикационным действием [2]. Он обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, усиливает продукцию противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 и -6, фактора некроза опухоли альфа, интерферонов) при их исходно низких и средних уровнях. Препарат активирует клетки моноцитарно-макрофагального ряда и естественные киллеры, в целом усиливает как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Данная активация аналогична формированию иммунной реакции в ответ на антигенный (патогенный) фактор [3]. В условиях *in vivo* препарат обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ [4–6].

Синтетический ПО вызывает хороший иммунный и терапевтический эффект у больных РМЖ, характеризующийся стабильной экспрессией маркеров ICAM (CD50), CD7, CD38, CD95, CD11b. Отмечается и эффективность по экспрессии маркеров CD4, CD20, CD45RA [7].

В последнее время показаны возможность использования ПО в неадьювантном режиме у больных РМЖ и эффективность подобного подхода [8].

Цель исследования – оценка степени лечебного патоморфоза опухоли после применения ПО при РМЖ.

Материалы и методы

Исследование проведено у 75 больных РМЖ, проходивших обследование и лечение в онкологическом отделении № 10 БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»: 50 пациенток получали ПО в неадьювантном режиме (основная группа), 25 пациенток не получали ПО (контрольная группа).

Диагноз РМЖ во всех случаях был верифицирован на основании гистологического исследования материала опухоли. В большинстве случаев диагностирована инфильтрирующая карцинома неспецифического типа с указанием степени злокачественности опухоли, преобладания долькового или протокового компонен-

та, а также количества удаленных лимфатических узлов с наличием метастазов.

ПО, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, в дозе 12 мг вводили внутримышечно 1 раз в сутки на 1, 2, 3, 5 и 7-й день до операции по схеме, описанной Ф.А. Шамиловым [9]. Побочных эффектов при проведении курса не выявлено.

На 8-й день пациенткам обеих групп выполняли радикальную мастэктомию с последующим проведением гистологического исследования операционного материала и определением степени лечебного патоморфоза опухоли по Лавниковой [10] в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Схема Г.А. Лавниковой основана на учете изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Данная классификация выделяет 4 степени объективного ответа на проведенное лечение: I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено; II степень – сохранено 20–50 % опухолевой паренхимы; III степень – до 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Также определяли степень злокачественности опухолевых клеток. Гистологическую степень злокачественности (grade, G) для новообразований большинства локализаций указывают следующим образом: G_x – степень дифференцировки опухоли не может быть определена; G₁ – высокодифференцированная опухоль; G₂ – умеренно дифференцированная опухоль; G₃ – низкодифференцированная опухоль; G₄ – недифференцированная опухоль.

Результаты

Основная группа. Группу составили 50 пациенток, которым проведена core-биопсия опухоли, назначен курс ПО (12 мг/сут, 5 введений) в неадьювантном режиме, а затем выполнена радикальная мастэктомия с последующим патоморфологическим исследованием операционного материала.

Распределение пациенток по степени лечебного патоморфоза первичной опухоли представлено в табл. 1.

Как видно из таблицы, лечебный патоморфоз той или иной степени установлен у 64 % больных, в 36 % случаев патоморфоз отсутствовал. Степень патоморфоза в основном была невысокой, однако у 3 (6 %) пациенток отмечен патоморфоз II степени.

Помимо первичной опухоли оценивали также лечебный патоморфоз в метастатически измененных лимфатических узлах. Эти данные представлены в табл. 2.

Таблица 1. Распределение пациенток по степени лечебного патоморфоза первичной опухоли

Table 1. Distribution of patients according to the grade of therapeutic pathomorphosis in the primary tumor

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
0	18 (36)
I	29 (58)
II	3 (6)

Таблица 2. Распределение пациенток по степени лечебного патоморфоза в метастатически измененных лимфатических узлах

Table 2. Distribution of patients according to the grade of therapeutic pathomorphosis in metastatic lymph nodes

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
0	17 (77,3)
I	5 (22,7)
Всего Total	22 (100)

Как видно из табл. 2, патоморфоз метастатической опухоли в ткани лимфатического узла отмечался реже, чем в первичной опухоли, — в 22,7 % случаев. Выраженность патоморфоза метастатических опухолевых клеток в лимфатических узлах также была ниже, чем в первичной опухоли, — во всех случаях отмечен лечебный патоморфоз I степени.

Таким образом, частота индукции ПО патоморфоза первичной опухоли составила 64 %, а метастатической в лимфатических узлах — только 22,7 %. В первичной опухоли отмечен патоморфоз I и II степени, а в метастатически измененных лимфатических узлах — только I степени.

Контрольная группа. Группу составили 25 пациенток, которым была выполнена core-биопсия опухоли, а затем без назначения ПО в неоадьювантном режиме — радикальная мастэктомия с последующим патоморфологическим исследованием операционного материала. У пациенток контрольной группы, не получавших ПО, лечебный патоморфоз не выявлен.

Заключение

В работе подтверждено противоопухолевое действие ПО на основании индукции патоморфоза ткани РМЖ; доля случаев с лечебным патоморфозом I степени составила 58 %, II степени — 6 %. Патоморфоз в метастатически измененных лимфатических узлах наблюдался в 22,7 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;2:9–51. [Aksel E.M. Situation with cancer care in Russia and CIS countries in 2008. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2010;2:9–51. (In Russ.)].
2. Иванова А.С., Пучкова Н.Г., Некрасов А.В. и др. Механизмы адьювантных эффектов полиоксидония. Иммунология гемопоеза 2015;13(2):30–90. [Ivanova A.S., Puchkova N.G., Nekrasov A.V. et al. Mechanisms underlying adjuvant effects of polyoxidonium. Immunologiya gemopoeza = Haematopoiesis Immunology 2015;13(2):30–90. (In Russ.)].
3. Дьяконова В.А., Пинегин Б.В., Бураков В.В., Шаронов Г.В. Изучение клеточных и молекулярных механизмов взаимодействия иммуномодулятора полиоксидония с клетками иммунной системы человека. Иммунология 2004;25(3):145–52. [Dyakonova V.A., Pinegin B.V., Burakov V.V., Sharonov G.V. Cellular and molecular mechanisms of interaction between polyoxidonium and human immune cells. Immunologiya = Immunology 2004;25(3):145–52. (In Russ.)].
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония. Иммунология 2005;26(4):197. [Khaitov R.M., Pinegin B.V. Current concepts of the mechanisms of polyoxidonium action. Immunologiya = Immunology 2005;26(4):197. (In Russ.)].
5. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизм действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление 2004;3:41–7. [Pinegin B.V., Nekrasov A.V., Khaitov R.M. Immunomodulator polyoxidonium: mechanism of action and some aspects of its clinical use. Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation 2004;3:41–7. (In Russ.)].
6. Пинегин Б.В. Полиоксидоний — новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Аллергия, астма и клиническая иммунология 2000;1:27–8. [Pinegin B.V. Polyoxidonium — a new generation of immunomodulators with a well-known structure and mechanism of action. Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya = Allergy, Asthma, and Clinical Immunology 2000;1:27–8. (In Russ.)].
7. Феденко А.А. Влияние некоторых иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адьювантной химио- или лучевой терапии у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 181 с. [Fedenko A.A. Effect of some immunomodulators on the immune system and tolerability of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in breast cancer patients. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2007. 181 p. (In Russ.)].
8. Шамилов Ф.А., Ельшина Г.А., Буров Д.А. и др. Влияние полиоксидония на субпопуляции интратуморальных лимфоцитов у больных раком молочной железы. Иммунология 2013;4:207–11. [Shamilov F.A., Elshina G.A., Burov D.A. et al. Effect of polyoxidonium on the subpopulations of intratumoral lymphocytes in patients with breast cancer. Immunologiya = Immunology 2013;4:207–11. (In Russ.)].

9. Шамилов Ф.А. Динамика субпопуляций интралимфатических лимфоцитов при иммунокорригирующей терапии рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 26 с. [Shamilov F.A. Changes in subpopulations of intralymphatic lymphocytes during immunocorrecting therapy for breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 26 p. (In Russ.)].
10. Грабовой А.Н., Тарасова Т.А., Кошубарова М.В. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию. Экспериментальные исследования, онкоморфология, онкоиммунология 2012;6(2):38–143. [Grabovoy A.N., Tarasova T.A., Koshubarova M.V. Histological evaluation of tumor response to chemotherapy/radiotherapy. Eksperimentalnye issledovaniya, onkomorfologiya, onkoimmunologiya = Experimental studies, morphologic oncology, immunologic oncology 2012;6(2):38–143. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.М. Васильева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
И.П. Мошуров: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
Л.Ю. Гривцова: анализ полученных данных, научное редактирование рукописи;
Н.Н. Тупицын: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
Н.А. Козлов: обзор публикаций по теме статьи;
М.Б. Васильев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.M. Vasilyeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
I.P. Moshurov: developing the research design, scientific editing;
L.Yu. Grivtsova: analysis of the obtained data, scientific editing;
N.N. Tupitsyn: developing the research design, scientific editing;
N.A. Kozlov: reviewing of publications of the article's theme;
M.B. Vasilyev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.Ю. Гривцова/L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
Н.Н. Тупицын/N.N. Tupitsyn: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

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.

Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы)

Н.И. Мехтиева

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

Контакты: Нияр Исмаиловна Мехтиева Ladymed77@hotmail.com

В статье рассматриваются современные методы диагностики и лечения первично операбельного рака молочной железы с учетом молекулярно-биологического профиля опухоли.

Ключевые слова: первично операбельный рак молочной железы, хирургическое лечение, химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия

Для цитирования: Мехтиева Н.И. Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):24–34.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-24-34

The modern trends in diagnosis and treatment of primary operable breast cancer

N.I. Mekhtieva

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

The article considers the modern methods of diagnosis and treatment of primary operable breast cancer depending on molecular biological profile of the tumor.

Key words: primary operable breast cancer, surgical treatment, chemotherapy, hormoneotherapy, targeted therapy, radiotherapy

For citation: Mekhtieva N.I. The modern trends in diagnosis and treatment of primary operable breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):24–34.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности женщин развитых экономических стран. Ежегодно в мире выявляется не менее 1,3 млн новых случаев РМЖ. Заболеваемость РМЖ в Европе составляет 50–105, а смертность от него — 21,5 случая на 100 тыс. женщин в год. В 2015 г. в России диагностировано 67 тыс. случаев этого заболевания [1].

Первично операбельный РМЖ — условное понятие, выделенное специально для клинической практики хирургов-онкологов. К нему относят РМЖ I–IIb стадий при T1 или T2, N0 или N1 при отсутствии отдаленных метастазов (M0). Данное определение позволяет на дооперационном этапе спланировать объем хирургического и комплексного лечения с учетом современных подходов к проблеме РМЖ, однако оно основано лишь на клинико-патологической классификации без учета внутреннего деления РМЖ на подтипы и подгруппы [2–6]. В 2000 г. была предложена молекулярно-генетическая классификация РМЖ,

которая легла в основу назначения рациональной тактики лечения [7].

Молекулярные подтипы рака молочной железы

Определение подтипов РМЖ значительно облегчает определение показаний к терапии, так как подтипы сами по себе характеризуются многими факторами риска и прогнозирующими признаками, которые использовались по отдельности в предыдущих рекомендациях. Последние предложенные рекомендации по выбору адъювантного системного лечения в специфических популяциях пациенток основывались на определении внутренних биологических подтипов с разным ответом на системную и местную терапию [8, 9].

Люминальные эстроген-рецептор-положительные опухоли характеризуются относительно высокой экспрессией многих генов. Уровни экспрессии и пролиферации являются наиболее заметными различиями между люминальными А и В подтипами РМЖ. Люминальный подтип А связан с наивысшей экспрессией

кластера генов рецепторов эстрогена и низкой экспрессией маркеров пролиферации [10–13].

При люминальном подтипе В наблюдаются сниженная экспрессия рецепторов гормонов, повышенная — маркеров пролиферации и более высокая степень гистологической злокачественности, чем при люминальном подтипе А. Для подтипа В характерны более неблагоприятный прогноз и другой профиль ответа на гормоно- и химиотерапию. Несмотря на то что люминальные подтипы рака во многом схожи, исследования последних лет показали, что люминальный РМЖ подтипов А и В следует рассматривать как различные заболевания со специфическими онкогенами, но не как пролиферативную разновидность люминальных опухолей [14, 15].

Опухоли с фенотипом HER2/neu⁺ встречаются у больных молодого возраста (до 40 лет), характеризуются множественным метастатическим поражением лимфатических узлов, отсутствием рецепторов эстрогена и прогестерона, более высоким уровнем экспрессии антигена Ki-67. Такие фенотипы опухоли, имеющие набор неблагоприятных факторов, обладают более агрессивным злокачественным течением и являются неблагоприятными в плане не только прогноза клинического течения, но и ответа на специальное лечение, что может потребовать проведения полихимиотерапии в адъювантном режиме [16].

Тройной негативный РМЖ, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также отсутствием гиперэкспрессии HER2/neu, встречается у 8–20 % больных РМЖ и представляет собой агрессивную форму заболевания. Эпидемиологические и клинические характеристики, отличающие его от других подтипов, включают молодой возраст на момент постановки диагноза, более высокий риск рецидива, несмотря на повышенную чувствительность к химиотерапии, и более частое метастазирование в легкие и головной мозг [17–19].

Наиболее благоприятным является люминальный А подтип, который характеризуется (при I стадии) минимальной долей рецидивов (6,5 %; доля отдаленных метастазов — 1,6 %), максимальным сроком до прогрессирования (48 мес) и лучшими показателями 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (97,2 и 93,8 % соответственно). Риск возникновения рецидива болезни повышен в 1,3 раза при люминальных В подтипах РМЖ, в 2,3 раза — при тройном негативном подтипе и в 6 раз — при HER2-положительном нелюминальном подтипе, что приводит к существенно большей частоте рецидивов болезни и худшим показателям безрецидивной выживаемости. Адъювантная лекарственная терапия с учетом биологического подтипа РМЖ позволяет уменьшить риск дальнейшего прогрессирования на 74 % и компенсировать негативное влияние других клинических и морфологических факторов [20].

Методы диагностики рака молочной железы

К инструментальным методам исследования, преимущественно применяемым при диагностике РМЖ, относят маммографию (ММГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы и зон регионарного метастазирования, печени и органов малого таза, радионуклидное исследование костей скелета, рентгенографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез, тонкоигольную биопсию с гистологическим исследованием полученных образцов ткани [21].

РМЖ не имеет абсолютно патогномоничных признаков при УЗИ. Эхографически в 78,9 % случаев РМЖ выглядит как гипоехогенное образование, в 21,1 % — как изоэхогенное. Высокая частота диагностики (54,9 %) РМЖ в образованиях размером до 2 см указывает на необходимость проведения УЗИ [22].

При новообразованиях молочной железы размером <10 мм УЗИ характеризуется высокой специфичностью — 100 %, но низкой чувствительностью и точностью — 57 и 82 % соответственно. У лиц моложе 40 лет предпочтительна эхография, включая исследование сигнального лимфатического узла и сцинтиграфию молочных желез (СМЖ) [23].

При ММГ у лиц моложе 40 лет в 31 % случаев единственным проявлением являются микрокальцинаты [24].

Чувствительность ММГ в сочетании с УЗИ в выявлении множественных очагов рака составляет 42 %, точность — 64 %. При МРТ эти показатели равны 100 и 92 % соответственно ($p = 0,05$). МРТ считают наиболее информативным методом выявления множественных узлов опухоли при РМЖ [25].

Ультразвуковая компрессионная эластография позволяет определять изменения жесткости ткани при различных видах новообразований молочной железы, и ее применение позволяет усовершенствовать их диагностику. Чувствительность, специфичность и точность метода эластографии сдвиговой волной в диагностике РМЖ составляют 100, 88 и 94 % соответственно. Метод характеризуется простотой выполнения, не требует специальных навыков и больших временных затрат, что имеет большое значение в клинической практике [26–28].

Таким образом, клинически обоснованная комбинация лучевых методов, УЗИ и рентгеновской ММГ является неперенным условием современного подхода к ранней диагностике РМЖ с учетом возрастных и конституциональных особенностей.

Чувствительность, специфичность и общая точность СМЖ составляют 96, 94 и 95 % соответственно. Современные методы СМЖ обеспечивают высокую чувствительность (88–96 %) и точность при выявлении РМЖ любого диаметра, а использование дополнительных диагностических критериев, в частности

полуколичественного коэффициента накопления радиофармацевтического препарата в опухоли, позволяет существенно (до 94 %) повысить специфичность диагностических заключений [29].

Сравнительный анализ ММГ и СМЖ в диагностике мультицентрического РМЖ доказал более высокую диагностическую ценность СМЖ в выявлении и предоперационной оценке мультицентрической формы РМЖ по сравнению с ММГ. Чувствительность и специфичность ММГ в выявлении многофокусности составили 9,1 и 93,5 %, а СМЖ – 81,8 и 91,1 % соответственно. Таким образом, данные СМЖ могут привести в некоторых случаях к изменению объема хирургического вмешательства [30].

В настоящий момент магнитно-резонансная ММГ обладает самой высокой чувствительностью выявления новообразований у женщин на фоне хорошо развитой железистой ткани. МРТ с динамическим контрастным усилением позволяет достоверно выявлять васкуляризованные новообразования молочных желез, проводить дифференциальную диагностику. Обладая высокой чувствительностью в диагностике РМЖ, магнитно-резонансная ММГ приобретает все большую популярность в скрининге у женщин из групп риска [31, 32]. Однако члены экспертной группы 13-й Международной конференции по раку молочной железы St. Gallen (2013) посчитали, что МРТ не должна быть рутинным методом диагностики впервые выявляемого РМЖ [2].

Для выявления РМЖ предлагается использовать высокоразрешающую позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) молочных желез. В ряде исследований продемонстрировано преимущество позитронно-эмиссионной ММГ над ПЭТ всего тела и ПЭТ/КТ в выявлении опухолей молочной железы, в том числе дополнительных ипсилатеральных опухолей и опухолей размером <1 см [33]. ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой является эффективной альтернативой МРТ в предоперационном планировании лечения РМЖ, причем на результаты исследования не влияют менопаузальный/гормональный статус и плотность молочной железы [34].

Чувствительность цитологического метода в диагностике новообразований молочной железы составляет 99,1 %, специфичность – 93,5 %, точность – 98 %. Неинформативный материал получают в 13,5 % наблюдений. Основными факторами, снижающими эффективность цитологического метода исследования, являются получение неинформативного материала и трудности проведения дифференциальной цитоморфологической диагностики [35]. Прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем позволяет установить диагноз РМЖ на доклинической стадии развития опухоли. Данный метод относительно прост, малоинвазивен

и экономически целесообразен, частота диагностики рака в новообразованиях молочной железы составляет 95 % [36].

Лечение первично операбельного рака молочной железы

Хирургический метод лечения. Процесс снижения объема хирургического лечения РМЖ на начальных стадиях заболевания начал активно развиваться еще в 1970-х годах. На сегодняшний день существует великое множество методик хирургического лечения – от малоинвазивных до радикальных, варьируемых по количеству этапов, наличию и объему реконструктивных приемов. Однако в настоящее время не существует сложившейся концепции, определяющей достаточный объем органосохраняющей операции (ОСО), позволяющей предотвратить развитие местного рецидива. Частота местного рецидива после ОСО с лучевой терапией составляет 7 %, при проведении только ОСО без облучения – 26 % [37].

ОСО при РМЖ – высокоэффективный метод, не только дающий хорошие онкологические результаты, но и обеспечивающий высокое качество жизни пациенток. Показанием к проведению ОСО в РФ считают опухоль до 3–4 см, соотношение размеров опухоли и молочной железы, позволяющее выполнить радикальное вмешательство, моноцентричный рост и отсутствие данных о наличии регионарного и отдаленного метастазирования. Следует учитывать, что при инвазивном дольковом раке по сравнению с инфильтративным протоковым раком органосохраняющее лечение сопровождается большей частотой местного рецидивирования [21].

На Международной конференции по раку молочной железы St. Gallen (2013) эксперты утвердили небольшое число абсолютных противопоказаний к проведению ОСО. К одному из них были отнесены случаи краевой инвазии клетками карциномы или внутрипротоковой карциномы после повторной резекции. Минимальным отступом от границы предполагаемого хирургического вмешательства считают неокрашенные ткани за пределами патологического очага (т.е. область, не пораженную опухолью) шириной минимум 1 мм [2, 38].

Биопсия сторожевого лимфатического узла (СЛУ) с достаточной точностью отражает распространенность РМЖ по лимфатическим путям и является стандартом при РМЖ ранней стадии у пациенток с клинически отрицательным узлом [39]. Считается, что риск регионарного рецидивирования РМЖ при отсутствии поражения СЛУ невелик, и у таких больных рекомендуется не проводить подмышечную лимфодиссекцию, особенно при отсутствии в опухоли гормональных рецепторов и низкой степени злокачественности [40]. Также считается возможным избегать проведения подмышечной лимфодиссекции

у пациенток с поражением 1 или 2 СЛУ после ОСО, когда планируется радикальная лучевая терапия всей грудной клетки и молочных желез. Подмышечную лимфодиссекцию не следует проводить при поражении 3 и более СЛУ или в том случае, если их вовлечение в патологический процесс было установлено до хирургического вмешательства и подтверждено по результатам биопсии [2, 41].

Однако данные и сообщения об этих исследованиях остаются спорными, в основном связанными с неуверенностью относительно клинической значимости микрометастазов и изолированных опухолевых клеток [42, 43].

Несмотря на увеличение числа выполняемых ОСО, все еще остается большой группа больных, которым показано выполнение радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц. Показанием к радикальной мастэктомии служат центральная локализация опухолевого узла, мультицентрическая форма роста, наличие неблагоприятных рентгенологических признаков (множественные микрокальцинаты опухолевой природы). В связи с этим остается актуальным вопрос выполнения реконструкции молочной железы.

Условно все реконструктивные операции делятся на 3 вида: с использованием собственных тканей, с использованием тканевых экспандеров и эндопротезов и их различная комбинация [21]. В настоящее время реконструкция молочной железы перемещенным кожно-мышечным TRAM-лоскутом отмечена многими авторами как «золотой стандарт» реконструкции молочной железы [44–46].

В то время как радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией или без нее продолжает оставаться стандартом лечения, подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса является альтернативным вариантом хирургического лечения, улучшающим качество жизни пациенток и обеспечивающим сравнимую с радикальными мастэктомиями частоту местного рецидивирования. Проведение операции с сохранением сосково-ареолярного комплекса считается целесообразным при условии отсутствия поблизости от соска очага поражения опухолевым процессом. Одним из наиболее грозных осложнений подкожной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса является некроз соска и/или ареолы, что ведет за собой потерю установленного имплантата. Частота данного осложнения колеблется от 2 до 20 %, и более часто оно наблюдается в группе больных при проведении лучевой терапии [47–49].

По данным IPRAS (International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery) (2009), несмотря на преимущество использования собственных тканей, 80 % реконструкций молочной железы

выполняются с применением эндопротезов. Для этого метода характерен ряд преимуществ: большая простота в техническом плане, меньшая травматичность, более короткий срок послеоперационной реабилитации.

Таким образом, в области хирургического лечения РМЖ наблюдается тенденция к применению ОСО. Не всегда удается получить хороший ответ на комбинированное лечение РМЖ после радикальных резекций, риск возникновения местного рецидива остается большим. Исследование молекулярно-биологических маркеров позволит разработать более четкие показания к ОСО.

Химиотерапия. Применение неоадьювантной терапии при относительно операбельных и неоперабельных формах РМЖ в настоящее время является стандартом. Однако предоперационная химиотерапия при операбельном РМЖ до сих пор является предметом дискуссии. Многие годы в неоадьювантном лечении РМЖ лидирующие позиции занимали антрациклиновые антибиотики. К текущему моменту многочисленные исследования подтвердили высокую эффективность комбинированного использования антрациклинов и таксанов. Такое сочетание позволило добиться еще большей частоты полной морфологической регрессии и улучшить показатели выживаемости больных РМЖ [50, 51].

Частота использования неоадьювантной системной терапии при операбельном РМЖ в настоящее время увеличивается из-за ее преимуществ, которые включают более высокие показатели ОСО, улучшение безрецидивной выживаемости и возможность раннего измерения ответа на системное лечение *in vivo*. Самый важный параметр для успеха лечения и улучшения общей выживаемости — достижение полного патоморфологического ответа (pathologic complete response, pCR), хотя показатель pCR у пациенток с люминальными А опухолями может быть менее информативным. Выделение подгрупп пациенток с высокими показателями pCR позволит выполнять менее агрессивные хирургические или радиологические вмешательства. Пациентки, не достигающие pCR, могут быть кандидатками на послеоперационные клинические испытания с использованием новых режимов системного лечения [52, 53].

На протяжении последних 20 лет лечение РМЖ претерпело значительные изменения, из которых наиболее значимым явилось внедрение в повседневную клиническую практику адьювантной системной терапии у больных первично операбельным РМЖ. До 2000 г. адьювантное системное лечение отсутствовало у 70 % пациенток, после 2005 г. эндокринотерапия, химиотерапия или их сочетание стали применяться более чем в 84 % наблюдений, что привело к 4-кратному (с 43 до 9,9 %) снижению доли рецидивов заболевания и, как следствие, к улучшению отдаленных результатов лечения [54].

Решение в отношении адъювантной химиотерапии при первично операбельном РМЖ в прошлом всецело принималось на основании клинко-патоморфологических признаков. Биологические подтипы различаются по биологическому течению и чувствительности к разным видам системного лечения, что требует различной терапевтической тактики.

Рекомендации одобряют использование антрациклинов и таксанов у больных с люминальным В подтипом, в то время как использование антрациклинов, таксанов и алкилирующих агентов рекомендуется при тройном негативном РМЖ. При люминальном В подтипе добавление химиотерапии к эндокринному лечению зависит от экспрессии рецепторов эстрогенов. Химиотерапия не рекомендуется большинству пациенток с люминальным РМЖ (чувствителен к гормонотерапии и низкая пролиферация). Главное противоречие — добавление адъювантной химиотерапии к эндокринному лечению у больных с эстроген-рецептор-положительным РМЖ [55–57].

Существует несколько терапевтических подходов и схем полихимиотерапии для лечения РМЖ. Наиболее изучены схемы, основанные на использовании доцетаксела и антрациклинов. Схема химиотерапии FAC является эффективным методом лечения РМЖ, общий лечебный эффект достигается в 60 % случаев [58]. Применяют 2 основные стратегии: последовательная и комбинированная полихимиотерапия доцетаксела тригидратом и антрациклинами. У пациенток с HER-положительным РМЖ и размером опухоли <2 см (pT1b–cN0M0) эксперты рекомендуют неантрациклиновые режимы, включающие паклитаксел и трастузумаб в течение 1 года, в то время как при более распространенном заболевании лечение должно начинаться с антрациклинов с последующим одновременным применением таксанов и трастузумаба [59, 60].

В некоторых крупных рандомизированных исследованиях показана важная роль доцетаксела (таксотер) в адъювантном лечении HER2-положительного РМЖ ранних стадий с наличием и отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов в отношении снижения риска рецидива болезни и смерти от ее прогрессирования [61–63].

Таким образом, введение молекулярных подтипов уменьшает сложность лечения раннего РМЖ.

Гормонотерапия. Эндокринотерапия занимает важное место в лечении рецептор-положительного РМЖ, позволяя получать хорошие результаты при низкой токсичности терапии. При назначении гормонотерапии кроме клинических данных необходимо учитывать уровень Ki-67 и HER2-статус. К препаратам, наиболее эффективным в 1-й линии, относятся ингибиторы ароматазы (нестероидные и стероидные), фулвестрант, тамоксифен. В случае неэффективности

1-й линии лечения возможен переход на 2-ю и последующие линии гормонотерапии [64].

Тамоксифен широко используется в химиотерапии и профилактике рецидивов эстрогензависимых (ER⁺) форм РМЖ. Применение тамоксифена для лечения РМЖ является весьма актуальным. Однако наличие таких осложнений, как венозные тромбозы, тромбоэмболии, рак эндометрия, представляет определенную проблему при назначении этого препарата [65, 66].

В 2 больших рандомизированных исследованиях оценивали эффективность ингибиторов ароматазы, летрозоло (исследование BIG 1-98) и анастрозола (исследование АТАС) по сравнению с тамоксифеном, назначенным в качестве адъювантной терапии больных ранним РМЖ. В исследовании BIG 1-98 пациентки, получавшие летрозол, имели лучший результат, чем те, которые проходили лечение тамоксифеном вне зависимости от статуса опухоли по рецепторам прогестерона [67]. Последующий анализ в АТАС не позволил выявить пациенток со значительным различием в достигнутом результате при лечении анастрозолом или тамоксифеном [6, 68]. Тамоксифен и ингибиторы ароматазы отличаются по своим побочным эффектам, что позволяет использовать их в различных клинических ситуациях [69]. С учетом того что подавляющее большинство пациенток с рецептор-положительными опухолями получают адъювантную эндокринотерапию либо тамоксифеном в течение 5 лет, либо ингибиторами ароматазы от 2 до 5 лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива заболевания остается фулвестрант (фазлодекс) [70].

У больных гормонозависимыми опухолями переход на прием ингибиторов ароматазы после 5-летнего приема тамоксифена сопровождается быстрым и наибольшим снижением риска рецидива и смерти. В 2 крупнейших рандомизированных исследованиях анализ данных по изучению результатов 10-летнего приема тамоксифена в сравнении с 5-летним показал, что на 3-м пятилетии наблюдений регистрируется снижение безрецидивной выживаемости и риска смерти от РМЖ у больных, принимавших тамоксифен на протяжении 10 лет. Для женщин в пременопаузе тамоксифен является стандартом лечения. Учитывая риск смерти от рака эндометрия (0,4 % для принимающих тамоксифен 10 лет, 0,2 % для принимающих тамоксифен 5 лет) и снижение риска смерти от РМЖ (абсолютное значение 2,8 %), можно заключить, что польза от приема тамоксифена в течение 10 лет превышает риск осложнений [71].

Несмотря на то что эндокринотерапия является основным видом лечения больных гормоночувствительным РМЖ, получить ответ на проводимое лечение удастся не во всех случаях. Речь идет о развитии первичной (*de novo*) и вторичной (приобретенной) резистентности к проводимой ранее гормонотерапии,

в ряде случаев являющейся вполне обоснованной причиной отказа от продолжения гормонотерапии и начала химиотерапии.

Блокада путей mTOR вызывает в настоящее время большой интерес, так как пути mTOR играют важную роль в клеточных функциях, включая пролиферацию, метаболизм, рост и выживаемость. Активация сигнального пути mTOR — ключевой адаптивный механизм развития резистентности к эндокринной терапии при РМЖ, а использование ингибиторов mTOR может восстанавливать чувствительность опухоли к эндокринной терапии [72].

Эверолимус — избирательный ингибитор mTOR, нарушающий трансляцию кодируемых мРНК, основных протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к гипоксии. Эффективность и безопасность эверолимуса в лечении гормоноположительного РМЖ изучена в крупных рандомизированных исследованиях. Препарат показал высокую клиническую эффективность, подтвержденную данными морфологического исследования опухоли [73, 74].

Таргетная терапия. Современная таргетная лекарственная терапия РМЖ включает препараты, действующие на рецептор HER2 (моноклональные антитела трастузумаб, герцептин), пертузумаб, пероральные ингибиторы тирозинкиназы лапатиниб и нератиниб, а также ингибиторы mTOR, антиангиогенные препараты и ингибиторы полиадеозиндифосфатрибозы (PARP). Проблемными вопросами остаются определение длительности применения трастузумаба и механизм развития устойчивости к этому препарату [75, 76]. Терапия препаратом герцептин проводится только пациенткам с уровнем гиперэкспрессии HER2/neu³⁺ или с подтвержденной амплификацией гена *HER2/neu*.

Результаты лечения герцептином в сочетании с современными режимами химиотерапии и гормонотерапии указывают на то, что применение герцептина в адъювантном режиме у больных операбельным РМЖ повышает выживаемость, снижает риск развития рецидива, возникновения отдаленных метастазов и хорошо переносится, что позволяет широко использовать его в клинической практике. При этом определенная группа HER2-положительных больных может избежать назначения цитотоксической терапии [77–79].

Все крупные клинические исследования подтверждают, что стандартом адъювантной терапии трастузумабом HER2-положительного РМЖ ранних стадий остается однолетнее его применение [80, 81].

Однако резистентность к анти-HER2-препаратам представляет собой важную клиническую проблему, встречаясь как при ранних, так и при распространенных стадиях заболевания, поэтому необходимы новые лечебные подходы. У части пациенток развивается

резистентность к трастузумабу, а часть больных исходно нечувствительны к данному препарату.

Сегодня возможности терапии HER2-положительного РМЖ значительно расширились за счет появления новых анти-HER2-препаратов — пертузумаба и Т-ДМ1. Определенная часть HER2-положительных больных может быть излечена при использовании только таргетных препаратов без применения химиотерапии [82–84].

В некоторых исследованиях продемонстрирована эффективность применения малой молекулы ингибитора HER2 и EGFR — лапатиниба — в различных комбинациях [85].

Появление новых клинических данных по уже используемым в рутинной практике таргетным препаратам и их комбинациям, новых лекарственных средств из арсенала персонализированной медицины приводит к изменению терапевтических подходов.

Лучевая терапия. За последние 27 лет произошли существенные изменения в подходах к лечению первично-операбельного РМЖ. После 2005 г. лучевая терапия является обязательным компонентом органосохраняющего лечения и у половины (50,3 %) женщин дополняется «бустом» на ложе удаленной опухоли.

Проблема адъювантной лучевой терапии первично операбельного РМЖ достаточно актуальна. Традиционно много споров вызывает вопрос, касающийся сроков ее проведения. За последние годы фокус клинических исследований сместился в направлении совершенствования методов адъювантной лучевой терапии, обеспечивающих короткие и более удобные протоколы дистанционной и внутритканевой лучевой терапии. Ускоренное облучение всей молочной железы эквивалентно традиционной, более длительной лучевой терапии по контролю над опухолью и косметическим результатам [86]. Многочисленные исследования ускоренного частичного облучения молочной железы демонстрируют отличный местный контроль и косметические результаты у больных РМЖ. При медиане наблюдения 27 мес локальные рецидивы и метастазы отсутствуют. У 96 % больных отмечен «прекрасный» и «хороший» косметический эффект [87, 88].

В последние годы появились сообщения о целесообразности применения гипофракционированных ускоренных режимов послеоперационной лучевой терапии у больных, перенесших ОСО на молочной железе. Концепция ускоренного гипофракционирования включает проведение облучения в больших суточных дозах за более короткий общий период времени. По мнению большинства радиологов, гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии может быть столь же эффективным, как и более стандартные способы лечения, при которых применяют меньшие суточные дозы, подводимые за более длительный период времени. Вероятно, более эффектив-

ными будут режимы лучевой терапии с большей фракцией, что позволит снизить частоту развития рецидивов по сравнению со стандартными подходами к терапии без увеличения частоты возникновения постлучевых повреждений нормальных тканей [89].

С другой стороны, по данным рандомизированного исследования RAPID использование ускоренного частичного облучения молочной железы на основе трехмерной конформной дистанционной лучевой терапии приводит к повышению частоты нежелательных косметических результатов и поздних лучевых реакций по сравнению со стандартным облучением всей молочной железы [90].

В настоящее время решение о проведении лучевой терапии обычно принимается без учета подтипа РМЖ. Однако молекулярная классификация прочно вошла в клиническую практику, что позволит увеличить ценность обычных клинических особенностей опухоли в предсказании местного рецидива РМЖ [91]. Параллельное углубление нашего понимания биологии опухоли могло бы быть ключом к пониманию риска развития местного рецидива после радикального лечения. Предполагают, что молекулярные подтипы РМЖ

имеют влияние на эффективность лучевой терапии молочной железы [92].

Заключение

Таким образом, выраженная гетерогенность РМЖ и выделение подтипов этого заболевания, основанное на клинко-морфологических, молекулярно-генетических, эпидемиологических и других подходах, а также заметные различия в факторах риска не позволяют говорить о том, что данный вопрос окончательно разрешен.

За предшествующие годы наблюдается существенный прогресс многих аспектов лечения РМЖ. Накапливается все больше данных о целесообразности полной подмышечной лимфодиссекции, оптимальной продолжительности терапии трастузумабом, гормонотерапии. Современный уровень знаний о молекулярных механизмах возникновения и развития РМЖ, его чувствительности или резистентности к различным препаратам и воздействиям позволяет осуществить переход от усредненных стандартных схем терапии к назначению лечения в соответствии с индивидуальными особенностями больной и биологическими характеристиками опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. Евразийский онкологический журнал 2017;2:298–318. [Davydov M.I., Aksel E.M. Cancer epidemiology 2015. Evraziyskiy onkologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Oncology 2017;2: 298–318. (In Russ.)].
2. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol 2013;24(9):2206–23. PMID: 23917950. DOI: 10.1093/annonc/mdt303.
3. Park S., Park H.S., Kim S.I. The impact of a focally positive resection margin on the local control in patients treated with breast-conserving therapy. J Clin Oncol 2011;41(5):600–8. PMID: 21355001. DOI: 10.1093/jco/hyr018.
4. Gobardhan P.D., de Wäll L.L., van der Laan L. et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breastconserving therapy following neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol 2013;24(3):668–73. PMID: 23139261. DOI: 10.1093/annonc/mds475.
5. Prat A., Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol 2010;5:5–23.
6. Cancelli G., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. Ann Oncol 2013;24(3):661–8. PMID: 23022996. DOI: 10.1093/annonc/mds430.
7. Огнерубов Н.А. Клиническое значение биологических вариантов РМЖ. Молекулярная медицина 2015;2:31–5. [Ognerubov N.A. Clinical significance of biological variants of breast cancer. Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine 2015;2:31–5. (In Russ.)].
8. Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. J Clin Oncol 2009;27(8):1168–76. PMID: 19204205. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1024.
9. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki67 Index, HER2 Status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101(10):736–50. PMID: 19436038. DOI: 10.1093/jnci/djp082.
10. Marcom P.K., Isaacs C., Harris L. et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2007;102(1):43–9. PMID: 16897431. DOI: 10.1007/s10549-006-9307-8.
11. Cui X., Schiff R., Arpino G. et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. J Clin Oncol 2005;23(30):7721–35. PMID: 16234531. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.004.
12. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Green A.R. et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. J Clin Oncol 2007;25(30):4772–8. PMID: 17876012. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2747.
13. Creighton C.J., Kent Osborne C., van de Vijver M.J. et al. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. Breast Cancer Res Treat 2009;114:287–99.
14. Ades F., Zardavas D., Bozovic-Spasojevic I. и др. Люминальный подтип В РМЖ: молекулярные признаки, клиническое лечение и перспективы. J Clin Oncol (Rus) 2014;8(4):245. [Ades F., Zardavas D., Bozovic-Spasojevic I. et al. Luminal-B breast cancer: molecular characteristics, treatment, and outlooks. J Clin Oncol (Rus) 2014;8(4):245. (In Russ.)].
15. Maisonneuve P., Disalvatore D., Rotmensz N. et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. Breast Cancer Res 2014;16(3):R65. DOI: 10.1186/bcr3679.
16. Шестаков А.А., Сабириев А.Х., Садыкова Е.В. Оценка экспрессии онкобелка HER2/neu при раке молочной железы. Медицинская наука и образование

- Урала 2014;(1):142–5. [Shestakov A.A., Sabirov A.H., Sadykova E.V. Evaluation of HER-2/NEU protein expression in breast cancer. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education in the Ural Region 2014;(1):142–5. (In Russ.)].
17. Bose S. Triple-negative Breast Carcinoma: Morphologic and Molecular Subtypes. *Adv Anat Pathol* 2015;22(5):306–13. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000084.
 18. Gonçalves A., Sabatier R., Charafe-Jauffret E. et al. Triple-negative breast cancer: histoclinical and molecular features, therapeutic management and perspectives. *Bull Cancer* 2013;100(5):453–64. DOI: 10.1684/bdc.2013.1740.
 19. Duffy M.J., McGowan P.M., Crown J. Targeted therapy for triple-negative breast cancer: where are we? *Int J Cancer* 2012;131(11):2471–7. DOI: 10.1002/ijc.27632.
 20. Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Биология опухоли или адъювантная системная терапия: что определяет риск развития рецидива при раке молочной железы I стадии? Современная онкология 2014;16(4): 24–8. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Trofimova O.P. Tumor biology or adjuvant systemic therapy: what determines the risk of stage I breast cancer recurrence? *Sovremennaya onkologiya* = *Current Oncology* 2014;16(4):24–8. (In Russ.)].
 21. Волченко А.А., Чиссов В.И., Зикийроходжаев А.Д. Выбор реконструктивно-пластических операций при комплексном лечении больных раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(1):3–9. [Volchenko A.A., Chissov V.I., Zikiryakhodzhaev A.D. Choice of a reconstructive technique in comprehensive treatment of patients with breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena* = *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014;(1):3–9. (In Russ.)].
 22. Зубарева И.А. Значение тонкоигольной чрескожной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем в диагностике РМЖ в юго-западных районах Брянской области. *Sonoace Ultrasound* 2010;(20):61–6. [Zubareva I.A. Value of ultrasound-guided percutaneous fine-needle biopsy in the diagnosis of breast cancer in South-Western regions of Bryansk region. *Sonoace Ultrasound* 2010;(20):61–6. (In Russ.)].
 23. Guidroz J.A., Scott-Conner C.E.H., Weiget R.J. Management of pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol* 2011;103(4):337–40. PMID: 21337568. DOI: 10.1002/jso.21673.
 24. Bullier B., MacGrogan G., Bonnefoi H. et al. Imaging features of sporadic breast cancer in women under 40 years old. *Eur Radiol* 2013;23(12):3237–45. PMID: 23918218. DOI: 10.1007/s00330-013-2966-z.
 25. Olivas-Maguregui S., Villasenor-Navarro Y., Ferrari-Carballo T. et al. Importance of the preoperative evaluation of multifocal and multicentric breast cancer with magnetic resonance imaging in women with dense parenchyma. *Rev Invest Clin* 2008;60(5):382–9. PMID: 19227435.
 26. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Фокин В.А. и др. Соноэластографическое исследование молочных желез: методические аспекты и дифференциальная диагностика новообразований. Бюллетень ФЦСКЭ 2013;(2):45–53. [Trufanov G.E., Ryazanov V.V., Fokin V.A. et al. Breast sonoelastography: methodological aspects and differential diagnosis of tumors. *Byulleten FTSKE* = *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre* 2013;(2):45–53. (In Russ.)].
 27. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2013;(1):112–3. [Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V. Determining the cutoff value of strain ratio measured by sonoelastography in differential diagnosis of benign and malignant breast tumors. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskiy vestnik* = *Kremlin medicine. Clinical Bulletin* 2013;(1):112–3. (In Russ.)].
 28. Кабин Ю.В., Громов А.И., Капустин В.В. Первый опыт применения ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в диагностике РМЖ. Ультразвук и функциональная диагностика 2013;(5):79–84. [Kabin Yu.V., Gromov A.I., Kapustin V.V. Shear wave elastography in the diagnosis of breast cancer: first experience. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika* = *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2013;(5):79–84.
 29. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Методические вопросы радионуклидной диагностики РМЖ с помощью 99mTc-технетрила. Вопросы онкологии 2012;58(6):768–72. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Use of 99mTc sestamibi breast imaging for the diagnosis of breast cancer: methodological aspects. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2012;58(6):768–72. (In Russ.)].
 30. Криворотко В.П. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии при мультицентричном раке молочной железы. Вопросы онкологии 2013;59(1):59–64. [Krivorotko P.V. Diagnostic value of mammography and mammoscintigraphy in multifocal breast cancer. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2013;59(1):59–64. (In Russ.)].
 31. Pallone M.J., Poplack S.P., Barth R.J., Paulsen K.D. Combining supine MRI and 3D optical scanning for improved surgical planning of breast conserving surgeries. *Conference on Medical Imaging 2012: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*, San Diego, California, 5–7 February, 2012. DOI: doi.org/10.1117/12.912803.
 32. Soares F., Janela F., Pereira M. et al. 3D lacunarity in multifractal analysis of breast tumor lesions in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Image Process* 2013;22(11–12):4422–35.
 33. Kalinyak Judith E., Berg Wendie A., Schilling K. et al. Breast cancer detection using high-resolution breast PET or PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2014;41(2):260–75. PMID: 24085500. DOI: 10.1007/s00259-013-2553-1.
 34. Schilling K., Narayanan D., Kalinyak J.E. et al. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: Comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2011;38(1):23–6.
 35. Владимиров А.В., Новик В.И., Красильникова Л.А. и др. Оценка эффективности цитологического метода исследования в диагностике новообразований молочной железы. *Вопросы онкологии* 2015;61(4): 614–8. [Vladimirova A.V., Novik V.I., Krasilnikova L.A. et al. Efficiency of cytological examination in the diagnosis of breast tumors. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology* 2015;61(4):614–8. (In Russ.)].
 36. Ярмолук А.Л., Половинкин А.А., Гладышева О.Г. и др. Тонкоигольная чрескожная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем в диагностике РМЖ. Таргетная терапия в онкологии. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием, Барнаул, 19–20 июня, 2014. С. 101. [Yarmolyuk A.L., Polovinkin A.A., Gladysheva O.G. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of breast cancer. Targeted therapy in oncology. *Proceedings of the Russian Research Conference with International Participation*, Barnaul, 19–20 June, 2014. P. 101. (In Russ.)].
 37. Tuttle T.M., Rueth N.M., Abbott A., Virnig B.A. Trends in the local treatment of breast cancer: Should we be worried? *J Surg Oncol* 2011;103(4):313–6. PMID: 21337564. DOI: 10.1002/jso.21699.
 38. Voogd A.C., van Oost F.J., Rutgers E.J. et al. Long term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(17):2637–44. PMID: 16115758. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.04.040.
 39. Heuts E.M., van der Ent F.W.C., Hulsewe K.W.E. et al. Incidence of axillary

- recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg* 2007;107(3):279–83. PMID: 17685253.
40. Takei H., Suemasu K., Kurosumi M. et al. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. *Selec Pap Saitama Cancer Cent* 2007;29:16–24.
 41. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011;305:569–75.
 42. 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.
 43. Provenzano E., Brown J.P., Pinder S.E. Pathological controversies in breast cancer: classification of ductal carcinoma *in situ*, sentinel lymph nodes and low volume metastatic disease and reporting of neoadjuvant chemotherapy specimens. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(2):80–92. DOI: 10.1016/j.clon.2012.10.008.
 44. Боровиков А.М. Восстановление груди после мастэктомии. Тверь: Издательство ООО «Губернская медицина», 2000. С. 5. [Borovikov A.M. Breast reconstruction after mastectomy. Tver: "Gubernskaya meditsina" LLC, 2000. P. 5. (In Russ.)].
 45. Соболевский В.А., Егоров Ю.С., Крохина О.В. Варианты реконструктивных оперативных вмешательств у больных раком молочной железы. Вместе против рака 2007;(1–2):10–4. [Sobolevskiy V.A., Egorov Yu.S., Krokhina O.V. Options for reconstructive surgery in patients with breast cancer. *Vmeste protiv raka* = Together Against Cancer 2007;(1–2):10–4. (In Russ.)].
 46. Trabelsy P.P., Anthony J.P., Mathes S.J. Changing trends in post mastectomy breast reconstruction: A 13-year experience. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(7):1418–27.
 47. Caruso F., Ferrara M., Castiglione G. et al. Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):937.
 48. Sacchini V.S., de Alcantara Filho P., Capko D. et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 2011;18(11):3117–22.
 49. Komorowski A.L., Zanini V., Regolo L. et al. Necrotic complications after nipple- and areolasparing mastectomy. *World J Surg* 2006;30(8):1410. PMID: 16850148. DOI: 10.1007/s00268-005-0650-4.
 50. Семиглазов В.В., Донских Р.В., Семиглазова Т.Ю. и др. Таксотер в неoadъювантном лечении РМЖ. Вопросы онкологии 2011;57(5):645–50. [Semiglazov V.V., Donskikh R.V., Semiglazova T.Yu. et al. Taxotere in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2011;57(5):645–50. (In Russ.)].
 51. Шаповал Е.В. Винорельбин-циклофосфамид-5-фторурацил в неoadъювантном лечении больных раком молочной железы T1–2N0–1M0. Современные технологии в медицине 2011;1:24–8. [Shapoval E.V. Vinorelbine-cyclophosphamide-5-fluorouracil in neoadjuvant treatment of T1–2N0–1M0 breast cancer. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* = Modern Technologies in Medicine 2011;1:24–8. (In Russ.)].
 52. Untch M., Konecny G.E., Paepke S., von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014;23(5):526–37. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.004.
 53. Маркосян С.И., Лазарев А.Ф., Чурилова Л.А. и др. Результаты комплексного лечения РМЖ, с применением неoadъювантной химиотерапии. Высокие технологии в онкологии. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. Барнаул, 26–27 июня, 2012. С. 170, 171. [Markosyan S.I., Lazarev A.F., Churilova L.A. et al. Outcomes of combination treatment with neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. High technologies in oncology. Proceedings of the Russian Research Conference with International Participation. Barnaul, 26–27 June, 2012. P. 170, 171. (In Russ.)].
 54. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Эволюция адъювантной лекарственной терапии «раннего» РМЖ (многоцентровое исследование). Современная онкология 2012;14(1):16–20. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A. et al. Evolution of adjuvant therapy for early-stage breast cancer (a multicenter study). *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2012;14(1):16–20. (In Russ.)].
 55. Joerger M., Thürlimann B. Chemotherapy regimens in early breast cancer: major controversies and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(2):165–78. DOI: 10.1586/era.12.172.
 56. Sonnenblick A., Fumagalli D., Azim H.A.Jr. et al. New strategies in breast cancer: the significance of molecular subtypes in systemic adjuvant treatment for small T1a,bN0M0 tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6242–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1086.
 57. Lehmann B.D., Pietersen J.A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol* 2014;232(2):142–50. PMID: 24114677. DOI: 10.1002/path.4280.
 58. Иванова Ф.Г., Николаева Т.Н., Горбунова В.А. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2009;(5):56–9. [Ivanova F.G., Nikolaeva T.N., Gorbunova V.A. Evaluating the efficacy and toxicity of a standard chemotherapy regimen for breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2009;(5):56–9. (In Russ.)].
 59. Семиглазов В.Ф. РМЖ: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2):49–54. [Semiglazov V.F. Breast cancer: a multidisciplinary approach to treatment. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2015;16(2):49–54. (In Russ.)].
 60. Martin M., Ruiz A., Borrego R. и др. Фторурацил, доксорубин и циклофосфамид (FAC) vs FAC, а затем еженедельно паклитаксел в качестве адъювантной терапии при раке молочной железы высокого риска без поражения лимфоузлов: результаты исследования GEICAM/2003-2. *J Clin Oncol (Rus)* 2013;7(3):254–5. [Martin M., Ruiz A., Borrego R. et al. Fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) vs FAC, and then weekly paclitaxel as an adjuvant therapy for high-risk breast cancer without lymph node injury: the results of a GEICAM/2003-2 study. *J Clin Oncol (Rus)* 2013;7(3):254–5. (In Russ.)].
 61. Колядина И.В., Поддубная И.В. Роль таксотера в адъювантной терапии раннего РМЖ. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(3–4):54–9. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Role of Taxotere in adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2013;(3–4):54–9. (In Russ.)].
 62. Jacquemier J., Boher J.M., Roche H. et al. Protein expression, survival and docetaxel benefit in nodal-positive breast cancer treated with adjuvant chemotherapy in the FNCLCC-PACS 01 randomised trial. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):R109. DOI: 10.1186/bcr3051.
 63. Артамонова Е.В. Доцетаксел в адъювантной терапии раннего РМЖ без поражения лимфатических узлов (N0). Современная онкология 2012;14(1):10–4. [Artamonova E.V. Docetaxel in adjuvant therapy for early-stage lymph node-negative (N0) breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2012;14(1):10–4. (In Russ.)].
 64. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Воронцов А.Ю. Эндокринотерапия РМЖ: оптимальная последовательность и вопросы преодоления резистентности. Фарматека 2012;(18):56–60. [Borisova E.I., Gutorov S.L., Vorontsov A.Yu. Endocrine therapy for breast cancer: optimal sequence and questions of overcoming resistance. *Pharmateka* 2012;(18):56–60. (In Russ.)].

- mal regimen and overcoming the resistance. *Farmateka = Pharmateca* 2012;(18):56–60. (In Russ.).
65. Иванова О.А., Жильцова Е.К., Бараш Н.Ю. и др. Эффективно ли применение низких доз тамоксифена при СА *in situ* молочной железы. Вопросы онкологии 2011;57(5):601–3. [Ivanova O.A., Zhiltsova E.K., Barash N.Yu. et al. Is low-dose tamoxifen effective for breast carcinoma *in situ*? *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(5):601–3. (In Russ.).]
66. Huang B., Omoto Y., Iwase H. et al. Differential expression of estrogen receptor α , β 1 and β 2 in lobular and ductal breast cancer. *Proc Nat Acad Sci USA* 2014;111(5):1933–8.
67. Viale G., Regan M.M., Maiorano E. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846–52.
68. Dowsett M., Lopez-Knowles E., Sidhu K. et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) score with Oncotype DX and IHC4 for predicting residual risk of RFS and distant-(D)RFS after endocrine therapy: a transATAC study. *Cancer Res* 2011;71(3):4–5.
69. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазов В.В. и др. Отдаленные результаты адъювантной эндокринотерапии гормон-рецепторположительного РМЖ. Вопросы онкологии 2011;57(5):567–77. [Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Semiglazov V.V. et al. Long-term outcomes of adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(5):567–77. (In Russ.).]
70. Семиглазов В.Ф., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. Эндокринотерапия РМЖ: преодоление резистентности. Эффективная фармакотерапия 2015;(10):32–42. [Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V. Endocrine therapy for breast cancer: resistance overcoming. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2015;(10):32–42. (In Russ.).]
71. Портной С.М., Шендрикова Т.А. Адъювантная гормонотерапия РМЖ длительностью 10 лет: за и против. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(3–4):50–3. [Portnoy S.M., Shendrikova T.A. Ten-year adjuvant hormone therapy for breast cancer: pros and cons. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2013;(3–4):50–3. (In Russ.).]
72. Malaguti P., Vari S., Cognetti F. The mammalian target of rapamycin inhibitors in breast cancer. *Anticancer Res* 2013;33(1):21–8. PMID: 23267124.
73. Колядина И.В., Макаренко Н.П., Поддубная И.В. Эверолимус: новые перспективы терапии гормонопозитивного РМЖ. Современная онкология 2012;4(4):16–20. [Kolyadina I.V., Makarenko N.P., Poddubnaya I.V. Everolimus: new outlooks for therapy of advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2012;4(4):16–20. (In Russ.).]
74. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В. и др. Новый подход к преодолению резистентности к гормонотерапии РМЖ. Фарматека 2012;(18):50–5. [Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.V., Filatova L.V. et al. New approach to overcome resistance to hormone therapy in breast cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2012;(18):50–5. (In Russ.).]
75. Tookman L., Royle R. New drugs for breast cancer. *Brit Med Bull* 2010;96:111–29. PMID: 20870669. DOI: 10.1093/bmb/ldq029.
76. Prat A., Pineda E., Adamo B. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24(suppl 2):S26–35. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.008.
77. Лысенко О.В., Мажарова Е.С., Коробкова Т.Н. Ближайшие результаты лечения HER-позитивного РМЖ. Тюменский медицинский журнал 2012;(4):59–61. [Lysenko O.V., Mazharova E.S., Korobkova T.N. Short-term treatment outcomes in patients with HER-positive breast cancer. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal* 2012;(4):59–61. (In Russ.).]
78. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Адъювантное лечение HER2-позитивного РМЖ. Русский медицинский журнал 2013;(2):49–51. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. Adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2013;(2):49–51. (In Russ.).]
79. Суходольская Ю.В., Петрова В.Д. Герцептин в адъювантном лечении больных раком молочной железы в амбулаторных условиях. Новые методы в онкологической практике 2013:164–5. [Sukhodolskaya Yu.V., Petrova V.D. Herceptin in adjuvant treatment of breast cancer patients in outpatient departments. *New Methods in Oncology Practice* 2013:164–5. (In Russ.).]
80. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р. Адъювантная терапия трастузумабом при ранних стадиях РМЖ: 12 или 24 месяца (по данным ESMO, Вена, октябрь, 2012). Фарматека 2012;(18):69–70. [Zhukova L.G., Lichinitser M.R. Adjuvant therapy with trastuzumab for early-stage breast cancer: 12 or 24 months (according to ESMO, Vienna, October, 2012). *Farmateka = Pharmateca* 2012;(18):69–70. (In Russ.).]
81. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Четыре аспекта адъювантной таргетной терапии HER2-позитивного РМЖ. Фарматека 2013;(8):10–4. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Four aspects of adjuvant targeted therapy for HER2-positive breast cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2013;(8):10–4. (In Russ.).]
82. Артамонова Е.В., Манзюк Л.В. HER2-позитивный метастатический РМЖ: новые возможности терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(3–4):60–6. [Artamonova E.V., Manzyuk L.V. HER2-positive metastatic breast cancer: new treatment options. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2013;(3–4):60–6. (In Russ.).]
83. Семиглазов В.Ф., Семиглазов Т.Ю., Божок Т.А. и др. Неoadъювантная таргетная терапия РМЖ. Эффективная фармакотерапия 2013;(6):12–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov T.Yu., Bozhok T.A. et al. Neoadjuvant targeted therapy for breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2013;(6):12–6. (In Russ.).]
84. Сакаева Д.Д. Ранний РМЖ. Различные аспекты комбинированного лечения. Новые подходы к неoadъювантной терапии раннего HER2-позитивного РМЖ. Злокачественные опухоли 2013;(1):38–40. [Sakaeva D.D. Early-stage breast cancer. Various aspects of combination treatment. New approaches to neoadjuvant therapy of early-stage HER2-positive breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2013;(1):38–40. (In Russ.).]
85. Болотина Л.В., Крамская Л.В., Смирнова И.А. и др. Описание клинических случаев применения комбинаций с латинибом в лечении HER2-позитивного распространенного РМЖ. Современная онкология 2012;14(1):21–2. [Bolotina L.V., Kramskaya L.V., Smirnova I.A. et al. Combination therapy with lapatinib for HER2-positive advanced breast cancer: case reports. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2012;14(1):21–2. (In Russ.).]
86. Fisher Ch.M., Rabinovitch R. Достижения лучевой терапии при раннем инвазивном раке молочной железы. *J Clin Oncol (Rus)* 2014;8(4):248. [Fisher Ch.M., Rabinovitch R. Achievements of radiation therapy for early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol (Rus)* 2014;8(4):248. (In Russ.).]
87. Beitsch P.D., Shaitelman S.F., Vicini F.A. Accelerated partial breast irradiation. *J Surg Oncol* 2011;103(4):362–8. DOI: 10.1002/jso.21785.
88. Трофимова О.П., Колядина И.В., Аврамиди С.Ф. и др. Предварительные

результаты ускоренного частичного облучения молочной железы в комплексном органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(1–2):28–34. [Trofimova O.P., Kolyadina I.V., Avramidi S.F. et al. Preliminary results of accelerated partial breast irradiation in comprehensive organ-sparing treatment of patients with early-stage breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*; 2013;(1–2):28–34. (In Russ.)].

89. Ефимкина Ю.В., Гладиллина И.А., Нечушкин М.И. Применение гипофракционных режимов лучевой терапии после органосохраняющих операций по

поводу РМЖ I–IIA стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;(2):26–30. [Efimkina Yu.V., Gladilina I.A., Nechushkin M.I. Hypofractionated radiation therapy after organ-sparing surgery for stage I–IIA breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*; 2010;(2):26–30. (In Russ.)].

90. Olivotto I.A., Whelan T.J., Parpia S. и др. Косметические результаты и лучевые реакции при ускоренном частичном облучении молочной железы с использованием трехмерной конформной дистанционной лучевой терапии: промежуточные результаты рандомизированного исследования RAPID. *J Clin*

Oncol (Rus) 2013;7(4):323. [Olivotto I.A., Whelan T.J., Parpia S. et al. Cosmetic results and radiation reactions after accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy: interim results of a randomized study RAPID. *J Clin Oncol (Rus)* 2013;7(4):323. (In Russ.)].

91. Orecchia R., Leonardi M.C. Partial breast irradiation: targeting volume or breast molecular subtypes? *Breast* 2013;22(suppl 2):S137–40. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.025.
92. Kaidar-Person O., Lai C., Kuten A., Belkacemi Y. “The Infinite Maze” of breast cancer, signaling pathways and radioresistance. *Breast* 2013;22(4):411–8. DOI: 10.1016/j.breast.2013.04.003.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Применение гепасфер для химиоэмболизации злокачественных опухолей малого таза как этап комплексного лечения

А.Г. Кедрова^{1, 2}, Д.П. Лебедев¹, Д.А. Астахов¹, В.В. Косый¹, Ф.Г. Забозлаев^{1, 3}, Р.В. Ищенко¹

¹ФГБУ «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;

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

³кафедра клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

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

Кровотечения из половых путей остаются серьезной угрозой для жизни пациентов с прогрессирующими местно-распространенными злокачественными опухолями. Часто хирургическое лечение таких больных на первом этапе невозможно, и для достижения надежного гемостаза применяется метод эмболизации сосудов, питающих опухоль. Надежные результаты были достигнуты при использовании селективной катетеризации артерий таза с химиоэмболизацией микросферами HepaSphere (Biosphere Medical, Франция), депонирующими лекарство в самой опухоли. За счет гидрофильности и биологической совместимости с тканями микросфер, заполняемых цитостатиком, можно достигать длительного лекарственного эффекта, контролируя рост опухоли. Выраженные гемостатический и противоопухолевый эффекты данного этапа лечения подтверждены морфологическим исследованием. В статье приводится анализ 38 случаев, в которых химиоэмболизация гепасферами, насыщенными доxorубицином или иринотеканом, дала возможность выполнить радикальную операцию и продолжить комбинированное лечение.

Ключевые слова: артериальная химиоэмболизация, рецидивы рака шейки и тела матки, рецидив саркомы матки, эмболизация маточных артерий, HepaSphere, остановка кровотечения

Для цитирования: Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А. и др. Применение гепасфер для химиоэмболизации злокачественных опухолей малого таза как этап комплексного лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):35–42.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-35-42

Chemoembolization with HepaSpheres as a stage of comprehensive treatment for malignant pelvic tumors

A.G. Kedrova^{1, 2}, D.P. Lebedev¹, D.A. Astakhov¹, V.V. Kosyy¹, F.G. Zabozaev^{1, 3}, R.V. Ishchenko¹

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

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

³Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy; Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

Genital bleeding poses a serious threat to patients with progressive locally advanced malignant tumors. Surgical treatment is often impossible in these patients; therefore, to achieve reliable hemostasis, the patients should undergo embolization of vessels feeding the tumor. Good results have been achieved by selective catheterization of pelvic arteries using chemoembolization with HepaSphere microspheres (Biosphere Medical, France) delivering the therapeutic agent to the tumor. Hydrophilicity of microspheres loaded with cytostatics and their biological compatibility with tissues ensure long-term therapeutic effect by controlling tumor growth. Pronounced hemostatic and antitumor effects of this treatment method have been confirmed by a morphological study. This study analyzes 38 patients that underwent chemoembolization with HepaSpheres loaded with doxorubicin or irinotecan, which allowed surgery and further treatment.

Key words: arterial chemoembolization, recurrent cervical and uterine cancer, recurrent uterine sarcoma, uterine artery embolization, HepaSphere, hemostasis

For citation: Kedrova A.G., Lebedev D.P., Astakhov D.A. et al. Chemoembolization with HepaSpheres as a stage of comprehensive treatment for malignant pelvic tumors. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):35–42.

Введение

Местно-распространенные стадии и рецидивы злокачественных опухолей шейки и тела матки, яичников, влагалища, мочевого пузыря, предстательной железы с инфильтрацией клетчатки таза часто сопровождаются кровотечениями, что приводит к развитию у больных анемии и не позволяет начать специализированное лечение. Одним из методов экстренной остановки таких кровотечений является эмболизация крупных магистральных артерий малого таза. Однако простая эмболизация, блокируя кровоток в опухоли, вызывает ишемический отек и активацию факторов ангиогенеза для продолженного роста опухоли и таким образом ограничивает применение необходимой системной химиотерапии. Альтернативой служит современный метод артериальной селективной и суперселективной химиоэмболизации микросферами, депонирующими лекарство в самой опухоли. Лечебное воздействие осуществляется как за счет остановки кровотечения, так и за счет создания высоких концентраций химиопрепарата непосредственно в очаге патологии и его прямого цитотоксического эффекта.

Артериальная химиоэмболизация через катетеры различного диаметра является минимально инвазивной, технически сложной и эффективной процедурой, особенно для уменьшения размеров опухоли в печени, гепатоцеллюлярной карциномы и метастазов рака толстой кишки, рака молочной железы и других солидных опухолей [1]. Техника эмболизации сосудов таза с целью остановки кровотечения и уменьшения размеров опухоли существует уже более 60 лет: метод был подробно описан Сельдингером в 1953 г. [2], далее принят в клиническую практику и в настоящее время применяется во многих клиниках мира. Поначалу его использовали у пациентов в чрезвычайных ситуациях, однако затем метод стал применяться планомерно у клинически симптомных больных, когда при ангиографии выявляются хорошо кровоснабжающиеся опухоли, малодоступные для абляции или хирургического удаления [3]. Сегодня технологический прогресс в эндоваскулярной хирургии обеспечивает возможность суперселективных воздействий на опухоль за счет разработки более совершенных микрокатетеров и лекарственных-насыщаемых микроэмболов различного диаметра. Это позволило значительно расширить применение метода в онкологии. Например, в случаях лечения миомы матки или остановки маточного кровотечения имеют место крупные гипертрофированные сосуды, точная катетеризация которых не представляет сложности. При злокачественных опухолях таза артериальный кровоток очень разветвленный, артерии всегда имеют извитой характер, часто мелкий диаметр, что приводит к большим техническим трудностям при их микрокатетеризации. При этом размер опухоли является независимым фактором прогноза выживае-

мости [4]. Дифференцированный подбор размеров микрокатетера и микросфер, имеющих возможности переносить кратковременное сжатие, позволяет вводить их прицельно в сосуды, связанные с неопластическим и опухолевым прогрессом, при рецидивах и метастазах опухолей [5]. Поэтому сегодня накапливается опыт химиоэмболизации не только очагов гепатоцеллюлярной карциномы, но и печеночных метастазов нейроэндокринного рака и рака кишечника [6], также метод успешно применяется при эмболизации гиперваскуляризированных опухолей малого таза [7]. В этих случаях данный метод может быть использован только очень опытным хирургом, при хорошем оснащении операционной и наличии микрокатетеров различного диаметра, а также должен сопровождаться качественной анестезиологической поддержкой, так как операции могут длиться более 2–3 ч.

Применение лекарственно насыщаемых микроэмболов показало 3-кратное преимущество перед жирорастворимыми контрастными препаратами, не позволяющими точно рассчитать дозу лекарства и время его сохранения при блокировании сосудов [8, 9]. Однако рандомизированных исследований, изучающих роль и этапность применения метода артериальной химиоэмболизации при лечении больных с местно-распространенными формами опухолей таза или их рецидивами, не проводилось. Несмотря на совершенствование эндоваскулярных методик, эти технологии применяются индивидуально, часто с паллиативной целью, и результаты описаны в виде отдельных клинических наблюдений. В связи с этим становится актуальным анализировать все клинические наблюдения, оценивать особенности применения метода артериальной химиоэмболизации в зависимости от типа и локализации опухоли.

Мы приводим описание 38 случаев, в которых метод артериальной химиоэмболизации применялся при местно-распространенном раке шейки и тела матки, влагалища, предстательной железы, раке мочевого пузыря, локальных местных рецидивах рака яичников.

Материалы и методы

За период с сентября 2015 г. по декабрь 2018 г. в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» 38 больным, имеющим местно-распространенные формы злокачественных опухолей тела и шейки матки, влагалища, мочевого пузыря, предстательной железы, рецидивы рака яичников, были выполнены операции по химиоэмболизации основных артерий, кровоснабжающих новообразование. Клиническая характеристика больных представлена в таблице. Во всех случаях показанием к химиоэмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, являлось неостанавливаемое кро-

Основные характеристики больных, отобранных для селективной химиоэмболизации артерий таза, кровоснабжающих злокачественную опухоль

Main characteristics of patients that underwent selective chemoembolization of pelvic arteries feeding the tumor

Тип опухоли малого таза Type of pelvic tumor	Число больных Number of patients	Средние размеры опухоли, см Mean tumor size, cm	Тип катетеризированных артерий; химиопрепарат Catheterized arteries; chemotherapeutic agent
Местный рецидив злокачественных опухолей матки (саркомы матки/аденокарцинома эндометрия), плоскоклеточный рак шейки матки после радикальной лучевой терапии, местный рецидив светлоклеточного рака яичников, рецидив рака мочевого пузыря Local recurrence of uterine cancer (uterine sarcoma/endometrial adenocarcinoma), squamous cell cervical carcinoma after radical radiotherapy, local recurrence of clear cell ovarian carcinoma, recurrent bladder cancer	10	15,0 ± 7,0	Внутренняя подвздошная артерия; доксорубин Internal iliac artery; doxorubicin
Рак шейки матки (аденокарцинома/плоскоклеточный рак) Cervical cancer (adenocarcinoma/squamous cell carcinoma)	19	7,5 ± 3,0	Маточные артерии; иринотекан/цисплатин Uterine arteries; irinotecan/cisplatin
Рак тела матки (аденокарцинома/эмбриональная стромальная саркома, лейомиосаркома) Uterine cancer (adenocarcinoma/embryonic stromal sarcoma/leiomyosarcoma)	7	9,5 ± 5,5	Внутренняя подвздошная артерия; доксорубин/иринотекан/цисплатин Internal iliac artery; doxorubicin/irinotecan/cisplatin
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	2	4,5 ± 1,5	Верхняя пузырная артерия; доксорубин Superior vesical artery; doxorubicin

вотечение при локализованной опухоли в малом тазу или солидном рецидиве опухоли при невозможности выполнения циторедуктивной операции. Цель химиоэмболизации – остановка кровотечения и лекарственный эффект на опухоль, позволяющий продолжать химиолучевую терапию или выполнить отсроченную операцию.

У всех представленных больных выполнены коррекция гемодинамических показателей, оценка распространенности онкологического заболевания, проведен онкологический консилиум, где принято решение о выполнении химиоэмболизации основных опухолевых артерий с целью остановки кровотечения и уменьшения размеров опухоли для последующего лечения. У 8 пациентов в день поступления первым этапом выполнены трансуретральное стентирование почки для восстановления пассажа мочи и ангиография сосудов таза с одномоментным выбором методики и материала для эмболизации основных кровоснабжающих сосудов. По результатам ангиографии основной кровоток опухоли исходил из ветвей внутренних подвздошных артерий, что позволило через правый феморальный доступ установить проводящий катетер, через который были максимально глубоко заведены коаксиальные гидрофильные микрокатетеры. После выполнения ангиографии для уточнения

положения катетеров в них совокупно вводили взвеси микроэмболов НераSphere (Biosphere Medical, Франция), насыщенных 50 мг доксорубина или 100 мг иринотекана, или 50 мг цисплатина. Для усиления кровоостанавливающего эффекта внутренние подвздошные артерии были закрыты эмболизующими спиралями. У всех пациентов после остановки кровотечения успешно проведена коррекция гемодинамических показателей. При рецидивных опухолях основной кровоток часто проходил через ветви наружной подвздошной артерии или ветви, исходящие из расширенной левой почечной артерии. В некоторых случаях для установки катетеров использовали доступ через бедренную артерию. Дополнительной закрывающей эмболизации не проводилось, если больные должны были получать дальнейшую химиолучевую терапию, так как полное закрытие кровотока могло сказаться на дальнейшей эффективности лечения. Шести пациенткам артериальная химиоэмболизация была проведена дважды для достижения максимального эффекта.

В целом общая продолжительность эндоваскулярных операций с применением микроэмболов НераSphere (гепасфер) составляла от 30 до 90 мин, количество затраченного контрастного препарата омнипак 300 мг/мл – 100 мл.

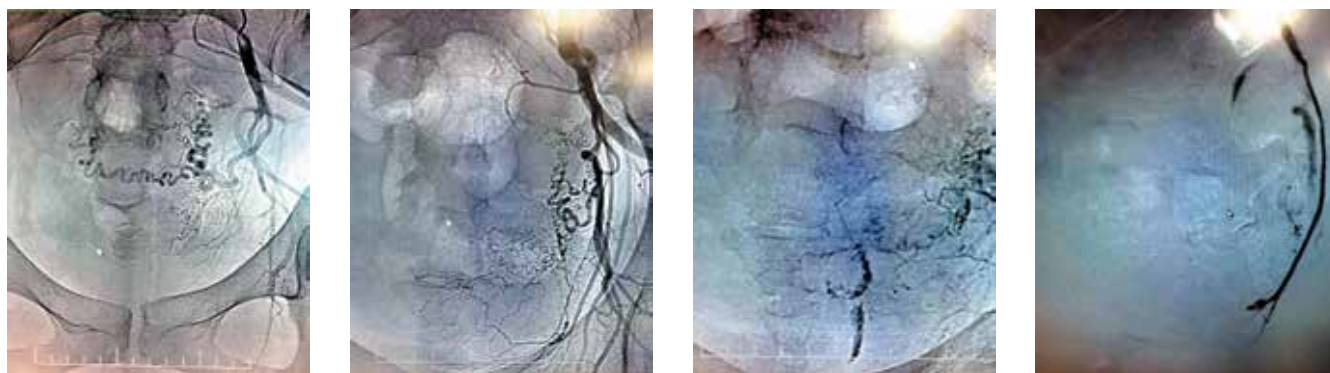


Рис. 1. Этапы химиоэмболизации с применением гепасфер, насыщенных 100 мг иринотекана
Fig. 1. Stages of chemoembolization with HepaSpheres loaded with 100 mg of irinotecan

Результаты

Во всех случаях удалось достичь контроля над кровотечением уже через сутки, к 7-му дню наблюдения опухоли уменьшались в среднем на 37 % от исходных размеров. Максимальный эффект (по размерам опухоли) достигался через 10–14 дней и сохранялся к следующему этапу лечения: 17 пациентов были радикально прооперированы, у 12 продолжена системная химиотерапия, у 9 выполнена химиолучевая терапия. У 1 пациентки в послеоперационном периоде возник пузырно-вагинальный свищ на фоне большого некроза культи вагина. Это было связано с особенностями кровоснабжения опухоли и ее эмболизацией для достижения гемостаза (рис. 1, 2).

Примеры состояния опухолей после химиоэмболизации приведены на рис. 3, 4.

При гистологическом исследовании во всех удаленных опухолях были найдены морфологические признаки выраженного лекарственного патоморфоза (рис. 5, 6).

Иммуногистохимическое исследование опухоли шейки матки до и после химиоэмболизации гепа-

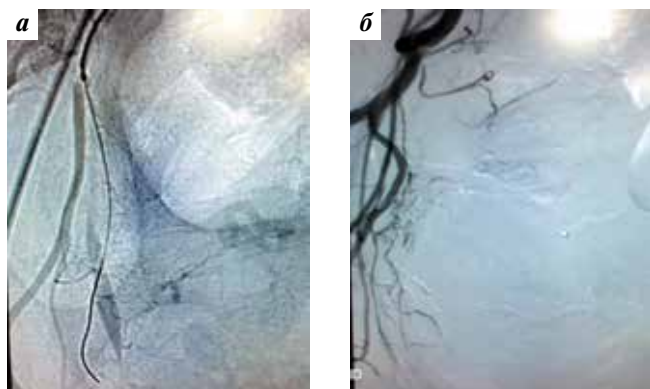


Рис. 2. Установка катетера справа (а) и картина после эмболизации (б)
Fig. 2. Catheter placement on the right (a) and appearance after embolization (б)



Рис. 3. Злокачественная опухоль шейки матки после удаления через 9 дней после химиоэмболизации 2 флаконами гепасфер, насыщенных 100 мг иринотекана. После эмболизации размеры опухоли уменьшились на 60 % от исходных. Гистологическое заключение: эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности

Fig. 3. Malignant cervical tumor 9 days after removal after initial chemoembolization with 2 bottles of HepaSpheres loaded with 100 mg of irinotecan. After embolization, tumor volume was reduced by 60 %. Histological diagnosis: high-grade endometrial stromal sarcoma

сферами, насыщенными 100 мг иринотекана, показало снижение уровня экспрессии маркера пролиферации Ki-67 после эмболизации (рис. 7, 8).

Необходимо отметить, что переносимость самой манипуляции была хорошей, однако у большинства больных в течение 2 сут имелись жалобы на боли в низу живота, слабость, часто отмечалось повышение температуры до 38 °С на 2-е и 3-и сутки после химиоэмболизации. Повышение температуры купировалось



Рис. 4. Низкодифференцированный рак эндометрия на 12-й день после химиоэмболизации гепасферами, насыщенными 50 мг доксорубицина. Видны эмболизированные сосуды и некроз опухоли

Fig. 4. Poorly differentiated endometrial carcinoma 12 days after chemoembolization with HepaSpheres loaded with 50 mg of doxorubicin. Embolized vessels and tumor necrosis can be seen

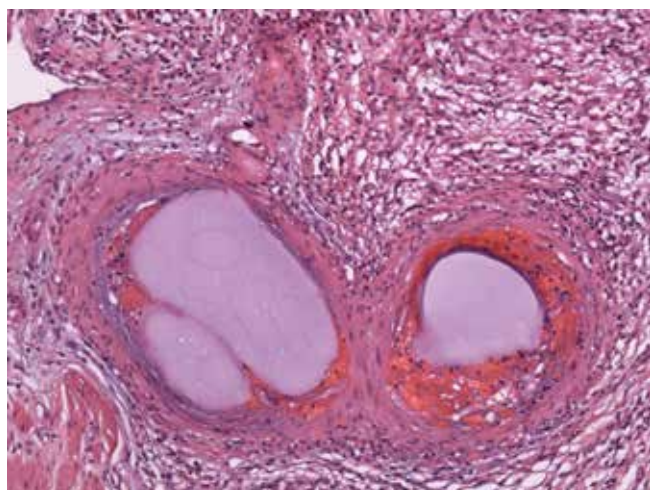


Рис. 5. Сосуды с эмболическими глобулами, очаговыми и диффузными диапедезными кровоизлияниями в утолщенную сосудистую стенку, умеренной периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, интерстициальным отеком цервикальной стромы. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 5. Vessels with embolic globules, focal and diffused diapedesis hemorrhages in the thickened vascular wall, moderate perivascular lymphohistiocytic infiltration, and interstitial edema of the cervical stroma. Hematoxylin and eosin staining, ×100

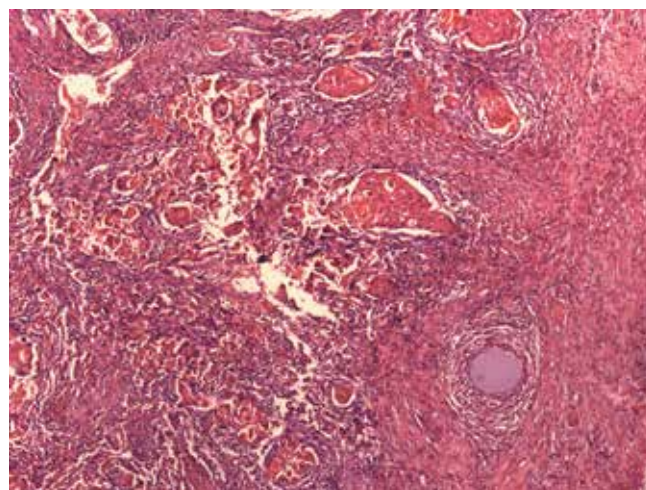


Рис. 6. Шейка матки с инвазивно растущей плоскоклеточной карциномой с участками ее некротических изменений до 50 % (частичный ответ, лечебный патоморфоз II–III степени), перифокальной диффузной воспалительно-клеточной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, десмоплазией цервикальной стромы и мелким сосудом с эмболической глобулой и периваскулярной воспалительно-клеточной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, ×40

Fig. 6. Cervix with an invasively growing squamous cell carcinoma containing the areas of necrotic changes up to 50 % (partial response, grade II–III therapeutic pathomorphosis), perifocal diffuse inflammatory cell lymphohistiocytic infiltration, desmoplasia of the cervical stroma, and a small vessel with an embolic globule and perivascular inflammatory cell lymphohistiocytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining, ×40

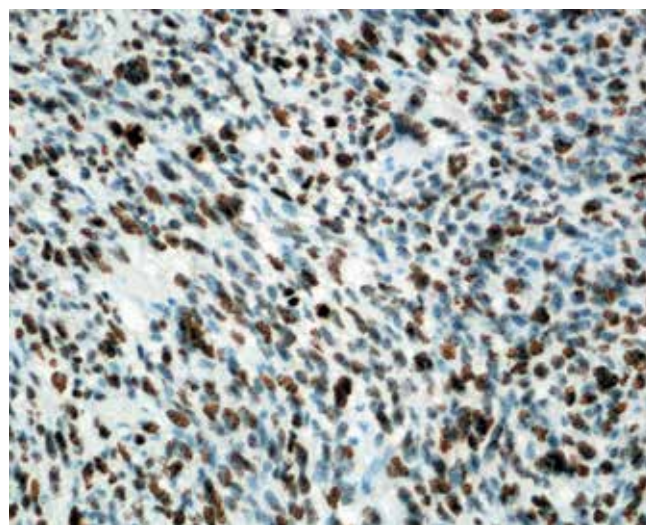


Рис. 7. Результаты иммуногистохимического исследования опухоли шейки матки с использованием маркера Ki-67 до химиоэмболизации

Fig. 7. The results of immunohistochemical study of cervical tumor using a Ki-67 marker before chemoembolization

при применении 8 мг дексаметазона и перфалгана, свеч с индометацином.

Обсуждение

Неоперабельные опухоли малого таза, как первичные, так и рецидивные, являются проблемой для

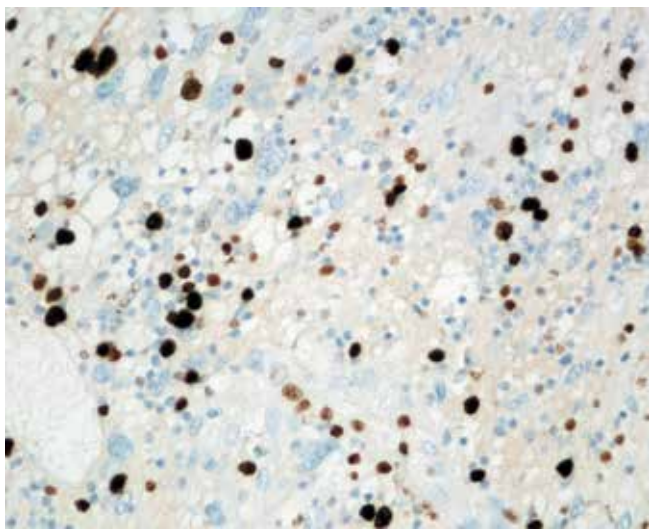


Рис. 8. Результаты иммуногистохимического исследования опухоли шейки матки с использованием маркера Ki-67 после химиоэмболизации гепасферами, насыщенными 100 мг иринотекана

Fig. 8. The results of immunohistochemical study of cervical tumor using a Ki-67 marker after chemoembolization with HepaSpheres loaded with 100 mg of irinotecan

клиницистов. Кровотечения различной интенсивности выступают порой самым частым и опасным симптомом таких новообразований. Эти состояния приводят и так ослабленных больных к выраженной анемии, вплоть до геморрагического шока. Ранее практиковавшаяся перевязка внутренней подвздошной артерии доказала свою эффективность для возможности продолжения лучевой терапии, но ограничивала метод лекарственной терапии. При этом хирургическая перевязка артерий при рецидивных опухолях всегда сложна из-за нарушения анатомии органов малого таза после предыдущего лечения. В связи с этим менее инвазивной процедурой считается эмболизация внутренней подвздошной артерии, но она также ограничивает дальнейшее применение химиотерапии, так как проникновение лекарственного препарата к опухоли будет затруднено из-за закрытого кровотока, а безлекарственная ишемизация может вызвать прогрессирование заболевания.

Несколько исследований было проведено для того, чтобы подчеркнуть положительную роль эмболизации доминантных артерий с целью остановки кровотечений [10, 11]. J. M. Pisco и соавт. выполнили эмболизацию внутренних подвздошных артерий у 108 больных с тазовыми опухолями. Работа показала полный контроль над кровотечением у 69 % больных и частичную остановку кровотечения у 21 % пациентов [12]. Y. Yamashita и соавт. сообщили о 100 % контроле кровотечений у 17 больных со злокачественными новообразованиями малого таза [13]. I. Mihmanli и соавт. продемонстрировали успешное прекращение влагалищного кровотечения после артериальной эмболиза-

ции у 6 пациенток с гинекологическими злокачественными опухолями, локализованными в малом тазу [14]. S. Yalvac и соавт. также сообщили о 100 % временном контроле кровотечений у 8 пациенток с терминальной стадией рака шейки матки [15]. Аналогичный вывод сделали китайские исследователи, проведя ретроспективное сравнение 103 больных раком шейки матки (стадии IIA–IIIA по FIGO) после химиоэмболизации маточных артерий, выполняемой для остановки кровотечения перед радикальной лучевой терапией, и 126 больных после простой эмболизации маточных артерий [16]. Примечательно то, что в группе после химиоэмболизации было меньше осложнений, связанных с нарушением мочеиспускания, меньше свищей и дизурических осложнений на фоне одинаковой программы лучевой терапии. При этом риски повторных кровотечений уменьшились одинаково [16].

Применение химиоэмболизации доминантных артерий при рецидивах рака шейки матки после радикальных операций показало положительную составляющую метода как для остановки кровотечения, так и для лекарственного потенцирования дополнительной лучевой терапии [17]. Во всех исследованиях авторы связывают уменьшение размеров опухоли не только с механическим блокированием неоангиогенеза, но и с созданием высокой местной концентрации лекарственного препарата, что усиливает цитотоксический эффект на опухолевые клетки при отсутствии системных побочных реакций, так как цитостатик не вымывается из ложа опухоли после эмболизации. По этой причине во многих случаях применение артериальной селективной эмболизации передней ветви внутренней подвздошной артерии позволяет быстро достичь контроля над кровотечением и получить лекарственный эффект от химиотерапии. 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 пациент может иметь шанс получить дополнительные методы лечения вплоть до радикальной операции, что изначально было невозможно. Условием снижения ишемизации смежных органов служит высокое мастерство хирурга по достижению максимальной селективности катетеризаций доминантного опухолевого кровотока [18, 19].

Заключение

Таким образом, на основании полученных нами результатов и данных литературы можно заключить, что артериальная химиоэмболизация с помощью гепасфер (микрофер НераSphere) является малоинвазивным, безопасным и эффективным методом, позволяющим контролировать влагалищные кровотечения у онкогинекологических больных, сочетая лекарствен-

ный противоопухолевый эффект с ограничением роста и прогрессии опухоли. Ее преимущества:

- достижение контроля над кровотечением с минимальными ишемическими повреждениями смежных органов за счет более селективной, по сравнению с хирургической перевязкой артерий, окклюзии сосудов;
- уменьшение размеров и активности опухоли за счет цитотоксического действия химиопрепарата и снижения кровотока;
- улучшение общего состояния больного за счет контроля гемодинамических показателей и снижения давления на смежные органы и ткани;

- нежелательные эффекты метода (например, болевой синдром) быстро купируются анальгетиками и являются кратковременными. В перспективе метод может применяться в сочетании с таргетными препаратами, что позволит усилить его противоопухолевый эффект и дольше контролировать рост опухоли [20].

Артериальная химиоэмболизация повышает качество жизни больных и оказывает химиотерапевтический эффект на опухоль, обеспечивая ее уменьшение. В связи с этим методика применима как малоинвазивная, эффективная и перспективная для определенного этапа лечения больных с первично нерезектабельной или рецидивной опухолью малого таза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guan Y.S., He Q., Wang M.Q. Transcatheter arterial chemoembolization: history for more than 30 years. *ISRN Gastroenterol* 2012;2012:480650. PMID: 22966466. DOI: 10.5402/2012/480650.
2. Shashi B.P., Gamanagatti S., Sreenivas V. et al. Trans-arterial chemoembolization (TACE) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: experience from a tertiary care centre in India. *Indian J Radiol Imaging* 2011;21(2):113–20. PMID: 21799594. DOI: 10.4103/0971-3026.82294.
3. Kato T., Nemoto R., Mori H. et al. Transcatheter arterial chemoembolization of renal cell carcinoma with microencapsulated mitomycin C. *J Urol* 1981;125(1):19–24. PMID: 7463576.
4. Seldinger S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol* 1953;39(5):368–76. PMID: 13057644.
5. Negussie A.H., Dreher M.R., Carmen G.J. et al. Synthesis and characterization of image-able polyvinyl alcohol microspheres for image-guided chemoembolization. *J Mater Sci Mater Med* 2015;26(6):198. PMID: 26105830. DOI: 10.1007/s10856-015-5530-3.
6. Massmann A., Rodt T., Marquardt S. et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases – current status and critical review. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400(6):641–59. PMID: 26088872. DOI: 10.1007/s00423-015-1308-9.
7. 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.
8. Martin R.C., Scoggins C.R., Schreeder M. et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015;121(20):3649–58. DOI: 10.1002/cncr.29534.
9. Toyama T., Nitta N., Ohta S. et al. Clinical trial of cisplatin-conjugated gelatin microspheres for patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012;30(1):62–8. DOI: 10.1007/s11604-011-0010-2.
10. Tinelli A., Prudenzeno R., Malvasi A. et al. Emergency endovascular nanopharmacologic treatment in advanced gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(7):1250–5. PMID: 21224780. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181e4a68d.
11. Babaeva N.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. et al. The role of the selective uterine artery chemoembolization in combination therapy of locally advanced cervical cancer. *Doctor.Ru* 2018;2(146):20–5.
12. Pisco J.M., Martins J.M., Correia M.G. Internal iliac artery: embolization to control hemorrhage from pelvic neoplasms. *Radiology* 1989;172(2):337–9. PMID: 2748811. DOI: 10.1148/radiology.172.2.2748811.
13. Yamashita Y., Harada M., Yamamoto H. et al. Transcatheter arterial embolization of obstetric and gynaecological bleeding: efficacy and clinical outcome. *Br J Radiol* 1994;67(798):530–4. PMID: 8032805. DOI: 10.1259/0007-1285-67-798-530.
14. Mihmanli I., Cantasdemir M., Kantarci F. et al. Percutaneous embolization in the management of intractable vaginal bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2001;264(4):211–4. PMID: 11205712.
15. Yalvac S., Kayikcioglu F., Boran N. et al. Embolization of uterine artery in terminal stage cervical cancers. *Cancer Invest* 2002;20(5–6):754–8. PMID: 12197232.
16. 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. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000360.
17. Tian Z.Z., Li S., Wang Y. et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(1):155–62. PMID: 24573504. DOI: 10.1007/s00404-014-3166-z.
18. Malik S.N., Shams M. Role of uterine artery embolization in the management of cervical cancer: review article. *J Cancer Sci Ther* 2012;4:167–9. DOI: 10.4172/1948-5956.1000134.
19. Nagata Y., Araki N., Kimura H. et al. Neoadjuvant chemotherapy by transcatheter arterial infusion method for uterine cervical cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11(3):313–9.
20. Shao W., Zhng F., Cong N. et al. Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Oncol Lett* 2014;8(5):2263–6. PMID: 25289106. DOI: 10.3892/ol.2014.2512.

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: анализ литературы, отбор и обследование пациентов, медицинский консилиум, хирургия на этапах после эмболизации, анализ результатов, написание статьи;

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

Д.А. Астахов: лечащий врач пациентов, участник операций и этапа лекарственного лечения, анализ результатов;

В.В. Косый: лечащий врач пациентов, участник операций и этапа лекарственного лечения, анализ результатов;

Ф.Г. Забозлаев: морфологический контроль опухоли и анализ полученных данных;

Р.В. Ищенко: хирург комбинированных операций, анализ данных, помощь в написании статьи.

Authors' contributions

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

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

D.A. Astakhov: the attending physician of the patients, the participant of operations and the stage of medicinal treatment, analysis of the results;

V.V. Kosyy: the attending physician of the patients, the participant of operations and the stage of medicinal treatment, analysis of the results;

F.G. Zabozev: morphological control of the tumor and analysis of data obtained;

R.V. Ishchenko: the surgeon of combined operations, data analysis, assistance in article writing.

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.

Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки

Г.Б. Мкртчян¹, И.В. Берлев^{1, 2}, Ю.Н. Трифанов¹, Е.Н. Козлова¹, З.Н. Ибрагимов¹,
А.Ф. Урманчеева^{1, 2}, Н.А. Микая¹, Е.А. Ульрих^{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

Контакты: Гайк Багратович Мкртчян mhaik89@gmail.com

Цель исследования — оценить эффективность флуоресцентного метода детекции сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) с использованием индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG) у больных раком шейки матки.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 80 больных с морфологически верифицированным раком шейки матки с клинически установленными стадиями IA1–IIA1. Все пациентки были прооперированы лапароскопическим доступом с использованием видеокамеры высокого разрешения с функцией инфракрасного свечения с детекцией СЛУ флуоресцентным методом с ICG.

Результаты. СЛУ определены у 78 (97,5 %) из 80 больных, частота двустороннего выявления СЛУ — 64 (80 %) случая из 80. Только у 2 (2,5 %) больных СЛУ не были обнаружены. В большинстве случаев (99 из 176; 56,28 %) СЛУ локализовались во внутренней группе ЛУ, ближе к бифуркации общей подвздошной артерии. У 11 (13,75 %) из 80 больных были выявлены метастазы в тазовых ЛУ. Метастатическое поражение СЛУ обнаружено у 10 (12,5 %) из 80 пациенток, и только у 1 (1,25 %) больной отмечено метастатическое поражение ЛУ, который не являлся сигнальным, таким образом, чувствительность метода с использованием ICG составила 98,75 %.

Заключение. Картирование СЛУ флуоресцентным методом с ICG у больных раком шейки матки IA1–IIA1 стадий является эффективным методом диагностики, позволяющим провести их топическую диагностику, интраоперационно рестагировать заболевание и изменить тактику лечения.

Ключевые слова: сигнальный лимфатический узел, флуоресцентный метод, индоцианин зеленый, рак шейки матки, лапароскопическая радикальная гистерэктомия

Для цитирования: Мкртчян Г.Б., Берлев И.В., Трифанов Ю.Н. и др. Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):43–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-43-49

Fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer

G.B. Mkrtchyan¹, I.V. Berlev^{1, 2}, Yu.N. Trifanov¹, E.N. Kozlova¹, Z.N. Ibragimov¹, A.F. Urmancheeva^{1, 2}, N.A. Mikaya¹, E.A. Ulrikh^{1, 2}

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

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

Objective: to assess the efficacy of fluorescence sentinel lymph node (SLN) detection with indocyanine green (ICG) in patients with cervical cancer.

Materials and methods. We analyzed the results of examination and treatment in 80 patients with morphologically verified stage IA1–IIA1 cervical cancer. All patients underwent laparoscopic surgery with fluorescence SLN detection with ICG using a high-resolution infrared camera.

Results. SLNs were detected in 78 out of 80 patients (97.5 %); the rate of bilateral SLN detection was 80.0 % (64 out of 80). SLNs were not identified in 2 patients only (2.5 %). The majority of SLNs (99 out of 176; 56.28 %) were located in the internal group of lymph nodes, near to the common iliac artery bifurcation. Eleven out of 80 patients (13.75 %) were found to have pelvic lymph node metastasis. SLN metastatic lesions were observed in 10 out of 80 patients (12.5 %), whereas only one participant had non-SLN metastasis. Therefore, the sensitivity of the fluorescence method with ICG was 98.75 %.

Conclusion. Fluorescence SLN mapping with ICG in patients with stage IA1–IIA1 cervical cancer is an effective diagnostic method allowing SLN topical diagnosis, intraoperative restaging, and correction of the treatment strategy.

Key words: sentinel lymph node, fluorescence method, indocyanine green, cervical cancer, laparoscopic radical hysterectomy

For citation: Mkrtchyan G.B., Berlev I.V., Trifanov Yu.N. et al. Fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = *Tumors of female reproductive system* 2018;14(4):43–9.

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости рак шейки матки (РШМ) составляет 5,3 %, занимающая 6-е место, а среди органов репродуктивной системы — 3-е место (14 %) после рака молочной железы (54,5 %) и рака эндометрия (19,3 %) [1]. В России в течение последнего десятилетия отмечается постепенный рост заболеваемости РШМ: среднегодовой прирост — 2,21 %, общий — 25,18 % [2]. Пятилетняя выживаемость больных РШМ при стадиях IA–IV составляет 93 и 80 %, тогда как при стадиях IIA, IIB и IIIB — 63, 58 и 32 % соответственно [3].

Выбор метода лечения РШМ основывается на данных физикального осмотра и лучевых методов диагностики: компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ является основным методом лучевой диагностики и дает возможность оценить размеры опухоли, наличие инвазии в параметрии, смежные органы, статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ). ЛУ по данным МРТ оцениваются по размеру, форме, границам и структурным изменениям [4].

T.J. Selman и соавт. опубликовали работу, включившую 72 исследования с 5042 наблюдениями, где была проанализирована диагностическая эффективность биопсии, КТ, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, и МРТ для оценки состояния ЛУ у больных РШМ и раком тела матки. Биопсия ЛУ и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, показали наиболее высокую чувствительность: 91,4 и 74,7 % соответственно, специфичность — 100 и 97,6 % [5].

Метастатическое поражение ЛУ — наиболее неблагоприятный фактор прогноза у больных РШМ [6], увеличивающий частоту рецидивов и влияющий на общую и безрецидивную выживаемость [7].

Хирургическое лечение является стандартом у больных РШМ ранних стадий. Проблема объема оперативного вмешательства, уровня лимфодиссекции при ранних стадиях РШМ остается открытой, интраоперационная биопсия увеличенного ЛУ — недостаточно точный метод, поэтому определение сигнального лимфатического узла (СЛУ) могло бы ответить на многие вопросы.

В 1977 г. R.M. Cabanas первым сформулировал основные принципы по картированию СЛУ [8].

Картирование и биопсия СЛУ являются инвазивным диагностическим методом, используемым для

определения 1-го ЛУ на пути лимфооттока, его удаления и морфологического изучения, что позволяет планировать объем оперативного вмешательства, дальнейшую тактику лечения пациентки, целесообразность проведения лимфаденэктомии и/или радикальной операции.

За последние 10 лет картирование СЛУ флуоресцентным методом с использованием индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG) активно внедряется в практику лечения больных РШМ.

По данным многочисленных исследований доказано, что использование ICG с целью детекции СЛУ при РШМ более эффективно, чем использование прочих красителей [9–11].

На рис. 1 приведены рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) 2018 г. по картированию СЛУ [12, 13].

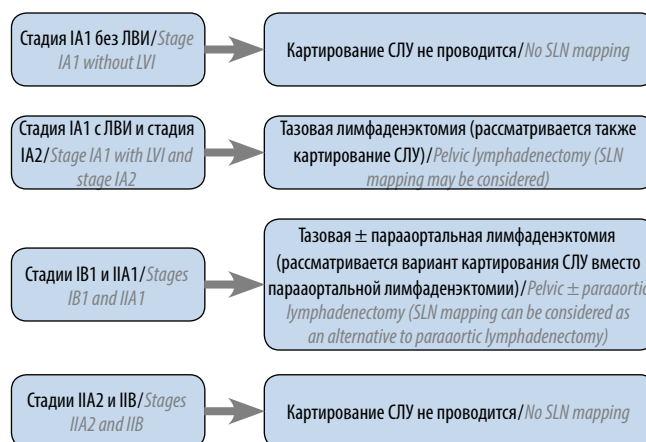


Рис. 1. Рекомендации NCCN и ESGO 2018 г. по картированию сигнального лимфатического узла (СЛУ). ЛВИ — лимфоваскулярная инвазия

Fig. 1. NCCN and ESGO guidelines (2018) on sentinel lymph node (SLN) mapping. LVI — lymphovascular invasion

Цель исследования — оценить эффективность флуоресцентного метода детекции СЛУ с применением ICG у больных РШМ.

Материалы и методы

В исследование вошли данные обследования и лечения 80 больных с морфологически верифицированным РШМ с клинически установленными стадиями IA1–IIA1, получивших терапию в период с 2015 по 2018 г. на базе хирургического онкогинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Проведен анализ результатов проспективного исследования по оценке эффективности детекции СЛУ флуоресцентным методом с использованием ICG.

Критерием включения в исследования являлся морфологически верифицированный РШМ с клинически установленными стадиями IA1–IIA1.

Критериями исключения из исследования выступали:

- клинические стадии РШМ >IIA1;
- наличие инвазии в параметрии по данным МРТ малого таза;
- выявленные при МРТ увеличенные забрюшинные ЛУ >14 мм, данные об их метастатическом поражении или структурных изменениях;
- анамнез хирургического или лучевого лечения;
- противопоказания к хирургическому лечению.

Больные были обследованы в стандартном порядке.

Участницам проводили гинекологический осмотр, биопсию шейки матки для патоморфологической верификации, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, МРТ органов малого таза с контрастным усилением, КТ органов брюшной полости и грудной клетки. По показаниям выполняли фиброколоноскопию и цистоскопию.

Всем больным эндовидеохирургическая операция проведена под эндотрахеальным наркозом.

Все пациентки после детального ознакомления с целями, задачами и дизайном исследования подписали текст информированного согласия. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Клинико-морфологическая характеристика больных РШМ представлена в табл. 1. Возраст участниц исследования – 26–62 года (в среднем 36,6 года). Индекс массы тела – 17,9–43,1 (24,0) кг/м². Размеры ЛУ <14 мм.

Лапароскопические вмешательства выполнены с использованием видеокамеры высокого разрешения с функцией ближнего инфракрасного свечения (NIR), стандартных инструментов стандартной длины, ультразвукового скальпеля (Harmonic), атравматического маточного манипулятора и видеокамеры с прямой оптикой.

Все пациентки были прооперированы лапароскопическим доступом с детекцией СЛУ флуоресцентным методом с ICG.

Все хирургические вмешательства проведены с соблюдением правил абластики с эвакуацией удаленных СЛУ при помощи эндоскопических контейнеров. В случае продолжения операции и выполнения радикального вмешательства остальные ЛУ удалялись

Таблица 1. Клиническая и морфологическая характеристика больных раком шейки матки (n = 80)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with cervical cancer (n = 80)

Показатель Parameter	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Стадия заболевания: Tumor stage:	
IA1	17 (21,25)
IA2	8 (10,00)
IB1	47 (58,75)
IB2	5 (6,25)
IIA1	3 (3,75)
Дифференцировка опухоли: Tumor differentiation grade:	
G ₁	27 (33,7)
G ₂	35 (43,7)
G ₃	18 (22,5)
Гистологический тип опухоли: Histological tumor type:	
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	69 (86,3)
аденокарцинома adenocarcinoma	10 (12,5)
светлоклеточная карцинома clear-cell carcinoma	1 (1,2)
Лимфоваскулярная инвазия: Lymphovascular invasion:	
есть yes	24 (30,0)
нет no	56 (70,0)
Размер опухоли, см: Tumor size, cm:	
<2	53 (66,2)
2–4	27 (33,8)
Диатермоэлектроконизация в анамнезе: History of diathermoelectroconization:	
есть yes	42 (52,5)
нет no	38 (47,5)
Неoadъювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy:	
есть yes	5 (6,25)
нет no	75 (93,75)

в контейнерах через влагалище. Матка, шейка матки, верхняя треть влагалища и параметрии удалялись на маточном манипуляторе через влагалище.

Техника детекции и биопсии СЛУ. После установки троакаров и ревизии брюшной полости перед установкой маточного манипулятора с атравматическим наконечником ICG (25 мг препарата, разведенного

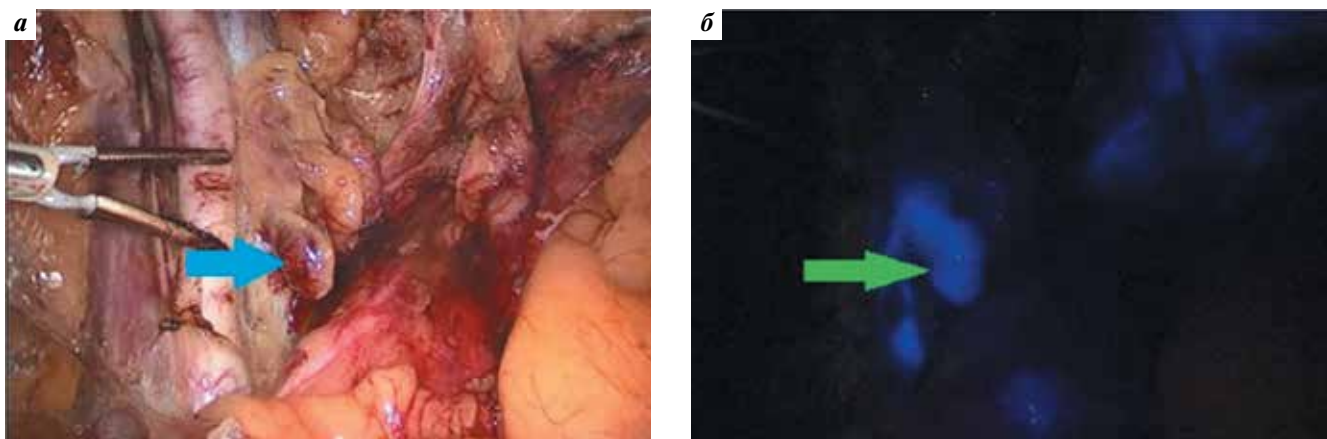


Рис. 2. Выявленный сигнальный лимфатический узел слева во внутренней группе лимфатических узлов: а — в обычном режиме; б — в инфракрасном режиме (indocyanine green)

Fig. 2. Sentinel lymph node identified in the internal group of lymph nodes on the left: а — using a regular mode; б — using an infrared mode (indocyanine green)

в 10 мл воды для инъекций) вводили в строму шейки матки на глубину 1 см на 3-м и 9-м часах условного циферблата по 5 мл в каждой точке. После чего с обеих сторон рассекали брюшину, покрывающую крупные сосуды малого таза, создавая доступ к параметриям. После диссекции интрафасциальных пространств малого таза визуализировали группы наружных, общих, внутренних и obturatorных ЛУ. Сразу после диссекции параметриев с обеих сторон видеокамеру переключали в инфракрасный режим (режим ICG) для идентификации СЛУ и определения их локализации (рис. 2).

СЛУ считали узлы, которые окрашивались первыми. В большинстве случаев окрашивание происходило в течение 3–12 мин. Производили удаление всех СЛУ с обеих сторон, затем выполняли срочное патогистологическое исследование, по результатам которого интраоперационно определяли объем хирургического вмешательства.

Результаты

СЛУ определены у 78 (97,5 %) из 80 больных, частота двустороннего выявления СЛУ — 64 (80 %) случая из 80. Только у 2 (2,5 %) больных СЛУ не были обнаружены. Суммарно у 80 больных обнаружено 176 СЛУ (справа — 93, слева — 83), медиана числа СЛУ — 2,2. В большинстве случаев (99 из 176; 56,28 %) СЛУ локализовались во внутренней группе ЛУ, ближе к бифуркации общей подвздошной артерии: слева — 47 СЛУ, справа — 52. Во внутренних и запирающих группах ЛУ обнаружены 22 СЛУ справа и 19 — слева, в области наружной подвздошной артерии — 14 справа и 13 слева, в области общих подвздошных сосудов — по 4 СЛУ справа и слева. В 2 случаях СЛУ локализовались в пресакральной группе, в 3 — в аортокавальной. В 1-м случае выявлены 5 СЛУ: 3 слева, 1 справа и 1 в аортока-

вальной группе; во 2-м случае — по 1 СЛУ справа и слева в obturatorной ямке и 1 СЛУ в аортокавальной группе. В 3-м случае обнаружены 1 СЛУ справа в области бифуркации общей подвздошной артерии и 1 СЛУ в аортокавальной группе. На рис. 3 отображены количество выявленных СЛУ и их локализация.

Всего в группе удалено 1386 ЛУ (медиана числа удаленных ЛУ — 17,3): справа — 687, слева — 699.

У 11 (13,75 %) из 80 больных были выявлены метастазы в тазовых ЛУ.

Метастатическое поражение СЛУ обнаружено у 10 (12,5 %) из 80 пациенток, в 2 случаях поражение наблюдалось у пациенток, получивших неоадьювантную химиотерапию в связи с клинической установленной стадией T1B2. У 8 больных метастатическое поражение СЛУ отмечено при стадии T1B1.

Только у 1 (1,25 %) больной найдено метастатическое поражение ЛУ, который не являлся сигнальным, таким образом, чувствительность метода с использованием ICG составила 98,75 %.

При анализе гистологических типов опухоли с поражением ЛУ выявлено, что в 8 случаях опухоль представлена плоскоклеточным раком, в 2 — аденокарциномой, в 1 — светлоклеточной карциномой.

В табл. 2 указаны объемы выполненных хирургических вмешательств.

У 30 пациенток проведена транспозиция яичников.

При обнаружении метастатического поражения СЛУ в 7 случаях выполнялась лапароскопическая радикальная гистерэктомия с расширенной параметрэктомией (тип C2), тазовой и парааортальной лимфаденэктомией до уровня почечных сосудов. У пациенток с выявленными метастазами в СЛУ в удаленных тазовых и парааортальных ЛУ метастатического поражения обнаружено не было.

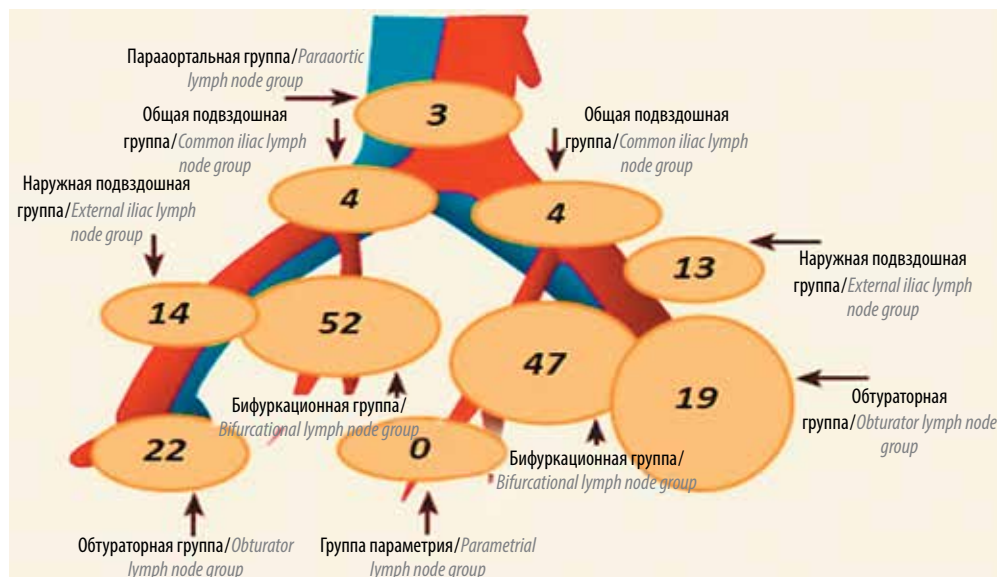


Рис. 3. Локализация и количество сигнальных лимфатических узлов, выявленных флуоресцентным методом
Fig. 3. Location and number of lymph nodes identified by the fluorescence method

Таблица 2. Объемы выполненных хирургических вмешательств (n = 80)
Table 2. Volume of surgery (n = 80)

Объем хирургического вмешательства Volume of surgery	Число пациентов Number of patients
Лапароскопическая радикальная нервосберегающая гистерэктомия по типу C1 (Querleu–Morrow) Type C1 laparoscopic radical nerve-sparing hysterectomy (Querleu–Morrow classification)	49
Лапароскопическая радикальная гистерэктомия по типу C2 с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией (Querleu–Morrow) Type C2 laparoscopic radical hysterectomy with pelvic and paraaortic lymphadenectomy (Querleu–Morrow classification)	7
Лапароскопическая радикальная гистерэктомия по типу B (Querleu–Morrow) Type B laparoscopic radical hysterectomy (Querleu–Morrow classification)	17
Лапароскопическая радикальная трахелэктомия Laparoscopic radical trachelectomy	4
Лапароскопическая тазовая и парааортальная лимфаденэктомия Laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy	3

У 2 больных РШМ стадии IV2 обнаружены метастазы в СЛУ, в связи с чем выполнена стадирующая тазовая и парааортальная лимфаденэктомия, далее больные были направлены на радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии.

У 1 пациентки с РШМ стадии IV1 и ожирением II степени (индекс массы тела >35 кг/м²) обнаружено метастатическое поражение СЛУ, в связи с чем ей проведена тазовая и парааортальная лимфаденэктомия.

У 4 молодых пациенток с клинически установленными стадиями РШМ IA2 (n = 1) и IV1 (n = 3) при отсутствии метастатических поражений СЛУ выполнена

органосохраняющая операция — лапароскопическая радикальная трахелэктомия.

Радикальная гистерэктомия по типу B выполнена у 17 больных РШМ при IA1-стадии с лимфоваскулярной инвазией и при отсутствии данных, указывающих на метастатическое поражение СЛУ.

Радикальная нервосберегающая гистерэктомия по типу C1 выполнена у 49 пациенток с РШМ стадии IA2 с лимфоваскулярной инвазией и РШМ стадий IV1–IV2 при отсутствии данных, указывающих на метастатическое поражение СЛУ.

Важным аспектом исследования являлось сопоставление состояния лимфатического статуса больных

РШМ по данным МРТ и по результатам заключительного гистологического исследования.

По данным МРТ с внутривенным контрастным усилением при размере ЛУ <8 мм метастатическое поражение патоморфологически подтверждено у 3 (6 %) из 50 пациенток, при размере ЛУ 8–10 мм – у 6 (23 %) из 26, при размере ЛУ 11–13 мм – у 3 (75 %) из 4.

У 42 (52,5 %) из 80 больных перед хирургическим лечением была выполнена диатермоэлектроконизация (ДЭК) шейки матки. При оценке влияния ДЭК на детекцию СЛУ не получено статистически достоверных различий: в группе больных с ДЭК СЛУ обнаружен в 95 % случаев (40 из 42), в группе больных без ДЭК – в 100 % (38 из 38), $p > 0,05$.

При оценке влияния размеров опухоли на частоту детекции СЛУ не получено статистически достоверных различий: в группе больных с опухолями размером

<2 см СЛУ обнаружены у 96,2 % (51 из 53) пациенток, тогда как в группе больных с опухолями размером 2–4 см – у 100 % (27 из 27), $p > 0,05$.

Заключение

1. Картирование СЛУ флуоресцентным методом с ICG у больных РШМ IA1–IIA1 стадий является эффективным методом диагностики, позволяющим провести их топическую диагностику, интраоперационно рестадирировать заболевание и изменить тактику лечения.

2. Перенесенная ДЭК не препятствовала проникновению контрастного вещества через строму шейки матки и обнаружению СЛУ у 40 (95,23 %) из 42 пациенток.

3. Размер опухоли шейки матки 2–4 см не влияет на частоту детекции СЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee J.S., Yoon A., Kalapurakal S.K. et al. GLOBOCAN. J Clin. Oncol 2013;13(8):1893–903. PMID: 7636531. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.8.1893.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. 250 с. [Situation with cancer care in Russia in 2015. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynecol Obstet 2006;95(Suppl 1):S43–103. PMID: 17161167. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
4. Balleyguier C., Sala E., Cunha T. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiol 2011;21(5):1102–10. PMID: 21063710. DOI: 10.1007/s00330-010-1998-x.
5. Selman T.J., Mann C., Zamora J. et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2008;178(7):855–62. PMID: 18362381. DOI: 10.1503/cmaj.071124.
6. Alvarez R.D., Soong S.J., Kinney W.K. et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have metastatic at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1989;21(2):130–5.
7. Yuan C., Wang P., Lai C. et al. Recurrence and survival analysis of 1,115 cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. Gynecol Obstet Invest 1999;47(2):127–32.
8. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39(2):456–66. PMID: 837331.
9. Matheveta P., Lecuru F., Magaud L., Bouttitie F. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only. Gynecol Oncol 2017;145(1):2–3.
10. Paredes P., Vidal-Sicart S., Campos F. et al. Role of ICG-99mTc-nanocolloid for sentinel lymph node detection in cervical cancer: a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44(11):1853–61. PMID: 28492965. DOI: 10.1007/s00259-017-3706-4.
11. Di Martino G., Crivellaro C., De Ponti E. et al. Indocyanine green versus radiotracer ± blue dye for sentinel lymph node mapping in > stage IB1 cervical cancer (>2 cm). J Minim Invasive Gynecol 2017;24(6):954–59. PMID: 28571944. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.05.011.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cervical Cancer. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2018.
13. ESGO Guidelines (2018) for the Management of Patients with Cervical Cancer. Available at: https://guidelines.esgo.org/media/2018/04/ESGO_Cervical-Cancer_A6.pdf.

Вклад авторов

Г.Б. Мкртчян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.В. Берлев: курация пациентов, научная консультация;

Ю.Н. Трифанов: редактирование текста рукописи;

Е.Н. Козлова: набор материала;

З.Н. Ибрагимов: статистический анализ материала;

А.Ф. Урманчеева: административная поддержка;

Н.А. Микая: оценка актуальности цитируемых публикаций;

Е.А. Ульрих: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

G.B. Mkrtchyan: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
I.V. Berlev: curation of patients, scientific consultation;
Yu.N. Trifanov: article editing;
E.N. Kozlova: collecting of the material;
Z.N. Ibragimov: statistical analysis of the material;
A.F. Urmancheeva: administrative support;
N.A. Mikaya: assessment of the relevance of the cited publications
E.A. Ulrikh: reviewing of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование 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.

Результаты комбинированного лечения рака шейки матки IIA–IIIB стадий

Д.К. Рейес Сантьяго, А.С. Хаджимба, И.В. Соболев, А.А. Ильин, С.Я. Максимов

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Дианна Каролина Рейес Сантьяго diannareyes@yandex.ru

Цель исследования — анализ результатов лечения больных раком шейки матки IIA–IIIB стадий.

Материалы и методы. В исследование было включено 278 больных раком шейки матки IIA–IIIB стадий. В 1-ю группу вошли 165 пациенток, получивших комбинированное лечение — химиолучевую терапию в сочетании с хирургическим вмешательством в объеме радикальной гистерэктомии. Во 2-й группе больных проведена стандартная сочетанная лучевая терапия.

Результаты. В группе больных, подвергшихся комбинированным методам лечения, отмечено достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

Выводы. Анализ работ, посвященных комбинированному лечению больных раком шейки матки IIA–IIIB стадий, и собственные клинические наблюдения позволяют сделать вывод о его эффективности и безопасности.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевая терапия, комбинированное лечение

Для цитирования: Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Соболев И.В. и др. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки IIA–IIIB стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):50–5.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-50-55

Outcomes of combination therapy for stage IIA–IIIB cervical cancer

D.K. Reyes Santiago, A.S. Khadzhimba, I.V. Sobolev, A.A. Ilyin, S.Ya. Maksimov

Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Objective: to analyze treatment outcomes in patients with stage IIA–IIIB cervical cancer.

Materials and methods. The study included 278 women with stage IIA–IIIB cervical cancer. Study participants were divided into 2 groups. Group 1 comprised 165 patients who received chemoradiotherapy + surgery (radical hysterectomy). Patients in group 2 received standard radiotherapy.

Results. Patients receiving combination therapy demonstrated better overall and relapse-free survival compared to those receiving standard treatment.

Conclusion. Both publications of other authors and our own results suggest high efficacy and safety of combination therapy for stage IIA–IIIB cervical cancer.

Key words: cervical cancer, chemoradiotherapy, combination therapy

For citation: Reyes Santiago D.K., Khadzhimba A.S., Sobolev I.V. et al. Outcomes of combination therapy for stage IIA–IIIB cervical cancer. Oukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):50–5.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется порядка 530 тыс. новых случаев заболевания раком шейки матки (РШМ) и около 270 тыс. пациенток умирают от этого заболевания [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2016 г. опухоли

женских половых органов составили 18,1 % (А.Д. Каприн, 2018). В среднем около 44 тыс. женщин в России ежегодно умирают от рака репродуктивных органов [2, 3].

Распространенность РМШ в России в 2017 г. составила 122,3 случая на 100 тыс. населения [4], а заболеваемость — 15,76 случая на 100 тыс. женщин против 12,48 в 2007 г. [5]. В 2017 г. зарегистрировано

17 587 впервые заболевших РШМ, при этом погибло более 6480 пациенток (А.Д. Каприн, 2018). Средний возраст заболевших в 2017 г. составил 52,1 года, что на 5 мес меньше аналогичного показателя в 2007 г.

Несмотря на доступность обследования и широкое внедрение современных методов диагностики, облегчающих постановку диагноза, в последнее время РШМ не сдает лидирующих позиций среди самых распространенных онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин во всем мире. В России начальный РШМ выявляют у 15,8 % первичных больных, запущенный РШМ III–IV стадий – в 39,5 % наблюдений.

В соответствии с рекомендацией ESMO стандартом лечения РШМ стадий IIB – IVA по FIGO является химиолучевая терапия. Этот метод превосходит лучевую терапию в отношении локального контроля, частоты метастазирования, безрецидивной и общей выживаемости. Применение химиолучевого лечения улучшает 5-летнюю выживаемость на 6 % (с 60 до 66 %).

В России около 20 % больных РШМ получают только хирургическую терапию, 50 % – только лучевую, и всего лишь 32 % больных подвергаются комбинированным методам лечения.

Несмотря на существующий стандарт химиолучевого лечения местно-распространенного РШМ, в литературе встречается достаточно большое число публикаций, посвященных вопросам комбинированного лечения данной патологии.

В исследовании китайских авторов 800 пациенток были распределены на 2 группы: пациентки, получившие неоадьювантную химиотерапию с последующим хирургическим лечением, и получившие только хирургическое лечение. Безрецидивная и общая выживаемость за 5 лет составили 80,30 и 81,00 % против 81,10 и 78,50 % соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что в группе неоадьювантной химиотерапии количество послеоперационных осложнений было в 2 раза меньше (7,30 % против 13,62 %, $p = 0,002$), снижались интраоперационная кровопотеря и длительность операции [6].

Преимущества неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением по сравнению с только хирургическим лечением были продемонстрированы и в метаанализе 6 исследований III фазы (FIGO stage of the subjects: Sardi's trial (J.E. Sardi и соавт., 1997), РШМ IB1 и IB2 стадий; Napolitano's trial (U. Napolitano и соавт., 2003), РШМ IB–IIIB стадий; Cai's trial (H.B. Cai и соавт., 2006), РШМ IB1 и IB2 стадий; Katsumata's trial (N. Katsumata и соавт., 2006), РШМ IB2, IIA2, IIB стадий; Eddy's trial (G.L. Eddy и соавт., 2007), РШМ IB2; Chen's trial (H. Chen и соавт., 2008), РШМ IB2–IIIB стадий), в которые вошли 1036 пациенток (L. Rydzewska и соавт.,

2010). Анализ показал, что безрецидивная выживаемость улучшалась при проведении неоадьювантного лечения (отношение рисков 1/40,76; 95 % доверительный интервал 0,62–0,94; $p = 0,01$), а различия в общей выживаемости оказались несущественны (отношение рисков 1/40,85; 95 % доверительный интервал 0,67–1,07; $p = 0,17$) [7, 8].

Аналогичные данные по выживаемости у пациенток с РШМ IB2–IIB стадий продемонстрировали в своей работе N. Katsumata и соавт. [9]. В их исследовании 134 пациента были разделены на 2 группы: больные, получившие неоадьювантную химиолучевую терапию с последующим хирургическим лечением, и больные, оперированные сразу. Пятилетняя выживаемость оказалась незначительно выше в 1-й группе: 74 % против 70 %.

H. Sun и соавт. сравнили общую и безрецидивную выживаемость у 21 пациентки с РШМ IIB стадии. Больные были разделены на 2 группы: неоадьювантная химиотерапия + хирургическое лечение и только хирургическое лечение. После 2 лет наблюдения общая и безрецидивная выживаемость в 1-й группе были существенно выше: 100 и 90,9 % против 90 и 80 % [10].

F. Landoni и соавт. проанализировали 333 случая лечения РШМ IB2–IIB стадий. В 1-й группе пациентки получили химиотерапию с последующим хирургическим лечением, во 2-й – химиолучевое лечение. Безрецидивная выживаемость оказалась выше в 1-й группе [11].

В аналогичном исследовании P. Morice и соавт. безрецидивная и общая выживаемость оказались примерно одинаковыми в обеих группах [12].

W.A. Peters и соавт. опубликовали ретроспективные данные 268 пациенток с РШМ IIA2–IIA стадий. В 1-й группе больные ($n = 127$) получили химиолучевую терапию + хирургическое лечение, во 2-й группе ($n = 116$) – лучевую терапию + хирургическое лечение. Период наблюдения в среднем составлял 4 года. Общая и безрецидивная выживаемость для 1-й группы были существенно выше: 81 и 80 % по сравнению с 71 и 63 % во 2-й группе [13].

Кроме того, G. Ferrandina и соавт. в своем клиническом исследовании подтвердили безопасность и эффективность химиолучевой терапии как 1-го этапа в мультимодальном подходе в лечении местно-распространенного РШМ. В исследование была включена 161 больная, полный/частичный ответ наблюдался у 153 пациенток, а радикальная хирургия была выполнена в 152 случаях. Общий уровень хирургических осложнений составил 33 %. При гистологическом исследовании у 111 (73 %) из 152 пациенток отмечено отсутствие микроскопической остаточной опухоли. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составляла 83 %, а 5-летняя общая выживаемость – 90 % [14].

Как можно увидеть из представленного краткого обзора основных публикаций, посвященных вопросам комбинированного лечения РШМ, вопрос о целесообразности сочетания различных методов лечения у данной категории пациенток остается дискуссионным. Речь, как правило, идет о 2 возможных вариантах: сочетании операции с неоадьювантной химиотерапией и химиолучевой терапии у больных РШМ IV–II стадий. Лишь незначительное число публикаций посвящено изучению эффективности различных комбинаций лечебных воздействий при более распространенном опухолевом процессе. Выполнение циторедуктивных операций как компонент комбинированного лечения РШМ II–III стадий может оказаться одним из возможных вариантов повышения выживаемости пациенток.

Цель нашего исследования — анализ результатов комбинированного лечения (неоадьювантная химиолучевая терапия, хирургическое лечение, адьювантная лучевая терапия) больных РШМ IIA–IIIV стадий.

Материалы и методы

В исследование включено 288 больных РШМ IIA–IIIV стадий, проходивших лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» в период с 2013 по 2016 г. с обязательным прослеживанием не менее 2 лет после окончания лечения. Стадирование заболевания осуществлялось в соответствии с международными классификациями FIGO (2009) и TNM (UICC, 7-е издание, 2010). Применен стандартный набор клинических исследований: оценка жалоб, сбор анамнеза, гинекологический осмотр, морфологическое и ультразвуковое исследование, цистоскопия, ректоскопия, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей и малого таза.

В исследование вошли пациентки в возрасте от 25 до 82 лет. Средний возраст больных составил $51,9 \pm 3,0$ года (рис. 1).

РШМ IIA стадии был диагностирован у 21 (7,3 %) пациентки, IIB — у 133 (46,2 %), IIIA — у 10 (3,5 %), IIIV — у 124 (43,1 %), т.е. преобладали стадии IIB и IIIV (рис. 2).

У большинства (225 (78,1 %)) больных гистологическая форма опухоли шейки матки соответствовала плоскоклеточному неороговевающему раку, у 33 (11,5 %) пациенток — плоскоклеточному ороговевающему раку, у 25 — аденокарциноме (рис. 3).

Больные были разделены на 2 группы. В группе исследования ($n = 165$) выполнено комбинированное лечение: на 1-м этапе — химиолучевая терапия (дистанционная лучевая терапия на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ-15М1 до суммарной очаговой дозы

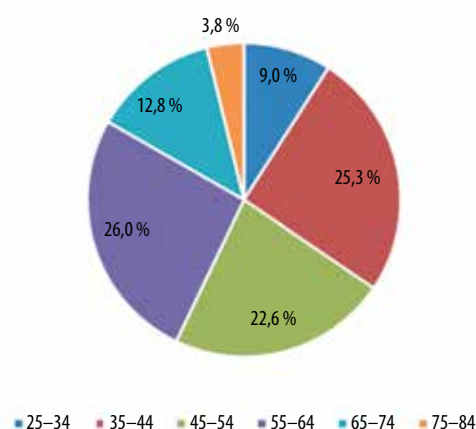


Рис. 1. Распределение больных раком шейки матки по возрасту

Fig. 1. Distribution of patients with cervical cancer according to their age

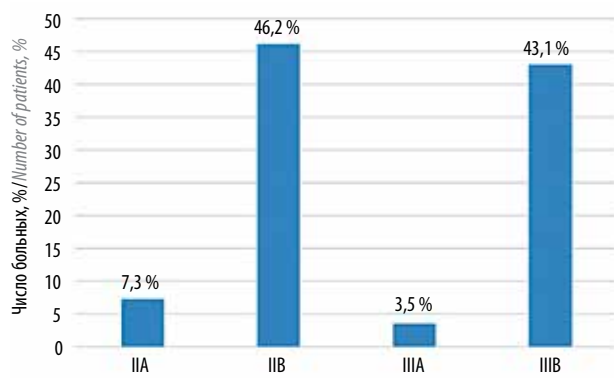


Рис. 2. Распределение больных раком шейки матки по стадиям заболевания

Fig. 2. Distribution of patients with cervical cancer according to tumor stage

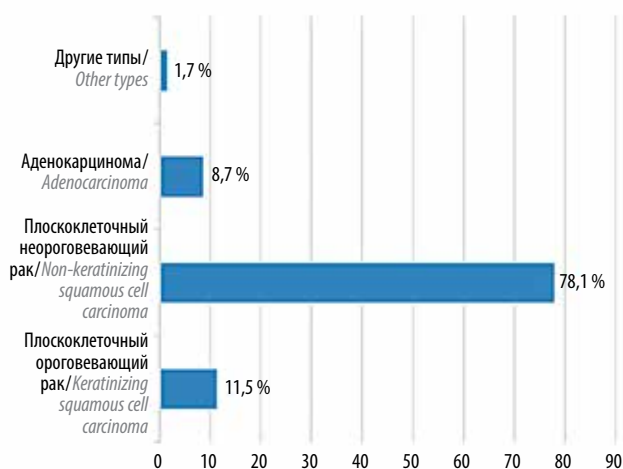


Рис. 3. Распределение больных раком шейки матки по гистологическому типу опухоли

Fig. 3. Distribution of patients with cervical cancer according to histological tumor type

24–30 Гр на точку А с радиомодификацией цисплатином 1 раз в неделю в дозе 40 мг/м² поверхности тела

Общая и безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки ($n = 288$)
Overall and relapse-free survival of patients with cervical cancer ($n = 288$)

Группа пациенток Patient group	Выживаемость общая/безрецидивная, % (число пациенток) Overall/relapse-free survival, % (number of patients)				
	Стадия IIA ($n = 21$) Stage IIA ($n = 21$)	Стадия IIB ($n = 133$) Stage IIB ($n = 133$)	Стадия IIIA ($n = 10$) Stage IIIA ($n = 10$)	Стадия IIIB ($n = 124$) Stage IIIB ($n = 124$)	
				IIIB (T3N0M0) ($n = 29$)	IIIB (T2BN1M0) ($n = 95$)
Комбинированное лечение ($n = 165$) Combination therapy ($n = 165$)	94,1/82,4* ($n = 17$)	89,7/78,2* ($n = 78$)	— **	77,8/66,7* ($n = 9$)	83,6/65,6* ($n = 61$)
Сочетанная лучевая терапия ($n = 123$) Combined radiotherapy ($n = 123$)	75,0/50,0* ($n = 4$)	70,9/58,2* ($n = 55$)	80,0/60,0* ($n = 10$)	60,0/35,0* ($n = 20$)	64,7/44,2* ($n = 34$)

* $p < 0,05$

** $n = 0$

№ 4). Оценку эффекта неoadъювантного лечения проводили через 7–10 дней после окончания лечения по клиническим данным, данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Далее пациентки были прооперированы в объеме операции Вертгейма и закончили лучевое лечение. Семидесяти больным РШМ IIIB стадии с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов лечение было дополнено адъювантными курсами химиотерапии.

В контрольную группу вошли 123 пациентки, получавшие стандартную сочетанную лучевую терапию. На 1-м этапе проводилась дистанционная лучевая терапия, облучение первичного очага (точка А) и зон регионарных лимфатических узлов (точка В), на 2-м — внутриместная лучевая терапия на брахитерапевтических аппаратах HDR, облучение зон первичного очага, параметральных инфильтратов. Суммарная очаговая доза от сочетанной лучевой терапии составила 80–90 Гр в точке А и 60 Гр в точке В.

Больные РШМ IIIA стадии присутствовали только в группе сочетанной лучевой терапии и в дальнейшем были исключены из анализа.

Результаты

В обеих группах у пациенток среди самых частых осложнений терапии наблюдались гематологическая токсичность (анемия легкой степени, лейко- и нейтропения I степени тяжести) и гастроинтестинальная токсичность (тошнота и рвота). Указанные осложнения легко купировались и не повлияли на последовательность этапов лечения и сроки госпитализации.

При выполнении хирургического вмешательства отмечались повышение кровоточивости и умеренный фиброз тканей забрюшинного пространства. Среди наиболее частых послеоперационных осложнений у пациенток наблюдались атония мочевого пузыря, лимфореи и лимфатические кисты.

Эффективность различных вариантов лечения местно-распространенного РШМ оценена на основании показателей общей и безрецидивной выживаемости.

В таблице приведена 2-летняя безрецидивная и общая выживаемости больных РШМ.

Обращает на себя внимание достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости во всех группах больных, получавших комбинированное лечение, по сравнению со стандартной сочетанной лучевой терапией.

Еще одним аргументом в пользу проведения комбинированного лечения является и высокий риск радиоиндуцированных опухолей матки, влагалища и прямой кишки, развивающихся в разные сроки после сочетанной лучевой терапии РШМ. Как известно, риск радиоиндуцированных полинеоплазий напрямую связан с внутриместной лучевой терапией, которая не назначается в программах комбинированного лечения.

Выводы

Краткий анализ работ, посвященных комбинированному лечению больных РШМ IIA–IIIB стадий, и собственные клинические наблюдения позволяют сделать вывод о его эффективности и безопасности. Подобный подход позволяет добиться достоверного увеличения продолжительности жизни больных местно-распространенным РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. PMID: 25220842. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 268 с. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2003. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005. 268 p. (In Russ.)].
3. Долгушина В.Ф., Абрамовский О.С. Распространенность различных типов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. Акушерство и гинекология 2011;4:69–74. [Dolgushina V.F., Abramovskiy O.S. Prevalence of different types of human papillomavirus in patients with cervix disorders. *Obstetrics and Gynecology* 2011;4:69–74. (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 18 с. [Situation with cancer care in Russia in 2017. 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 Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, 2018. 18 p. (In Russ.)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 13 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (incidence and mortality). 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 Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, 2018. 13 p. (In Russ.)].
6. Gong Lin M.D., Zhang Jia-Wen M.D., Yin Ru-Tie M.D. et al. Safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radical surgery alone in locally advanced cervical cancer patient. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):722–8. PMID: 26905330. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000658.
7. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H. et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23(4):226–34. PMID: 23094125. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.226.
8. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H. et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013;108(4):1957–63. PMID: 23640393. DOI: 10.1038/bjc.2013.179.
9. Jeong-Yeol P., Dae-Yeon K., Jong-Hyeok K. et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23(4):226–34. PMID: 23094125. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.226.
10. Sun H., Xin J., Lu Z. et al. Potential molecular mechanisms for improved prognosis and outcome with neoadjuvant chemotherapy prior to laparoscopic radical hysterectomy for patients with cervical cancer. *Cell Physiol Biochem* 2013;32(5):1528–40. PMID: 24335178. DOI: 10.1159/000356590.
11. Landoni F., Sartori E., Maggino T. et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2–Iib cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2014;132(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.010.
12. Morice P., Rouanet P., Rey A. et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist* 2012;17(1):64–71. PMID: 22234626. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0276.
13. 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(8):1606–13. PMID: 10764420. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
14. Ferrandina G., Palluzzi E., Gallotta V. et al. Neo-adjuvant platinum-based chemotherapy followed by chemoradiation and radical surgery in locally advanced cervical cancer (Lacc) patients: A phase II study. *Eur J Surg Oncol* 2018 Jul;44(7):1062–8. PMID: 29753611. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.019.

Вклад авторов

Д.К. Рейес Сантьяго: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
 А.С. Хаджимба: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных (включая статистический);
 И.В. Соболев: обзор публикаций по теме статьи;
 А.А. Ильин: обзор публикаций по теме статьи;
 С.Я. Максимов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

D.K. Reyes Santiago: obtaining data for analysis, article writing;
 A.S. Khadzhimba: developing the research design, analysis of the obtained data (including statistical);
 I.V. Sobolev: reviewing of publications of the article's theme;
 A.A. Ilyin: reviewing of publications of the article's theme;
 S.Ya. Maksimov: reviewing of publications of the article's theme, article editing.

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.

Оценка эффективности неоадъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки

О.А. Смирнова¹, Н.Э. Бондарев¹, Е.А. Ульрих^{1, 2}, Н.А. Микая¹, А.С. Петрова¹, А.В. Абрамова¹, А.О. Иванцов¹, Т.В. Городнова¹, Е.А. Некрасова¹, О.Е. Лавринович¹, А.А. Сидорук¹, А.Ф. Урманчеева^{1, 2}, И.В. Берлев^{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

Контакты: Ольга Алексеевна Смирнова ssmirnova.oa@gmail.com

Цель исследования — оценить результаты применения неоадъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии у больных местно-распространенной формой рака шейки матки IB2–IIB стадии по классификации FIGO.

Материалы и методы. У пациенток, участвовавших в исследовании, были изучены эффективность и токсичность 3 циклов внутривенной дозоинтенсивной неоадъювантной химиотерапии по схемам AP (цисплатин 75 мг/м², доксорубицин 35 мг/м²) и TP (цисплатин 60 мг/м², паклитаксел 60 мг/м²).

Результаты. В исследование было включено 105 первичных больных (75 — в группе AP, 30 — в группе TP) в возрасте 27–63 лет (средний возраст — 44 года) с верифицированным раком шейки матки (T1–2B0–2Nx–0M0). В группе AP хирургическое лечение выполнено в 88 % случаев (66 пациенток), в группе TP — в 80 % (24 пациентки). Прогрессирование заболевания было выявлено в 6 (8 %) случаях в группе AP и в 1 (3,3 %) случае в группе TP. В группе AP у 4 (2,8 %) пациенток был диагностирован рецидив заболевания, в группе TP рецидивов зарегистрировано не было. Дозоинтенсивный режим химиотерапии не привел к существенным осложнениям на лекарственном и хирургическом этапах.

Анализ результатов исследования показал, что дозоинтенсивная неоадъювантная химиотерапия является эффективным методом с частотой объективного ответа 84 % (63 случая) в группе AP и 56,7 % в группе TP (17 случаев). Патоморфологический ответ опухоли в группе AP отмечался в 59 (78,7 %) случаях, из которых полный регресс опухоли (урCR) подтверждался у 7 (9,4 %) больных, в группе TP — в 19 (63,3 %) случаях, у 4 (13,4 %) больных регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом. Медиана наблюдения в группе AP составила 16,7 мес (от 3 до 29 мес), в группе TP — 9,1 мес (от 2,8 до 12,7 мес).

Заключение. Дозоинтенсивная неоадъювантная химиотерапия может быть рассмотрена как альтернатива стандартному лечению местно-распространенного рака шейки матки, что требует дальнейшего изучения ввиду малого числа наблюдений.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, дозоинтенсивная неоадъювантная химиотерапия, цисплатин, патоморфологический ответ

Для цитирования: Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Ульрих Е.А. и др. Оценка эффективности неоадъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):56–64.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64

Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced cervical cancer

O.A. Smirnova¹, N.E. Bondarev¹, E.A. Ulrikh^{1, 2}, N.A. Mikaya¹, A.S. Petrova¹, A.V. Abramova¹, A.O. Ivantsov¹, T.V. Gorodnova¹, E.A. Nekrasova¹, O.E. Lavrinovich¹, A.A. Sidoruk¹, A.F. Urmanceeva^{1, 2}, I.V. Berlev^{1, 2}

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

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

Objective: to assess the efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB2–IIB locally advanced cervical cancer.

Materials and methods. We evaluated the efficacy and toxicity of 3 cycles of intravenous dose-intensive neoadjuvant chemotherapy with either AP regimen (cisplatin 75 mg/m² and doxorubicin 35 mg/m²) or TP regimen (cisplatin 60 mg/m² and paclitaxel 60 mg/m²).

Results. The study included 105 patients (75 in the AP group and 30 in the TP group) aged between 27 and 63 years (mean age 44 years) with primary verified cervical cancer (T1–2B0–2Nx–0M0). Surgery was performed in 66 patients (88 %) from the AP group and 24 patients

(80 %) from the TP group. Six patients (8 %) receiving AP regimen and 1 patient (3.3 %) receiving TP regimen developed disease progression. Four women (2.8 %) from the AP group developed relapses, whereas none of the patients from the TP group had relapses. Dose-intensive chemotherapy did not cause any significant complications at both chemotherapeutic and surgical stages.

Our findings suggest that dose-intensive neoadjuvant chemotherapy is an effective method with an objective response rate of 84 % (63 cases) and 56.7 % (17 cases) in groups AP and TP respectively. Fifty-nine patients (78.7 %) receiving AP regimen had pathological response; of them, 7 participants (9.4 %) demonstrated pathological complete response (ypCR). In the TP group, 19 patients (63.3 %) had pathological response and 4 patients (13.4 %) had pathological complete response. Median follow-up time was 16.7 months (range: 3–29 months) in the AP group and 9.1 months (range: 2.8–12.7 months) in the TP group.

Conclusion. Dose-intensive neoadjuvant chemotherapy can be considered as an alternative to standard treatment of locally advanced cervical cancer; however, further studies are needed due to the small sample size in this study.

Key words: locally advanced cervical cancer, dose-intensive neoadjuvant chemotherapy, cisplatin, pathological response

For citation: Smirnova O.A., Bondarev N.E., Ulrikh E.A. et al. Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(4):56–64.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью женской половой системы в репродуктивном периоде. По данным всемирной статистической службы GLOBOCAN РШМ занимает 4-е место в структуре злокачественных новообразований, уступая раку молочной железы, колоректальному раку и раку легких [1]. Отмечается увеличение числа случаев РШМ среди женщин моложе 30 лет; часто они имеют уже запущенные формы РШМ [1, 2]. По прогнозам GLOBOCAN, к 2050 г. заболеваемость РШМ увеличится на 50 %, достигнув более 1 млн новых случаев в год [1].

Лучевая терапия и хирургический метод лечения местно-распространенных форм РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными [3]. Рецидив в зоне облучения возникает с частотой 10–40 % случаев, отдаленные метастазы регистрируются у 35 % пролеченных больных [4]. У 70 % пациентов с III стадией РШМ, у 45 % со II стадией и у 24 % с I стадией имеет место диссеминация опухолевого процесса в первые 5 лет после радикального лечения [5].

Использование повышенных доз облучения приводит не только к уменьшению частоты прогрессирования, но и к лучевому повреждению тканей малого таза, что обуславливает высокую частоту развития постлучевых изменений и лимитирует продолжение терапии [3].

Последние десятилетия научные поиски посвящены разработке новых подходов к комбинированному лечению больных РШМ с включением различных вариантов неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

Вопрос о применении НАХТ в комбинированном или комплексном лечении больных РШМ активно изучается в зарубежных клиниках. Данные кокреновского метаанализа, посвященного сравнению индукционной химиотерапии (ХТ) с последующей операцией

и хирургического лечения на 1-м этапе при местно-распространенных формах РШМ, продемонстрировали увеличение общей выживаемости на 23 % ($p = 0,02$), а безрецидивной выживаемости – на 25 % ($p = 0,008$) в группе индукционной ХТ. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению частоты развития рецидивов и метастазирования в исследуемой группе [6].

Отечественный опыт использования НАХТ в лечении местно-распространенных форм РШМ невелик [7–9]. Несмотря на значительные темпы развития области применения НАХТ, ее роль остается спорной.

Цель исследования – оценить непосредственные результаты применения дозоинтенсивной платиносодержащей НАХТ у больных местно-распространенной формой РШМ IB2–IIВ стадии по классификации FIGO.

Материалы и методы

Одноцентровое нерандомизированное контролируемое проспективное исследование по изучению эффективности и токсичности НАХТ по схемам AP и TP в дозоинтенсивном режиме с последующим хирургическим вмешательством у больных местно-распространенным РШМ начато в апреле 2016 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол клинического испытания № 20). Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ Statistica for Windows v. 10.0 (StatSoft Inc., США).

С апреля 2016 г. в исследование были включены 105 первичных пациенток в возрасте от 19 до 70 лет с морфологически подтвержденным диагнозом РМШ IB2–IIВ стадии по классификации FIGO (T1–2B0–2Nx–0M0 по классификации TNM), с функциональным статусом 0 баллов по шкале ECOG, без выраженных отклонений в гематологических и биохимических показателях.

На этапе отбора больным было проведено обследование, включавшее стандартные клинико-лабораторные анализы крови, мочи, компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансную томографию органов малого таза, цистоскопию и фиброколоноскопию, электрокардиографию, эхокардиографию.

Все больные были распределены на 2 группы в зависимости от схемы НАХТ и получили 3 цикла НАХТ в дозоинтенсивном режиме: 75 пациенток — по схеме АР (цисплатин 75 мг/м², доксорубицин 35 мг/м²), 30 пациенток — по схеме ТР (цисплатин 60 мг/м², паклитаксел 60 мг/м²). Внутривенное введение препаратов выполняли каждые 10–14 сут.

До начала и по завершении НАХТ проводили видеофиксацию состояния опухоли шейки матки с использованием специальной видеосистемы высокого разрешения Vitom (Karl Storz, Германия).

С целью оценки эффективности неoadьювантного лечения до начала лечения и через 2 нед после окончания курса НАХТ выполняли магнитно-резонансную томографию органов малого таза, специализированную для шейки матки.

Планирование дальнейшего этапа лечения проводили после оценки результатов контрольных исследований по критериям RECIST 1.1.

Степень повреждающего действия цитостатика (лечебный патоморфоз) определяли морфологическим методом, с оценкой общей структуры РШМ, соотношения паренхимы, стромы и некроза, глубины и распространенности инвазии, состояния хирургического края резекции (параметриев, влагалища). За полный патоморфологический ответ принимали полное отсутствие инвазивной опухоли в образце.

Результаты

Наиболее часто в обеих группах диагностировался умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак, превалировала стадия IIВ по классификации FIGO (62,7 и 63,3 % соответственно). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

У 3 (4 %) больных из группы АР и 1 (3,3 %) больной из группы ТР выявлены первично-множественные опухоли. Спектр полинеоплазий представлен лимфогранулематозом, раком щитовидной железы, внутрипротоковой папиллярной муцинозной карциномой поджелудочной железы, пигментной меланомой. У 2 (2,7 %) больных из группы АР и у 1 (3,3 %) больной из группы ТР выявлены первично-множественные синхронные опухоли (пигментная меланома, рак щитовидной железы, внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома поджелудочной железы), у 1 (1,3 %) пациентки из группы АР — первично-множественная метакронная опухоль (лимфогранулематоз).

Таблица 1. Характеристика больных местно-распространенным раком шейки матки ($n = 105$)

Table 1. Characteristics of patients with locally advanced cervical cancer ($n = 105$)

Показатель Parameter	Группа АР ($n = 75$) AP group ($n = 75$)	Группа ТР ($n = 30$) TP group ($n = 30$)
Средний возраст, лет (диапазон) Mean age, years (range)	44 (27–63)	39,9 (28–59)
Стадия по классификации FIGO, n (%): FIGO stage, n (%):		
IB2	19 (25,3)	8 (26,7)
IIA1	4 (5,3)	2 (6,7)
IIA2	5 (6,7)	1 (3,3)
IIB	47 (62,7)	19 (63,3)
Плоскоклеточный рак, n (%): Squamous cell carcinoma, n (%):	71 (94,6)	24 (80,0)
G ₁	7 (9,3)	2 (6,7)
G ₂	44 (58,7)	18 (60,0)
G ₃	20 (26,7)	4 (13,3)
Аденокарцинома, n (%): Adenocarcinoma, n (%):	4 (5,3)	6 (20,0)
G ₁	0	2 (6,7)
G ₂	4 (5,3)	2 (6,7)
G ₃	0	2 (6,7)
Первично-множественные опухоли, n (%): Multiple primary tumors, n (%):		
синхронные synchronous	3 (4,0)	1 (3,3)
метакронные metachronous	1 (1,3)	0

Данные о профиле токсичности НАХТ представлены в табл. 2, оценку проводили согласно общей терминологии критериев для обозначения нежелательных явлений (СТСАЕ 4.03).

В группе АР оценена токсичность 226 курсов НАХТ у 75 больных, в группе ТР — 90 курсов НАХТ у 30 больных. Гематологическая токсичность была умеренно выраженной и обратимой, в большинстве случаев проявлялась в виде анемии и лейкопении I–II степени.

Негематологическая токсичность в обеих группах в основном была представлена эметогенной токсичностью I степени и кожной алопцией I–II степени. Кожная алоpecia встречалась достоверно чаще в группе АР (60,2 % против 12,5 % соответственно, $p = 0,0001$). Аллергических и неврологических реакций зафиксировано не было.

При анализе анемии достоверно чаще отклонения выявлялись в группе АР (23,4 % против 21,1 % соответственно, $p = 0,0005$, критерий Манна–Уитни). Лейкопения также встречалась достоверно чаще

Таблица 2. Сравнительный анализ токсичности по числу курсов химиотерапии в исследуемых группах
Table 2. Comparative analysis of toxicity according to the number of chemotherapy courses in the groups studied

Вид токсичности Toxicity	Группа АР (226 курсов химио- терапии) АР group (226 chemo- therapy courses)	Группа ТР (90 курсов химио- терапии) ТР group (90 chemo- therapy courses)	Вид токсичности Toxicity	Группа АР (226 курсов химио- терапии) АР group (226 chemo- therapy courses)	Группа ТР (90 курсов химио- терапии) ТР group (90 chemo- therapy courses)
Тошнота, <i>n</i> (%): Nausea, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III	63 (27,9) 0 0	32/90 (35,5) 0 0	Тромбоцитопения, <i>n</i> (%): Thrombocytopenia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III IV степени grade IV	6 (2,6) 0 0 0	0 0 0 0
Рвота, <i>n</i> (%): Vomiting, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III	47 (20,8) 0 0	18 (20,0) 0 0	Повышение уровней ала- нинаминотрансферазы, аспартатаминотрансфера- зы, <i>n</i> (%): Elevated levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II	13 (5,7) 2 (0,9)	1 (1,1) 0
Анемия, <i>n</i> (%): Anemia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III IV степени grade IV	35 (15,5) 18 (7,9) 0 0	15 (16,7) 4 (4,4) 0 0	Повышение уровня били- рубина, <i>n</i> (%): Elevated level of bilirubin, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II	1 (0,4) 0	0 0
Лейкопения, <i>n</i> (%): Leukopenia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III IV степени grade IV	50 (22,1) 16 (7,0) 0 0	9 (10,0) 1 (1,1) 0 0	Повышение уровня креа- тинина, <i>n</i> (%): Elevated level of creatinine, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II	5 (2,2) 0	1 (1,1) 0
Нейтропения, <i>n</i> (%): Neutropenia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III IV степени grade IV	39 (17,2) 18 (7,9) 3 (1,3) 0	9 (10,0) 3 (3,3) 0 0	Кожная алопеция, <i>n</i> (%): Alopecia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II	49 (21,7) 87 (38,5)	24 (10,7) 4 (1,8)

в группе АР (29,1 % против 11,1 % соответственно, $p = 0,0005$, критерий Манна–Уитни), как и нейтропения (26,4 % против 13,3 % соответственно, $p = 0,0009$, критерий Манна–Уитни) (рис. 1).

На фоне проведенного лечения объективный ответ по критериям RECIST 1.1. у больных из группы АР

составил 84 % (63 случая). Полный регресс опухоли был зафиксирован у 8 (10,7 %) больных, частичный ответ – у 55 (73,3 %), стабилизация процесса – у 6 (8 %), прогрессирование заболевания – у 6 (8 %).

У пациенток, получивших курсы НАХТ по схеме ТР, клинический ответ распределился следующим

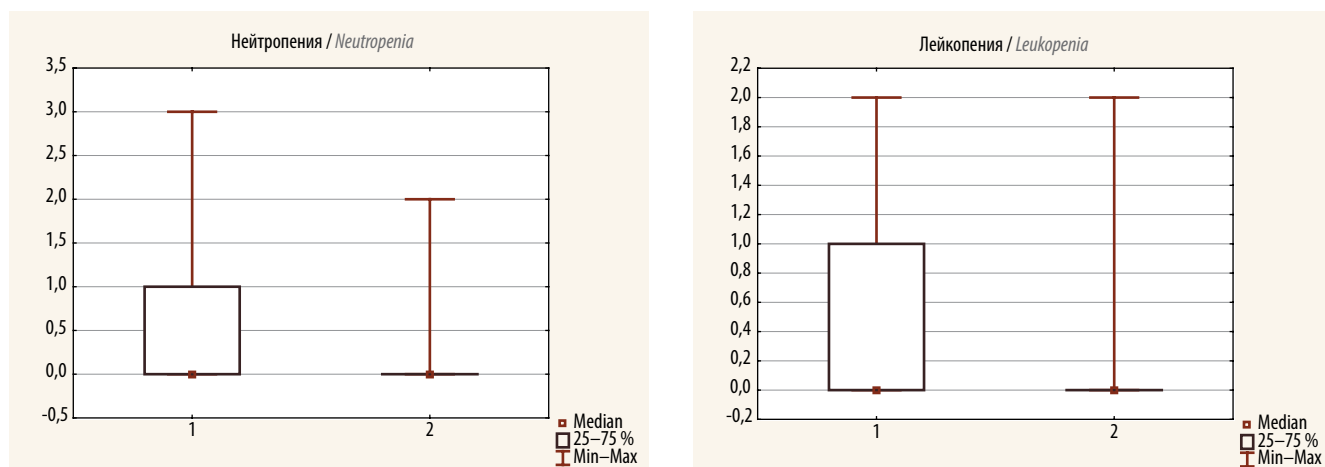


Рис. 1. Сравнительный анализ лейко- и нейтропении в исследуемых группах по числу курсов химиотерапии: 1 – группа AP; 2 – группа TP

Fig. 1. Comparative analysis of leuko/neutropenia according to the number of chemotherapy courses in the groups studied: 1 – AP group; 2 – TP group

образом: полный регресс опухоли был зафиксирован у 2 (6,7 %), частичный ответ – у 15 (50 %), стабилизация процесса – у 12 (40 %), прогрессирование заболевания – у 1 (3,3 %).

Объективный ответ в группе AP составил 84 % против 56,7 % в группе TP ($p = 0,0049$, двусторонний критерий Фишера) (табл. 3).

В группе AP хирургическое лечение выполнено у 66 (78,7 %) больных из 75: оптимальные циторедуктивные операции в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III) выполнены у 59 (78,7 %) пациенток, неоптимальные – у 1 (1,3 %), у 6 (8 %) выполнена тазовая лимфодиссекция как этап хирургического стадирования с последую-

щей химиолучевой терапией (ХЛТ), 9 (12 %) пациенткам без хирургического стадирования была назначена ХЛТ.

В группе TP оптимальные циторедуктивные операции в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III) выполнены у 23 (76,7 %) пациенток из 30, у 1 (3,3 %) выполнена тазовая лимфодиссекция как этап хирургического стадирования с последующей ХЛТ, 6 (20 %) пациенткам без хирургического стадирования была назначена ХЛТ.

В группе AP 15 больным проведен радикальный курс сочетанной ХЛТ, в качестве радиосенсибилизатора использовался цисплатин в дозе 40 мг/м² еженедельно: 6 (8 %) пациенткам со стабилизацией опухолевого

Таблица 3. Клиническая эффективность схем неoadъювантной химиотерапии по сравнительным данным магнитно-резонансной томографии

Table 3. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy regimens evaluated by magnetic resonance imaging

Показатель Parameter	Группа AP (75 пациенток), n (%) AP group (75 patients), n (%)	Группа TP (30 пациенток), n (%) TP group (30 patients), n (%)	p, двусторонний критерий Фишера p, two-sided Fisher's exact test
Полный ответ Complete response	8 (10,7)	2 (6,7)	0,7207
Частичный ответ Partial response	55 (73,3)	15 (50,0)	0,0379
Объективный ответ (полный ответ + частичный ответ) Objective response (complete response + partial response)	63 (84,0)	15 (56,7)	0,0049
Стабилизация Stabilization	6 (8,0)	12 (40,0)	0,0002
Прогрессирование Progression	6 (8,0)	1 (3,3)	0,6701

Таблица 4. Патоморфологический ответ первичной опухоли на химиотерапевтическое лечение в зависимости от стадии рака шейки матки по классификации FIGO

Table 4. Pathological response of the primary tumor to chemotherapy according to the initial FIGO stage of cervical cancer

Стадия по классификации FIGO, TNM FIGO stage and TNM stage	Группа AP (n = 75) AP group (n = 75)				Группа TP (n = 30) TP group (n = 30)			
	Число больных Number of patients	Патоморфологический ответ Pathological response			Число больных Number of patients	Патоморфологический ответ Pathological response		
		полный complete	неполный partial	отсутствует no response		полный complete	неполный partial	отсутствует no response
IB2 (T1B2Nx,0M0)	19	3	14	2	8	2	4	2
IIA1 (T2A1Nx,0M0)	4	0	2	0	2	0	1	1
IIA2 (T2A2Nx,0M0)	5	0	3	1	1	0	0	0
IIB (T2BNx,0M0)	47	4	33	4	19	2	10	2

процесса, 6 (8 %) пациенткам с прогрессированием заболевания, а также 1 (1,3 %) пациентке из группы полного регресса, 2 (2,7 %) пациенткам из группы частичного регресса в связи с отказом от радикального хирургического лечения.

В группе TP 7 больным проведен радикальный курс сочетанной ХЛТ: 4 (13,3 %) пациенткам со стабилизацией опухолевого процесса, 1 (3,3 %) пациентке с прогрессированием заболевания, а также 2 (6,7 %) пациенткам из группы частичного регресса в связи с отказом от радикального хирургического лечения.

В исследуемых группах больных патоморфологический ответ был представлен как полный, неполный и отсутствие ответа. В группе AP неполный регресс опухоли на проведенное лечение встречался в 1,4 раза достоверно чаще, чем в группе TP (69,3 % против 50 % соответственно, $p = 0,062$). При сравнении частоты полных патоморфозов значимых различий в группах не выявлено (9,4 % против 13,3 % соответственно, $p > 0,05$) (табл. 4).

В группе больных, получивших НАХТ по схеме AP, патоморфологический ответ оценен у 66 больных (60 пациенток после радикальной гистерэктомии (River III), 6 – после тазовой лимфодиссекции) и составил 78,7 %. У 7 (9,4 %) пациенток регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR).

В группе больных, получивших НАХТ по схеме TP, патоморфологический ответ опухоли оценен у 24 больных (23 пациентки после радикальной гистерэктомии (River III), 1 – после тазовой лимфодиссекции) и составил 63,3 %. У 4 (13,4 %) пациенток регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом.

У 7 (9,3 %) больных из группы AP морфологических признаков ответа первичной опухоли выявлено не было, у 9 (12 %) пациенток патоморфологический ответ не оценивали в связи с проведением курса радикальной ХЛТ.

У 5 (16,7 %) больных из группы TP патоморфологический ответ отсутствовал, у 6 (20 %) пациенток патоморфологический ответ не оценивали в связи с проведением курса конкурентной ХЛТ.

У всех пациенток с прогрессированием и рецидивом заболевания после НАХТ по схеме AP морфологический тип опухоли был представлен низкодифференцированным плоскоклеточным раком, а в группе TP у пациентки с прогрессированием – умеренно дифференцированным плоскоклеточным раком.

Пациенткам из обеих групп проводилось послеоперационное лечение: при отрицательных лимфатических узлах после радикального хирургического вмешательства проводили стандартный курс дистанционной конформной лучевой терапии, при выявлении метастатического поражения – сочетанную ХЛТ.

Показатели безрецидивного периода проанализированы у всех пациенток ($n = 105$). За период наблюдения в группе AP зарегистрировано 4 случая рецидива и 2 летальных исхода. В группе TP рецидивов и летальных исходов не отмечено (рис. 2). Медиана наблюдения в группе AP составила 16,7 мес (от 3 до 29 мес), в группе TP – 9,1 мес (от 2,8 до 12,7 мес).

По всем показателям выживаемость больных составляет более 90 %. Исследуемые группы неразличимы по показателям общей, безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования ($\log$ -rank-тест, $p > 0,05$) (см. рис. 2, 3).

Проанализированы факторы, оказывающие влияние на длительность безрецидивного периода, ввиду

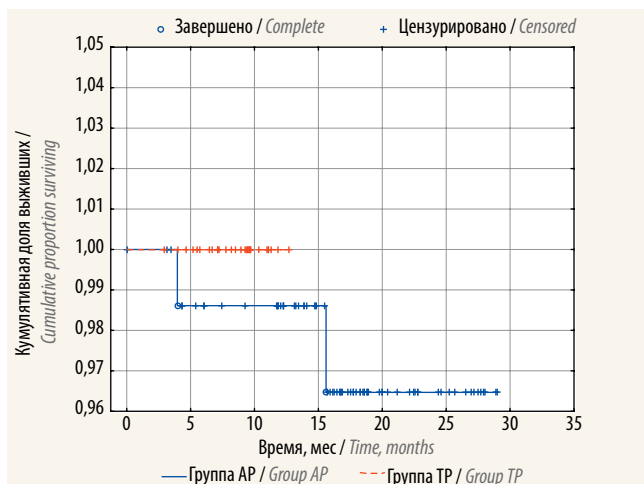


Рис. 2. Общая выживаемость больных в исследуемых группах
Fig. 2. Overall survival of patients in the groups studied

малой событийности однофакторный анализ выполнен совместно в исследуемых группах. Клинический ответ, объем хирургического лечения, степень патоморфологического регресса не оказывали значимого влияния на выживаемость больных. Более высокие показатели выживаемости были характерны для больных РШМ IB2–IIA стадии по классификации FIGO ($p > 0,05$). Полный ответ обеспечивал лучшую выживаемость пациенток, однако значимых различий получено не было. Низкодифференцированный рак характеризовался худшими показателями выживаемости, не превышая 77 % в данном исследовании.

Обсуждение

Выполненное нами исследование показало, что дозоинтенсивная НАХТ является высокоэффективным методом лечения местно-распространенного РШМ, обеспечивая возможность выполнения радикального хирургического лечения у больных с первично неоперабельной опухолью шейки матки без увеличения частоты и выраженности интра- и послеоперационных осложнений.

Выбор схемы ХТ на сегодняшний день осуществляется эмпирически, данные о чувствительности и резистентности опухоли к лечению зачастую противоречивы.

Наиболее активным препаратом считается цисплатин, с частотой клинического ответа не менее 20 % при РШМ [6, 10]. Высокой эффективностью (от 17 %, в ряде случаев до 40–50 %) при лечении пациенток с местно-распространенным РШМ обладают противоопухолевые препараты из группы таксанов (паклитаксел), значимые результаты продемонстрированы при их совместном применении с цисплатином [11, 12].

Частота ответа РШМ при использовании доксорубина по данным GOG составляет 20 %. Наиболее серьезным побочным эффектом является кардиоток-

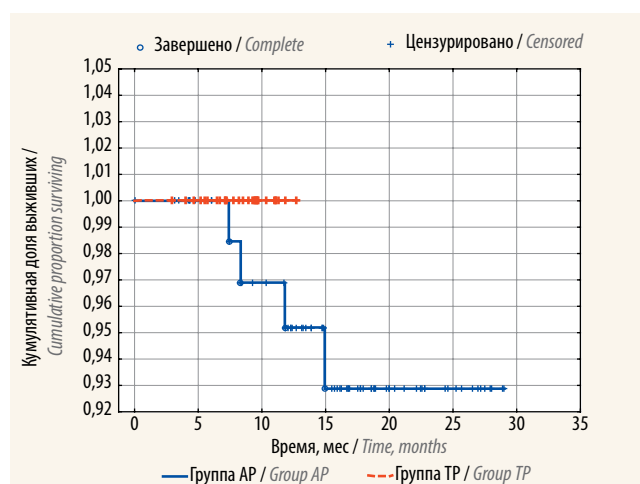


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных в исследуемых группах
Fig. 3. Relapse-free survival of patients in the groups studied

сичность [13]. В нашем исследовании данный профиль токсичности не был отмечен.

Важными аспектами являются также интенсивность введения и доза препарата. В 1990 г. J. Sardi и соавт. первыми предложили новый «быстрый» режим проведения НАХТ у больных РШМ, позволивший получить в сжатые сроки максимальный терапевтический ответ при сравнительно неизменившихся профиле и уровне токсичности [14].

Сопоставление данных исследования с данными литературы при анализе необходимого числа курсов НАХТ показало, что проведение 3 курсов НАХТ оптимально для достижения клинического регресса опухоли при приемлемом профиле токсичности. Токсичность оценивали по числу курсов НАХТ. В большинстве случаев токсичность была умеренной (токсичность I–II степени) и обратимой, что коррелирует с данными литературы [15, 16]. Кумулятивной токсичности выявлено не было. В обеих группах отмечалась нулевая медиана, что означает, что более 50 % проведенных курсов ХТ не сопровождалось токсическими явлениями.

Объективный ответ на НАХТ у больных составил 56,7–84,0 % в зависимости от режима НАХТ. В исследовании Н. Robova и соавт. [17] данный показатель составил 78,8 %, в то время как D.C. Park и соавт. продемонстрировали 90,7 % [18, 19].

Частота радикального хирургического вмешательства варьировала от 76,7 до 78,7 % для групп TP и AP соответственно. Полный патоморфологический регресс выявлен в 9,4–13,4 % случаев.

Степень патоморфологического регресса опухоли после НАХТ, по данным литературы, может являться важным прогностическим фактором безрецидивной и общей выживаемости больных, однако в нашем исследовании данной корреляции выявить не удалось, вероятно, ввиду малой событийности.

Также оценивали влияние схемы НАХТ на ближайшие результаты. Значимых различий в показателях выживаемости в исследуемых группах получено не было.

Низкодифференцированный рак характеризовался худшими показателями безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования в сравнении с другими гистологическими типами ($p > 0,05$).

Заключение

Рак шейки матки — высокоагрессивная злокачественная опухоль женской половой системы, занимающая 1-е место по встречаемости в репродуктивном возрасте. Это 2-й наиболее часто диагностируемый рак и 3-я причина смерти среди женщин, страдающих онкологическими заболеваниями [1, 2].

На текущий момент тактика ведения пациенток с местно-распространенным РШМ заключается в проведении курса радикальной ХЛТ [3, 11]. Несмотря на доказанную эффективность, результаты лечения остаются неудовлетворительными, более 25 %

женщин умирают от прогрессирования заболевания на 1-м году после лечения, рецидив в зоне облучения возникает в 10–40 % случаев, отдаленные метастазы регистрируются у 35 % пациенток [5, 19].

Долгое время РШМ считался химиорезистентной опухолью. С конца 1980-х годов основные исследования посвящены изучению роли различных вариантов НАХТ в комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного РШМ.

Результаты исследования свидетельствуют о клинической значимости дозоинтенсивной НАХТ в лечении РШМ, расширяют перспективы лечения данной патологии.

Результаты работы могут служить основанием для планирования рандомизированного проспективного исследования по изучению эффективности и токсичности комбинированной платиносодержащей НАХТ у больных местно-распространенным РШМ с целью получения данных со значимым доказательным уровнем для последующей индивидуализации лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A. Global Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;0:1–31.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMI RTS” Minzdrava Ros-sii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
3. 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(8):1606–13. PMID: 10764420. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
4. Важенин А.В. Особенности многокомпонентного лечения запущенных форм рака шейки матки с применением индукционной полихимиотерапии. Очерки лучевой терапии рака шейки матки. Челябинск, 2002. С. 144–2002. [Vazhenin A.V. Multicomponent treatment of advanced cervical cancer using induction polychemotherapy. Radiation therapy of cervical cancer. Chelyabinsk, 2002. P. 144–2002. (In Russ.)].
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 463 с. [Bokhman Ya.V. Gynecological oncology: a guideline. Leningrad: Meditsina, 1989. 463 p. (In Russ.)].
6. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD007406. PMID: 23235641. DOI: 10.1002/14651858.CD007406.pub3.
7. Саевец В.В. Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли. Злокачественные опухоли 2014;3:40–5. [Saevets V.V. Multicomponent treatment of locally advanced cervical cancer according to the histological structure of the tumor. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2014;3:40–5. (In Russ.)].
8. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Неoadъювантная химиотерапия при лечении местно-распространенного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2013;2(56): 18–24. [Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2013;2(56):18–24. (In Russ.)].
9. Вашакмадзе С.Л. Возможности современной ультразвуковой диагностики в оценке эффекта неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Vashakmadze S.L. Ultrasound diagnostics in assessing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2016. (In Russ.)].
10. Thigpen T. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Cancer 1981;48:899–903.
11. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003;39(17):2470–86. PMID: 14602133.
12. Dueñas-Gonzalez A., López-Graniel C., González-Enciso A. et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. Ann Oncol 2003;14(8):1278–84. PMID: 12881393.
13. Vizza E., Pellegrino A., Milani R. et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2–IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Eur J Surg Oncol 2011;37(4):364–9. PMID: 21194881. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.12.001.
14. Sardi J., Sananes C., Giaroli A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1990;38(3):486–93. PMID: 1699851.

15. Esserman L.J., Woodcock J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs. *JAMA* 2011;306(23):2608–9. PMID: 22187281. DOI: 10.1001/jama.2011.1837.
16. Gupta S., Maheshwari A., Parab P. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1548–55. PMID: 29432076. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
17. Robova H., Rob L., Halaska M.J. et al. High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128(1):49–53. PMID: 23063763. DOI: 10.1016/j.ygy-no.2012.10.002.
18. Park D.C., Kim J.H., Lew Y.O. et al. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):59–63. PMID: 14751139.
19. Park D.C., Suh M.J., Yeo S.G. Neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):943–7. PMID: 19574789. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a23c2e.

Вклад авторов

О.А. Смирнова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Н.Э. Бондарев: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
 Е.А. Ульрих: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
 Н.А. Микая: получение данных для анализа;
 А.С. Петрова: написание текста рукописи;
 А.В. Абрамова: обзор публикаций по теме статьи;
 А.О. Иванцов: получение данных для анализа;
 Т.В. Городнова: получение данных для анализа;
 Е.А. Некрасова: получение данных для анализа;
 О.Е. Лавринович: получение данных для анализа;
 А.А. Сидорук: получение данных для анализа;
 А.Ф. Урманчеева: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
 И.В. Берлев: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

O.A. Smirnova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 N.E. Bondarev: developing the research design, article writing;
 E.A. Ulrikh: developing the research design, scientific editing;
 N.A. Mikaya: obtaining data for analysis;
 A.S. Petrova: article writing;
 A.V. Abramova: reviewing of publications of the article's theme;
 A.O. Ivantsov: obtaining data for analysis;
 T.V. Gorodnova: obtaining data for analysis;
 E.A. Nekrasova: obtaining data for analysis;
 O.E. Lavrinovich: obtaining data for analysis;
 A.A. Sidoruk: obtaining data for analysis;
 A.F. Urmancheeva: developing the research design, scientific editing;
 I.V. Berlev: developing the research design, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Смирнова / O.A. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-1140-6578>
 Н.А. Микая / N.A. Mikaya: <https://orcid.org/0000-0002-5401-899X>
 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 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: 30.11.2018. **Принята к публикации:** 25.12.2018.

Article received: 30.11.2018. **Accepted for publication:** 25.12.2018.

Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность

М.О. Очиров¹, А.Ю. Кишкина¹, Л.А. Коломиец^{1, 2}, В.И. Чернов^{1, 3}

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;
Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»;
Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 30

Контакты: Максим Олегович Очиров maksimf@mail.ru

Настоящий обзор литературы посвящен концепции биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком эндометрия, приобретающей все большее признание и входящей в современные стандарты хирургического лечения данной патологии. Картирование сторожевых лимфатических узлов надежно, имеет специфичность 100 % и может стать дополнительным фактором в определении показаний для проведения адъювантной терапии при условии проведения углубленного патоморфологического исследования, которое должно сопровождаться выполнением иммуногистохимического исследования и ультразвукового исследования.

Ключевые слова: рак эндометрия, сторожевые лимфатические узлы, лимфаденэктомия

Для цитирования: Очиров М.О., Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):65–71.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-65-71

Sentinel lymph nodes biopsy in the surgical treatment of endometrial cancer: history and present

M.O. Ochirov¹, A.Yu. Kishkina¹, L.A. Kolomiets^{1, 2}, V.I. Chernov^{1, 3}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;
5 Kooperativny St., 634009 Tomsk, Russia;

²Siberian State Medical University; 2 Moskovsky Tract, 634050 Tomsk, Russia;

³National Research Tomsk Polytechnic University; 30 Lenin Avenue, 634050 Tomsk, Russia

This article reviews the concept of sentinel lymph node biopsy in patients with endometrial cancer. This technique is becoming increasingly appreciated and was included into the latest standards of surgical treatment for gynecological cancers. Sentinel lymph node mapping is a reliable and highly specific (100 %) method, which can be used for determining the indications for adjuvant therapy in addition to a detailed pathomorphological examination that should include immunohistochemical testing and ultrastaging.

Key words: endometrial cancer, sentinel lymph nodes, lymph node dissection

For citation: Ochirov M.O., Kishkina A.Yu., Kolomiets L.A., Chernov V.I. Sentinel lymph nodes biopsy in the surgical treatment of endometrial cancer: history and present. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):65–71.

В 1988 г. Международная федерация гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) представила концепцию хирургического вмешательства при раке эндометрия (РЭ), и в 2005 г. Американский колледж акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) рекомендовал хирургическое лечение в качестве основного компонента лечения РЭ [1].

Хирургическое лечение, согласно руководящим принципам Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), включает тотальную гистерэктомию с двусторонней сальпингоовариоэктомией и дополнительными манипуляциями, основанными на предоперационных и интраоперационных результатах обследования. Во время операции хирург должен оценить все перитонеальные поверхности и забрюшинные лимфатиче-

ские узлы (ЛУ). Все подозрительные ЛУ должны быть удалены, но степень лимфаденэктомии (ЛАЭ) должна основываться на рекомендациях NCCN [2]. Современные представления об адекватной ЛАЭ включают тазовую ЛАЭ, парааортальную ЛАЭ до уровня нижней брыжеечной артерии или парааортальную ЛАЭ вплоть до почечных артерий [3].

Сторонники ЛАЭ указывают на необходимость точной постановки диагноза, чтобы определить показания к адъювантной лучевой терапии и удалить метастатические ЛУ, нацеливаясь на послеоперационное излечение и потенциально уменьшая заболеваемость, связанную с ненужной лучевой терапией. Однако критика в отношении ЛАЭ основана на отсутствии рандомизированных исследований, демонстрирующих терапевтическую выгоду и заболеваемость лимфедемой с соответствующим качеством жизни и финансовыми последствиями. В результате практика оценки ЛУ широко варьирует.

Лимфаденэктомия: за и против

Имеются противоречивые данные о том, есть ли терапевтическая польза от проведения ЛАЭ у больных РЭ I клинической стадии. Ретроспективные исследования показали пользу от выполнения ЛАЭ, что не получило подтверждения в 2 проспективных исследованиях. По-видимому, явная польза от проведения ЛАЭ существует при клинически диагностированном метастатическом или увеличенном ЛУ [4, 5]. Вероятно, ЛАЭ также будет полезна и при удалении микроскопических метастазов, особенно при комбинированной тазовой и парааортальной ЛАЭ при РЭ высокого риска лимфогенного метастазирования [6, 7].

Тем не менее в исследовании ASTEC, выполненном Н. Kitchener и соавт., а также в совместном исследовании Р. Benedetti и соавт. была проведена оценка роли биопсии ЛУ при РЭ преимущественно низкого риска лимфогенного метастазирования и не было показано преимущества проведения тазовой ЛАЭ [8, 9]. В обоих исследованиях не зафиксировано никакой разницы в общей выживаемости, но выявлено большее количество послеоперационных осложнений, связанных с ЛАЭ. Выполнение ЛАЭ всем пациенткам с РЭ подвергает большую долю пациенток с низким риском прогрессирования повышенному риску хирургических осложнений. Двумя наиболее часто используемыми стратегиями при выполнении ЛАЭ являются оценка факторов риска лимфогенного метастазирования и оценка статуса сторожевого лимфатического узла (СЛУ).

Опухоли относятся к группе низкого риска лимфогенного метастазирования, если они имеют размер <2 см, высокую или умеренную степень дифференцировки и ограничены слизистой оболочкой или глубиной инвазии в миометрий <50 % [10]. Риск

метастазирования в ЛУ у таких больных чрезвычайно низкий, и у них можно безопасно избежать ЛАЭ.

Использование ЛАЭ на основе факторов риска требует наличия надежной интраоперационной патоморфологической оценки удаленного СЛУ, которая может быть ограничена для некоторых учреждений.

Ключевым аргументом против регулярного использования систематической ЛАЭ является предотвращение послеоперационных осложнений и лимфедем. Частота лимфедем после ЛАЭ составила 20–30 % [11]. Исследование ASTEC и совместное исследование в Италии показали, что у женщин, подвергшихся ЛАЭ, наблюдается риск увеличения лимфедемы в 8 раз, по сравнению с теми, кому ЛАЭ не проводилась.

При хирургическом лечении больных с ожирением возникают сложности в связи с плохой визуализацией. Кроме того, эти пациентки имеют сопутствующие заболевания, связанные с ожирением, что увеличивает риск периоперационных осложнений [12], помимо тех, которые влечет за собой сама ЛАЭ (лимфедемы, лимфокисты, неврологические осложнения) [11, 13, 14]. Кроме того, ЛАЭ увеличивает продолжительность операции, кровопотерю [15] и вероятность повреждений мочевых путей [16]. По оценкам исследований, примерно 10 % пациенток с РЭ ранней стадии неоперабельны в результате связанных с ожирением сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и связанное с диабетом повреждение органов [17]. Следовательно, возникает необходимость в минимально инвазивных хирургических процедурах для уменьшения послеоперационных осложнений, связанных с ЛАЭ [18]. Недавние исследования показали, что полная ЛАЭ может не иметь терапевтического эффекта у больных с РЭ ранних стадий [19]. Определение СЛУ может стать компромиссом проведению тазовой и парааортальной ЛАЭ у больных РЭ. Определение СЛУ основано на концепции, что метастазы в ЛУ являются результатом опухолевого процесса. Один или несколько ЛУ, называемых сторожевыми, оказываются первыми на пути оттока лимфы из пораженной опухоли зоны и первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Если СЛУ не поражен метастазом, все остальные регионарные ЛУ интактны.

Такой подход может помочь пациенткам избежать побочных эффектов, связанных с ЛАЭ [20].

Концепция и современные методики детекции сторожевых лимфатических узлов

Определение СЛУ как анатомически постоянно расположенного первого ЛУ на пути лимфатического оттока от органа впервые было дано Е.А. Gould и соавт. в работе, посвященной исследованию лимфодиссекции при опухолях околоушной слюнной железы [21].

Именно это подтолкнуло исследователей всего мира начать разработку концепции СЛУ.

Результаты первых практических исследований в этой области были приведены R.M. Cabanas (1977) в статье, посвященной лечению карциномы полового члена, где он сформулировал концепцию исследования СЛУ. При выполнении 100 лимфангиографий был выявлен лимфатический центр, впоследствии названный сторожевым, через который осуществлялся лимфатический дренаж от опухоли. В исследовании было продемонстрировано отсутствие метастазов в лимфатических коллекторах при отсутствии метастазов в СЛУ и увеличение 5-летней выживаемости у пациентов без метастазов в СЛУ [22].

В 1992 г. D.L. Morton и соавт. предложили использовать для интраоперационной детекции СЛУ витальный синий краситель isosulfan blue dye, который вводился по периметру опухоли во время операции, и через 30–60 мин происходило окрашивание СЛУ. При таком методе ложноотрицательные результаты встречались в 1 % случаев и составили 2 «несторожевых» ЛУ из 3079 исследованных ЛУ из 194 исследованных лимфатических коллекторов со СЛУ. Таким образом, этот метод имел высокую точность и идентифицировал пациентов с ранней стадией меланомы, которые имеют метастазы в ЛУ [23]. Эти результаты были подтверждены в дальнейших исследованиях у пациентов с меланомой кожи [24, 25]. Однако при дальнейшем изучении данного метода был выявлен ряд существенных недостатков, ограничивающих использование витальных красителей. При их применении происходит диффузное окрашивание опухоли, соединительной и жировой тканей, что затрудняет работу как хирурга, так и патоморфолога. Недостатком метода является и неизбирательность накопления красителя в СЛУ, что снижает точность диагностики [26]. Также к недостаткам isosulfan blue dye относят его расход, ограниченную доступность и риск (1,1 %) аллергической реакции (анафилаксия) [27].

Наиболее востребованным на сегодняшний день является использование изотоп-ассоциированного метода картирования СЛУ. В 1993 г. J.C. Alex и D.N. Krag предложили использовать неинвазивный метод локализации СЛУ с помощью гамма-зонда [28]. На дооперационном этапе диагностика ЛУ осуществляется при помощи стационарного гамма-томографа. Интраоперационное определение СЛУ выполняется при помощи портативного гамма-сканера путем измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах [26]. J.C. Alex и D.N. Krag отметили ряд потенциальных преимуществ использования радиоактивного лимфотропного коллоида и портативного гамма-сканера. Картирование СЛУ с помощью изотоп-ассоциированного метода позволяет точно определять локализацию СЛУ как интраоперационно, так

и на дооперационном этапе. Использование интраоперационного гамма-сканера позволяет хирургу убедиться в удалении именно СЛУ по уровню накопления в нем радиоизотопа, поскольку современные радиоизотопы избирательно накапливаются в СЛУ и не распространяются по лимфатическим коллекторам. Также способ легок и прост в использовании и не требует наличия отдельных визуализирующих систем. Дальнейшее совершенствование позволило использовать данный способ для поиска СЛУ в других локализациях и в других медицинских центрах.

С развитием технологий стало возможно использование комбинированных систем, включающих как витальный краситель, так и радиоактивный лимфотропный коллоид. J.J. Albertini и соавт. показали увеличение показателей выявления СЛУ с 69,5 % при использовании только isosulfan blue dye и 83,5 % при использовании радиоизотопа до 96 % при сочетании этих методов [29].

Используемые до последнего времени витальные красители имели низкие показатели выявления СЛУ, не превышавшие 60–70 %, в связи с чем продолжался поиск наиболее оптимальных красителей. Самым перспективным в этом плане стал флуоресцентный маркер indocyanine green dye (ICG). ICG – флуоресцентный краситель, разработанный в 1955 г. для фотографии в ближнем инфракрасном диапазоне, применялся в клинической практике с 1956 г. [30]. Для биопсии СЛУ ICG впервые было предложено использовать в 1999 г., у больных раком молочной железы, и, по данным японских авторов, частота выявления СЛУ составила 73 % [31].

Все вышеперечисленные методы картирования СЛУ нашли применение в лечении больных РЭ. Проведенные многочисленные одноцентровые исследования продемонстрировали противоречивые результаты, показав, что ICG превосходит синий краситель в сочетании с радиоизотопом при двустороннем уровне обнаружения СЛУ, в то же время частота одностороннего обнаружения СЛУ идентична у этих методов и составляет порядка 80 % [32, 33]. Однако многоцентровое ретроспективное исследование не показало разницы между этими двумя методами [34]. Таким образом, вопрос об оптимальном методе детекции СЛУ остается открытым и требует проведения рандомизированных многоцентровых исследований.

Регионарное метастазирование и пути лимфооттока

Одним из важных аспектов в понимании проблемы картирования СЛУ у больных РЭ является знание путей лимфооттока и принципов метастазирования.

Анатомия лимфатической системы матки широко изучалась в XIX веке и первой половине XX века [35–38]. Сначала осматривали трупы женщин, умерших

после родов вследствие лихорадки, и гной использовали как индикатор во время вскрытия. Позже разработали различные методы инъекций, такие как инъекция ртутью [35–37]. Многие исследования были проведены у новорожденных [39]. Были визуализированы следующие лимфатические пути:

- 1) верхний парацервикальный путь (также называемый наружной подвздошной, предуретральной или первичной ножкой), который проходит вдоль маточной артерии и собирает лимфу к наружным подвздошным и запирательным ЛУ;
- 2) нижний парацервикальный путь (также называемый задней, подчревной или ретроуретральной ножкой), который проходит вдоль маточной вены и собирает лимфу к внутренним подвздошным и пресакральным ЛУ;
- 3) нетазовый путь, который проходит вдоль воронкотазовой связки к парааортальным ЛУ.

Некоторые авторы описывают 4-й путь, который проходит через круглые связки матки и заканчивается вне малого таза, в бедренном узле [30].

Часто лимфатический дренаж из шейки матки описывают отдельно от матки, хотя он имеет такое же эмбриональное происхождение, и описаны анастомозы между верхними и нижними парацервикальными путями в параметральной клетчатке [35–38].

Исторически сложились споры о наличии ЛУ в параметральной клетчатке, хотя об этом сообщалось несколькими авторами [38, 40].

Некоторым авторам не удалось визуализировать нижний парацервикальный путь. Одна из возможных причин заключается в том, что ЛУ могут атрофироваться вследствие возраста [36, 38].

Знания о лимфатической системе матки помогают понять хирургический алгоритм определения СЛУ. Существует 2 последовательных лимфатических пути, связанных со СЛУ: верхний парацервикальный и нижний парацервикальный. Верхний парацервикальный путь хорошо известен, так как именно вдоль его бассейнов проводится ЛАЭ у больных РЭ [41–43]. Знание этих путей важно по 2 причинам. Во-первых, с участием использования концепции СЛУ при РЭ и отказа от ЛАЭ должен применяться алгоритм, включающий диагностику всех тазовых путей, а не только верхнего парацервикального. Во-вторых, появление изолированных парааортальных метастазов, которые, предположительно, распространяются вдоль воронкотазовой связки, является аргументом для выявления парааортальных СЛУ [44]. Метастазирование опухолевых клеток не всегда происходит по нижнему парацервикальному пути, продолжающемуся до парааортальной области. Кроме того, было показано, что патоморфологическое ультрастадирование увеличивает частоту обнаружения микрометастазов у пациентов с РЭ [45].

Дальнейшие исследования необходимы для определения клинического значения обнаружения СЛУ и выполнения ЛАЭ [46]. Хотя наиболее часто используемый алгоритм обнаружения СЛУ не заключается в пропаганде потребности идентификации этих узлов вдоль обоих тазовых лимфатических путей, исследование с использованием этого алгоритма позволяет выявить пресакральные СЛУ [47–49].

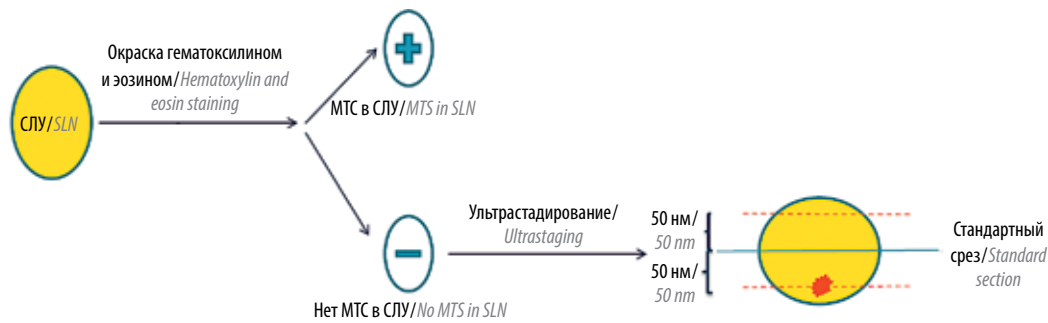
Учитывая анатомию лимфатической системы матки, рассматривают 3 способа введения индикатора для детекции СЛУ: инъекции в шейку матки, гистероскопическую инъекцию в перитуморальное пространство и инъекции в миометрий.

Наиболее изученным, простым и востребованным способом введения идентифицирующего агента является инъекция в шейку матки. В 2011 г. было проведено перспективное многоцентровое когортное исследование, в котором для введения идентифицирующего средства использовался этот метод. Он считается простым и наиболее используемым для определения СЛУ при РЭ. Кроме того, частота обнаружения СЛУ при инъекции препаратов в шейку матки выше, чем при введении в тело матки: 62–100 % против 73–95 % соответственно.

Современные рекомендации в детекции сторожевых лимфатических узлов при раке эндометрия: ключевые моменты

Согласно современным рекомендациям (NCCN, v. 2.2018) в детекции СЛУ при РЭ выделяют несколько ключевых моментов.

1. Определение СЛУ может приравниваться к хирургическому стадированию при отсутствии признаков поражения ЛУ по данным предоперационного обследования или при исключении распространения опухоли за пределы матки.
2. Инъекция идентифицирующего агента в шейку матки обеспечивает его превосходное проникновение в зону тазовых и парааортальных ЛУ. Таким образом, данный способ введения является наиболее простым и востребованным способом картирования СЛУ при РЭ.
3. Чаще всего в шейку матки вводят радиоактивный меченый технеций-99m (^{99m}Tc) коллоид, при этом частота обнаружения СЛУ остается достаточно высокой — от 80 до 100 %; цветные красители доступны в различных формах (изосульфановый синий 1 % и метиленовый синий 1 %, запатентованный синий 2,5 % натрий), однако демонстрируют достаточно низкий уровень обнаружения СЛУ (до 60–70 %). Недавно появившийся новый витальный краситель индоцианин зеленый требует наличия специализированной ближней инфракрасной камеры для локализации СЛУ.



Алгоритм ультрastaдирования сигнального лимфатического узла у больных раком эндометрия (Memorial Sloan Cettering Cancer Center, 2013). СЛУ — сигнальный лимфатический узел, МТС — метастазирование

Memorial Sloan Cettering Cancer Center's Pathologic Ultrastaging Algorithm for Sentinel Lymph Nodes in patients with endometrial cancer, 2013. SLN — sentinel lymph node, MTS — metastasis

4. Ультрastaдирование позволяет выявлять микрометастазы, что является еще одним существенным преимуществом определения СЛУ для проведения хирургического стадирования (см. рисунок).
5. Определение СЛУ при РЭ надежно, имеет специфичность 100 % и может стать дополнительным фактором в определении показаний для проведения адъювантной терапии при условии проведения углубленного патоморфологического исследования, которое должно сопровождаться проведением иммуногистохимического исследования и ультрastaдирования.

Таким образом, в настоящее время большинство авторов рекомендуют использование существующих протоколов при решении вопросов о картировании СЛУ. В то же время в рекомендациях Европейского общества онкогинекологов (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) от 2018 г. биопсия СЛУ все еще называется экспериментальным методом, но многочисленные исследования показывают, что она приемлема. При биопсии СЛУ увеличивается частота выявления микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в ЛУ, однако значение этих результатов пока не до конца ясно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006;95(Suppl 1): S105–43. PMID: 17161155. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60031-3.
2. Gehrig P.A., Clark L.H. The role of lymphadenectomy in endometrial cancer, Part 1. Ob Gyn News 2016. Available at: <https://www.mdedge.com/obgyn/article/111789/gynecologic-cancer/role-lymphadenectomy-endometrial-cancer-part-1>.
3. Ballester M., Dubernard G., Lécuru F. et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol 2011;12(5):469–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70070-5.
4. Havrilesky L.J., Cragun J.M., Calingaert B. et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. Gynecol Oncol 2005;99(3):689–95. PMID: 16126261. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.07.014.
5. Bristow R.E., Zahurak M.L., Alexander C.J. et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. Int J Gynecol Cancer 2003;13(5):664–72. PMID: 14675352.
6. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet 2010;375(9721):1165–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62002-X.
7. Chan J.K., Cheung M.K., Huh W.K. et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer 2006;107(8):1823–30. PMID: 16977653. DOI: 10.1002/cncr.22185.
8. ASTEC study group, Kitchener H., Swart A.M. et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet 2009;373(9658):125–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3.
9. Benedetti P., Basile S., Maneschi F. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008;100(23):1707–16. DOI: 10.1093/jnci/djn397.
10. Mariani A., Dowdy S.C., Cliby W.A. et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. Gynecol Oncol 2008;109(1):11–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.023.
11. Yost K.J., Chevillet A.L., Al-Hilli M.M. et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. Obstet Gynecol 2014;124(2 Pt 1):307–15. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000372.
12. Bouwman F., Smits A., Lopes A. et al. The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery: An institutional study and systematic review of the literature. Gynecol Oncol 2015;139(2):369–76. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.09.020.
13. Biglia N., Librino A., Ottino M.C. et al. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. Int J Gynecol

- Cancer 2015;25(3):521–5. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000341.
14. Achouri A., Huchon C., Bats A.S. et al. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(1):81–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.10.011.
 15. Orr J.W.Jr., Holimon J.L., Orr P.F. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(4):777–88;discussion 788–9.
 16. Mariani A., Dowdy S.C., Cliby W.A. et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):200–8. PMID: 16510174. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.01.032.
 17. Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4225–30. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4638.
 18. Walker J.L., Piedmonte M.R., Spirtos N.M. et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5331–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.3248.
 19. May K., Bryant A., Dickinson H.O. et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub2.
 20. Scelzo C., Corrado G., Patrizi L. et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a literature review and state of the art. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;27(4):147–53. DOI: 10.14660/2385-0868-29.
 21. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–8. PMID: 13828575.
 22. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–66. PMID: 837331.
 23. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–9. PMID: 1558490.
 24. Morton D.L., Thompson J.F., Alistair J. Sentinel node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307–17. PMID: 17005948. DOI: 10.1056/NEJMoa060992.
 25. Morton D.L., Hoon D.S., Cochran A.J. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003;238(4):538–49. PMID: 14530725. DOI: 10.1097/01.sla.0000086543.45557.cb.
 26. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г. и др. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов. *Сибирский онкологический журнал* 2008;4(28):5–10. [Chernov V.I., Afanasyev S.G., Sinilkin I.G. et al. Radionuclide methods for detecting sentinel lymph nodes. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2008;4(28):5–10. (In Russ.).]
 27. Albo D., Wayne J.D., Hunt K.K. et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182(4):393–8. PMID: 11720678.
 28. Alex J.C., Krag D.N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2(3):137–43. PMID: 8252203.
 29. Albertini J.J., Cruse C.W., Rapaport D. et al. Intraoperative radio-lymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223(2):217–24. PMID: 8597518.
 30. Brooker L.G. Some recent developments in the chemistry of photographic sensitizing dyes. *Experientia Suppl* 1955;2:229–57.
 31. Motomura K., Inaji H., Komoike Y. et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29(12):604–7. PMID: 10721942.
 32. Buda A., Crivellaro C., Elisei F. et al. Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer (99m)Tc and/or blue dye. *Ann Surg Oncol* 2016;23(7):2183–91. PMID: 26714944. DOI: 10.1245/s10434-015-5022-1.
 33. Imboden S., Papadia A., Nauwerk M. et al. A comparison of radiocolloid and indocyanine green fluorescence imaging, sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer undergoing laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4198–203. PMID: 26122376. DOI: 10.1245/s10434-015-4701-2.
 34. Papadia A., Zapardiel I., Bussi B. et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99(m) with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(3):475–80. PMID: 27812854. DOI: 10.1007/s00432-016-2297-y.
 35. Peiser E. Anatomische und klinische Untersuchungen über den Lymphapparat des Uterus mit besonderer Berücksichtigung der Totalexstirpation bei Carcinoma uteri. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie* 1898;39:259–325.
 36. Bruhns C. Über die Lymphgefäße der weiblichen Genitalien nebst einigen Bemerkungen über die Topographie der Leistenröhren. *Archiv für Anatomie und Physiologie* 1898;57–83.
 37. Ackerman L.V., Regato J. Cancer. Diagnosis, treatment and prognosis. St Louis: The CV Mosby Company, 1947.
 38. Reiffenstahl G. Lymphatics of the female genital organs. Philadelphia: Lippincott Company, 1964.
 39. Kroemer P. Die Lymphorgane der weiblichen Genitalien und ihre Veränderungen bei malignen Erkrankungen des Uterus. *Archiv für Gynaekologie* 1904;73:57–158.
 40. Döderlein A., Krönig B. Operative gynaekologie. Leipzig: Verlag von Georg Thieme, 1912.
 41. Hirahatake K., Hareyama H., Sakuragi N. et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65(2):82–7. PMID: 9209518.
 42. Koh W., Abu-Rustum N., Bean S. et al. Uterine neoplasms – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2017 (v. 1.2018).
 43. Fotopoulou C., Savvatis K., Kraetschell R. et al. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149(2):199–203. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.021.
 44. Bodurtha Smith A.J., Fader A.N., Tanner E.J. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):459–76.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.11.1033.
 45. Kim C.H., Soslow R.A., Park K.J. et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(5):964–70. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182954da8.
 46. Amant F., Mirza M.R., Koskas M. et al. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(Suppl 2):S96–104. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.005.
 47. Rossi E.C., Kowalski L.D., Scalici J. et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(3):384–392. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2.
 48. Abu-Rustum N.R. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(2):288–97. PMID: 24586087.
 49. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Ибрагимов З.Н. и др. Индоцианин зеленый (ICG) в детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия и шейки матки. *Вопросы Онкологии* 2015;61(3):471–6. [Berlev I.V., Ulrikh E.A., Ibragimov Z.N. et al. Indocyanine green (ICG) in the detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial and cervical cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(3):471–6. (In Russ.).]

Вклад авторов

М.О. Очиров: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Ю. Кишкина: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Л.А. Коломиец: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация;
В.И. Чернов: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация.

Authors' contributions

M.O. Ochirov: developing the article's design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.Yu. Kishkina: developing the article's design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
L.A. Kolomiets: reviewing of publications of the article's theme, article editing, scientific consultation;
V.I. Chernov: reviewing of publications of the article's theme, article editing, scientific consultation.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.О. Очиров/M.O. Ochirov: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>
А.Ю. Кишкина/A.Yu. Kishkina: <https://orcid.org/0000-0003-2560-0996>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Лимфатические кисты после хирургического лечения онкогинекологических больных: факторы риска, диагностика и лечение

Т.Т. Роговская¹, И.В. Берлев^{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

Контакты: Татьяна Томовна Роговская t.rogovskaya@gmail.com

Лимфатические кисты, или лимфоцеле — одно из самых частых осложнений тазовой и парааортальной лимфодиссекции у онкогинекологических больных. Несмотря на широкую встречаемость данного осложнения, в современной литературе не определены оптимальные рекомендации по лечению и диагностике лимфоцеле. В статье приводится обсуждение и анализ данных литературы о частоте возникновения лимфатических кист, факторах риска их формирования и существующих методах диагностики и лечения.

Ключевые слова: лимфатические кисты, лимфоцеле, тазовая лимфаденэктомия, парааортальная лимфаденэктомия

Для цитирования: Роговская Т.Т., Берлев И.В. Лимфатические кисты после хирургического лечения онкогинекологических больных: факторы риска, диагностика и лечение. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):72–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-72-79

Lymphatic cysts after gynecological cancer surgery: risk factors, diagnosis and treatment

T.T. Rogovskaya¹, I.V. Berlev^{1, 2}

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

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

Lymphatic cysts, also known as lymphocele, are one of the most common complications after pelvic and paraaortic lymph node dissection in patients with gynecological cancers. Despite the high incidence of this complication, no specific guidelines on the diagnosis and treatment of lymphocele have been developed so far. This article analyzes the incidence of lymphatic cysts, risk factors, and currently available options for their diagnosis and treatment.

Key words: lymphatic cysts, lymphocele, pelvic lymphadenectomy, paraaortic lymphadenectomy

For citation: Rogovskaya T.T., Berlev I.V. Lymphatic cysts after gynecological cancer surgery: risk factors, diagnosis and treatment. Oukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):72–9.

Введение

Тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия является неотъемлемой частью хирургического лечения большинства онкогинекологических больных. Комплексное хирургическое стадирование, включающее лимфодиссекцию, позволяет в полном объеме провести хирургическое лечение, определить степень распространения заболевания, обозначить необходимость адъювантной терапии и максимально снизить риск рецидива [1, 2]. Тем не менее пациенты, перенесшие лимфодиссекцию, часто страдают от различных

послеоперационных осложнений, в частности обусловленных нарушением целостности лимфатического аппарата. Стенка лимфатического сосуда содержит малую долю гладкой мускулатуры и не способна к вазоконстрикции, вследствие этого лимфатические сосуды остаются в открытом состоянии в течение 48 ч после травмы [3]. Массивное повреждение лимфатических сосудов в результате лимфодиссекции приводит к развитию послеоперационных лимфатических осложнений — лимфатических кист, лимфедемы, лимфореи [4].

Общая характеристика и частота формирования лимфатических кист

Лимфатические кисты (лимфоцеле) представляют собой скопление свободной лимфы в ретроперитонеальном пространстве, в местах, где была выполнена лимфодиссекция — по ходу подвздошных лимфатических сосудов, в obturatorной ямке [5, 6]. Ограниченное скопление лимфатической жидкости, впоследствии образующее лимфатическую кисту, может наблюдаться с одной стороны таза либо быть двусторонним. В литературе описаны примеры того, что лимфатические кисты чаще встречаются в левой подвздошной области [7]. Вероятно, это можно объяснить тем, что структура лимфатической системы малого таза несимметрична, ряд исследователей отмечают, что в левой подвздошной области лимфатических узлов (ЛУ) может быть вдвое больше [8–10]. По своей природе лимфоцеле являются ложными кистами, поскольку в их оболочке отсутствует эпителиальная выстилка, а стенка капсулы формируется из сгустков фибрина, которые впоследствии

формируют плотную фиброзную соединительную ткань.

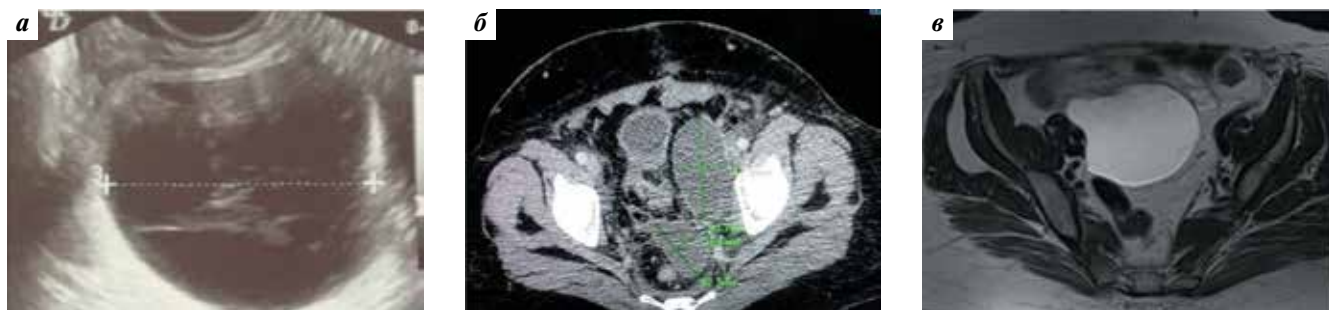
По данным литературы, лимфатические кисты встречаются у 15,4–88,0 % больных, перенесших тазовую лимфаденэктомию (см. таблицу). Большинство лимфатических кист достигают небольшого размера, протекают бессимптомно и становятся находками при плановом послеоперационном обследовании пациентов. Такие лимфатические скопления могут регрессировать самостоятельно [11]. Продолжающийся рост лимфатической кисты способствует формированию ряда осложнений: боли в нижних отделах живота, дизурических явлений, отеков наружных половых органов, мягких тканей лона и нижних конечностей [12]. При сдавлении окружающих анатомических структур могут развиваться тонкокишечная непроходимость, гидронефроз, гидроуретер, тромбозы вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии как их следствие [13]. Присоединение инфекции и образование абсцесса забрюшинного пространства может привести к таким крайне тяжелым осложнениям,

Исследования частоты формирования лимфатических кист
Studies assessing the incidence of lymphatic cysts

Исследование Study	Число больных Number of patients	Тип опухоли Tumor type	Метод обследования Examination method	Число больных с лимфатическими кистами, n (%) Number of patients with lymphatic cysts, n (%)	Число больных с симптомными лимфатическими кистами, n (%) Number of patients with symptomatic lymphatic cysts, n (%)
Kim H. et al., 2004 [17]	264	РШМ, РЭ, РЯ CC, EC, OC	УЗИ/КТ/МРТ USI/CT/MRI	—	50/264 (18,0)
Franchi M. et al., 2007 [18]	234	РШМ, РЭ, РВ CC, EC, VC	УЗИ/КТ USI/CT	49/234 (20,9)	8/234 (3,4)
Tam K. et al., 2008 [7]	108	РШМ, РЭ, РЯ, РВ CC, EC, OC, VC	УЗИ USI	48/108 (44,0)	1/108 (0,9)
Chezzi F. et al., 2012 [4]	261	РЭ EC	УЗИ USI	19/123 (15,4)	7/123 (5,7)
Kondo E. et al., 2013 [15]	321	РШМ, РЭ, РЯ CC, EC, OC	КТ CT	282/321 (88,0)	—
Achouri A. et al., 2013 [19]	88	РШМ, РЭ, РЯ CC, EC, OC	УЗИ/КТ USI/CT	—	31/88 (34,5)
Zikan M. et al., 2015 [20]	800	РШМ, РЭ, РЯ CC, EC, OC	УЗИ и КТ USI and CT	161/800 (20,1)	46/800 (5,8)
Baraem Y. et al., 2017 [21]	371	РШМ, РЭ, РЯ CC, EC, OC	УЗИ/КТ/МРТ USI/CT/MRI	58/238 (24,4)	17/238 (7,1)

Примечание. РШМ — рак шейки матки, РЭ — рак эндометрия, РЯ — рак яичника, РВ — рак влагалища, УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. CC — cervical cancer, EC — endometrial cancer, OC — ovarian cancer, VC — vaginal cancer, USI — ultrasound imaging, CT — computed tomography, MRI — magnetic resonance imaging.



Инструментальная диагностика лимфатических кист: а — ультразвуковое исследование; б — компьютерная томография; в — магнитно-резонансная томография

Instrumental diagnostics of lymphatic cysts: а — ultrasound imaging; б — computed tomography; в — magnetic resonance imaging

как разлитой перитонит, аррозивное кровотечение из наружной или внутренней подвздошных вен [14]. По данным ряда исследований, лимфатические кисты с клиническими симптомами встречаются в 0,9–34,5 % случаев (см. таблицу). По наблюдениям специалистов, до 90 % всех лимфатических кист формируются в первые 2–3 нед после операции [7, 15, 16].

Диагностика

Своевременная диагностика лимфатической кисты позволяет проследить динамику ее роста и предупредить развитие ее вторичных осложнений.

Клинически при наличии у больных лимфатической кисты определяется различных размеров тугоэластический, малоподвижный, обычно болезненный инфильтрат эллипсовидной формы, который располагается у крыла подвздошной кости. При влагалищно-прямокишечном исследовании в проекции подвздошных сосудов выявляется тугоэластической консистенции образование, неподвижное и в ряде случаев флюктуирующее [16].

Методом выбора диагностики лимфатических кист малого таза является ультразвуковое исследование [22]. Эхографическое исследование позволяет выявить скопления лимфы независимо от их локализации и размеров, а также проследить динамику развития лимфатической кисты и оценить состояние соседних анатомических структур. На ультразвуковом изображении лимфоцеле выглядит как дополнительное кистозное образование с тонкой стенкой, четкими контурами и жидкостным содержимым анэхогенной или неоднородной структуры (см. рисунок, а), имеющее округлую, овальную или продолговатую форму; иногда встречаются лимфоцеле формы песочных часов с внутренними перегородками или без них [23]. У более старых лимфатических кист содержимое может быть густым, визуализируются хорошо сформированная капсула, плотные перегородки и кальцификаты. Инфицированные лимфатические кисты характеризуются неомогенным гипоэхогенным содержимым, зачастую они болезненны при обследовании

с использованием трансабдоминального или вагинального датчика.

На изображениях, полученных с помощью компьютерной томографии, лимфатическая киста представляет собой гиподенсивный очаг с низкой плотностью — 18 единиц Хаунсфилда (НУ) (см. рисунок, б). Рентгеновская плотность инфицированной лимфатической кисты может повышаться до 24 НУ. На снимках магнитно-резонансной томографии лимфоцеле представляет собой гиперинтенсивную структуру с практически неразличимыми стенками на Т2-взвешенных изображениях и с минимальным поглощением — на постконтрастных Т1-взвешенных (см. рисунок, в) [24].

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с гематомой, абсцессом, воспалительным инфильтратом и мочевым затеком. Если есть сомнения в природе жидкостного образования, выявленного при лучевой диагностике, необходимо провести пункцию с забором жидкости для цитологического исследования. При пункции лимфоцеле жидкость, как правило, соломенно-желтого цвета, щелочной реакции, с удельным весом 1020–1030, основу клеточных элементов составляют лимфоциты (более 90 %), содержание белка — до 4 мг % [22, 25].

Факторы риска формирования лимфатических кист

Гипотезу о том, что количество удаленных ЛУ и их статус (N0 или N1) могут влиять на частоту формирования лимфоцеле, подтвердили в своем исследовании Е. Petru и соавт.: частота лимфатических кист у больных раком шейки матки с N1-статусом ЛУ была выше, чем в группе больных с N0-статусом (29 % против 14 %; $p < 0$) [26]. В последующем Н. Kim и соавт. обнаружили, что у больных с лимфоцеле во время оперативного лечения было удалено большее число ЛУ, чем у пациентов без данного осложнения ($26,8 \pm 14,82$ против $22,96 \pm 10,18$; $p = 0,03$) [17]. Расширение объема лимфодиссекции с удалением парааортальных лимфатических узлов также имеет влияние на формирование лимфатических кист. В одном из крупнейших

последних исследований М. Zikan и соавт. установили, что число удаленных ЛУ >27 — фактор риска образования лимфатических кист ($p < 0,001$) и независимый фактор риска возникновения симптомных лимфатических кист ($p = 0,009$). Положительный статус удаленных ЛУ авторы также отметили как фактор риска ($p = 0,009$) [20].

Влияние лучевой терапии как фактора риска описано в исследовании Н. Kim и соавт.: 29,2 % лимфатических кист в группе лучевой терапии и 15,6 % — у пациентов без радиологического лечения ($p = 0,01$) [17]. А. Achouri и соавт., анализируя 31 случай сформировавшихся симптомных лимфоцеле, не отметили зависимости указанного осложнения от наличия лучевой терапии ($p = 0,06$) [19]. Эти данные опровергли М. Zikan и соавт., обнаружившие статистически значимое меньшее число случаев лимфоцеле у пациентов, получивших послеоперационную лучевую терапию, по сравнению с группой без облучения (12,7 % против 22,5 %; $p = 0,002$). По мнению авторов, это можно объяснить реакцией рубцевания и фиброзной трансформацией облученных тканей, включая поврежденные при операции лимфатические сосуды [20].

Впервые связь дозы и длительности терапии низкомолекулярным гепарином с частотой формирования лимфатических кист в онкогинекологической практике обнаружили А. Sahbaz и соавт.: ретроспективно проанализированная длительность антикоагулянтной терапии у больных с лимфоцеле была в 2 раза дольше, чем у пациентов без данного осложнения ($p = 0,002$) [27]. Между тем известно, что злокачественные опухоли женской репродуктивной системы повышают риск гиперкоагуляции и развития венозных тромбоэмболических осложнений, поэтому назначение таким больным низкомолекулярного гепарина в периоперационном периоде является необходимой мерой профилактики [28]. Тем не менее риск формирования лимфатических кист в результате антикоагулянтной терапии, также как и риск кровотечений, следует учитывать при планировании оптимальной дозы и продолжительности введения низкомолекулярного гепарина.

Что касается индекса массы тела (ИМТ) больных как фактора риска формирования лимфоцеле, Н. Kim и соавт. однозначно отметили, что у больных с более высоким ИМТ лимфатические кисты встречаются чаще ($p = 0,004$) [17]. Авторы последующих исследований не получили достоверной взаимосвязи ИМТ с частотой лимфоцеле ($p = 0,34$ и $p = 0,93$ соответственно) [19, 29]. Исследователи из университета Праги опубликовали абсолютно противоположные результаты, показав, что ИМТ >28 и масса тела >75 кг являются фактором риска образования лимфатических кист, объяснив это тем, что у худых пациенток больше возможность выполнить лимфодиссекцию в радикальном объеме [20].

Дренирование малого таза после лимфаденэктомии традиционно считалось методом предупреждения формирования лимфатических кист [21, 30]. Установка дренажа преследовала цель контроля гемостаза, удаления остатков крови и лимфатической жидкости из области операционного вмешательства. Эта практика стала неотъемлемым правилом хирургии малого таза в онкогинекологии [31]. Тем не менее ряд исследований последних десятилетий поставили этот принцип под сомнение, показав, что у рутинного дренирования нет никаких преимуществ в снижении частоты послеоперационных лимфатических кист. Р. Benedetti-Panici и соавт. предположили, что на самом деле дренаж играет роль чужеродного тела, которое нарушает репаративную и абсорбирующую функции брюшины и провоцирует формирование лимфоцеле [32].

С целью подтверждения данной теории ученые из Европейской организации по изучению и лечению онкологических заболеваний (EORTC-GCG) организовали мультицентровое рандомизированное исследование в 1998–2000 гг. Включенных в исследование 234 больных раком шейки матки поделили на 2 равные группы: с дренированием после радикальной гистерэктомии и без. В течение 12 мес после операции частота формирования бессимптомных лимфатических кист в 1-й группе составила 18,8 %, во 2-й — 16,2 %. Симптомные лимфатические кисты чаще формировались в группе пациентов с дренажом (5,9 % против 0,9 %), но это различие не было статистически достоверно ($p = 0,06$) [33].

Систематический обзор Cochrane, опубликованный в 2014 г. и повторно пересмотренный в 2017 г., включил 4 крупнейших исследования по данному вопросу (всего 571 больного). К. Charoenkwan и С. Kietreerakool обнаружили, что в течение 4 нед после хирургического лечения у больных, которым выполнялась перитонизация малого таза, частота лимфоцеле была сравнима в 2 группах (с дренажом и без). Если же после лимфаденэктомии параметрии оставляли открытыми, частота формирования бессимптомных и симптомных лимфатических кист была выше у больных, которым устанавливали дренажи. Через 12 мес после хирургического лечения частота формирования лимфоцеле была сравнима в 2 группах, но сохранялась тенденция к увеличению частоты формирования симптомных лимфатических кист в группе дренирования [18].

До 1980-х годов общепринятым методом завершения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии была перитонизация забрюшинных пространств. Эта практика основывалась на убеждении, что сосуды после удаления ЛУ и окружающей их жировой клетчатки не должны оставаться в «открытом» состоянии. В последующие годы авторы ряда исследований показали,

что ушивание брюшины малого таза способствует формированию лимфатических кист [34, 35].

Отсутствие перитонизации малого таза, вероятно, способствует тому, что лимфатическая жидкость свободно мигрирует в брюшную полость, где реабсорбируется брюшиной, большим сальником и диафрагмой. Данная методика также не увеличивает частоту других осложнений, не связанных с нарушением целостности лимфатической системы (кровотечения, инфицирование, фистулы и др.) [36].

Лечение лимфатических кист

Большинство лимфатических кист протекают бессимптомно, становятся находкой при плановом послеоперационном обследовании и регрессируют самостоятельно. Такие лимфатические кисты, по мнению большинства авторов, не нуждаются в лечении. Консервативного и/или хирургического лечения требуют симптомные лимфатические кисты.

В.В. Олейник в 1996 г. предложил методику вскрытия и дренирования лимфатической кисты путем марсупиализации из внебрюшинного трансабдоминального доступа, редко — трансвагинального. Показанием к повторной лапаротомии были упорные отеки с явлениями сдавления подвздошных сосудов, признаки кишечной непроходимости, наличие гидронефроза или пиелонефроза, нагноение лимфоцеле [16].

Первое исследование применения лапароскопического вскрытия и дренирования лимфатических кист у 102 онкогинекологических больных опубликовали М. Radosa и соавт. Всего 132 лимфатические кисты были прооперированы, частота рецидивного формирования лимфоцеле составила 6,9 % [37]. Лапароскопическая марсупиализация лимфатических кист представляет собой достаточно сложную процедуру с относительно высоким риском конверсии в лапаротомию и интраоперационных осложнений. Это обусловлено наличием спаечного процесса после предыдущих операций, кроме того, в случае воспаления лимфатической кисты достаточно тяжело разграничить вовлеченные в воспалительный инфильтрат соседние анатомические структуры (петли кишечника, мочеточник, подвздошные сосуды). Выбор хирургического доступа в каждом конкретном случае должен опираться на индивидуальные особенности клинического течения лимфатических кист у пациента и опыт хирурга.

Простая аспирация содержимого лимфатической кисты, выполненная вслепую либо под ультразвуковым контролем, обычно применяется для дифференциальной диагностики, когда полученная жидкость отправляется на цитологическое исследование. Результаты выполнения простой аспирации для лечения лимфоцеле неудовлетворительные — частота рецидивов составляет 60–80 %, а также высок риск

инфицирования лимфоцеле после пункции (25–50 %) [38]. По мнению некоторых авторов, любая попытка пункции лимфатической кисты технически затрудняет хирургическое лечение в последующем — лимфатическую кисту после аспирации тяжелее идентифицировать интраоперационно [38]. Более успешным показал себя метод дренирования лимфоцеле под ультразвуковым контролем [39, 40].

Чрескожное дренирование лимфатической кисты с введением в ее полость склерозирующих агентов впервые было описано J. Teguеl и соавт. в 1983 г. [41]. По данным литературы, с этой целью используются различные склерозирующие вещества: бетадин, этанол, ампициллин, тетрациклин, доксициклин, блеомицин, фибриновый клей, тальк и др. Химическая реакция и локальное воспаление в полости лимфоцеле способствуют облитерации стенок кисты и лимфатических сосудов, предотвращая поступление лимфатической жидкости. Частота полного регресса лимфатических кист достигает 88–97 % при использовании данного метода, при этом риск рецидива оценивается в 3–7 % [42–46].

Перед проведением склеротерапии желательно выполнить не только ультразвуковое исследование, но и компьютерную томографию исследуемой области. Более того, наилучшим методом оценки размеров, локализации и наличия перегородок в полости лимфоцеле является контрастная фистулография. Этот метод также позволяет исключить экставазацию содержимого лимфатической кисты в брюшную полость, что является противопоказанием для введения агрессивных склерозирующих агентов.

Лечение инфицированных лимфатических кист представляет собой достаточно непростую терапевтическую проблему. Консервативное ведение с применением антибиотиков широкого спектра действия в небольшом числе случаев может быть основным методом лечения, с помощью которого получится избежать хирургического вмешательства. К сожалению, инфицированная лимфатическая киста — труднодоступная мишень для антибиотикотерапии: стенки кисты могут достигать значительной толщины, в них отсутствуют кровеносные сосуды, а внутреннее содержимое, богатое фибрином, является благоприятной средой для пролиферации микроорганизмов. Чрескожное дренирование в данном случае предпочтительнее лапароскопического или лапаротомного доступа, поскольку обеспечивает предотвращение попадания инфицированного содержимого в брюшную полость [47].

Все пациенты с инфицированными лимфатическими кистами требуют проведения антибиотикотерапии. По данным исследования I. Kawamura и соавт., у 13 пациентов с инфицированными лимфоцеле бактериальная флора в основном была представлена

грамположительными кокками: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *Enterococcus*, в 1 случае была выявлена *E. coli*; редко встречаются анаэробные микроорганизмы, такие как *Bacteroides fragilis* [48]. Эти микроорганизмы следует учитывать при планировании эмпирической антибиотикотерапии.

Заключение

Лимфатические кисты — одно из самых частых осложнений тазовой лимфаденоэктоми у онкогинекологических больных. В настоящее время ученые не пришли к консенсусу относительно факторов риска, влияющих на частоту возникновения данного осложнения. Большинство исследователей отмечают

следующие: количество удаленных ЛУ, наличие сочтанной тазовой и парааортальной лимфаденоэктоми, метастатическое поражение ЛУ, лапаротомный тип хирургического доступа. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос дренирования и перитонизации параметриев после лимфодиссекции. Несмотря на большое количество исследований, проводившихся с целью доказать влияние дренажей и перитонизации на формирование лимфатических кист, однозначный ответ и рекомендации на этот счет на сегодняшний день не получены. Авторы многочисленных исследований не пришли к единому мнению, какой метод лечения лимфатических кист можно назвать оптимальным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ballester M., Bendifallah S., Daraï E. European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer. *Bull Cancer* 2017;104(12):1032–8. PMID: 29173977. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.10.006.
2. Cibula D., Pötter R., Planchamp F. et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2018;127(3):404–16. PMID: 29728273. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.03.003.
3. Weinberger V., Cibula D., Zikan M. Lymphocele: prevalence and management in gynecological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14(3):307–17. PMID: 24483760. DOI: 10.1586/14737140.2014.866043.
4. Ghezzi F., Uccella S., Cromi A. et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):259–67. PMID: 21695563. DOI: 10.1245/s10434-011-1854-5.
5. Ilancheran A., Monaghan J.M. Pelvic lymphocyst — a 10-year experience. *Gynecol Oncol* 1988;29(3):333–6. PMID: 3345953.
6. Mori N. Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *J Jpn Obstet Gynecol Soc* 1955;2(2):178–203. PMID: 13286539.
7. Tam K.F., Lam K.W., Chan K.K., Ngan H.Y. Natural history of pelvic lymphocysts as observed by ultrasonography after bilateral pelvic lymphadenectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(1):87–90. PMID: 18548478. DOI: 10.1002/uog.5345.
8. McMahon C.J., Rofsky N.M., Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010;254:31–46. PMID: 20032141. DOI: 10.1148/radiol.2541090361.
9. Lengele B., Scalliet P. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Part III: Pelvis and lower limbs. *Radiother Oncol* 2009;92(1):22–33. PMID: 19095323. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.11.007.
10. Hedgire S.S., Pargaonkar V.K., Elmi A. et al. Pelvic nodal imaging. *Radiol Clin North Am* 2012;50(6):1111–25. PMID: 23122041. DOI: 10.1016/j.rcl.2012.08.002.
11. Tinelli A., Mynbaev O.A., Tsin D.A. et al. Lymphocele prevention after pelvic laparoscopic lymphadenectomy by a collagen patch coated with human coagulation factors: a matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(5):956–63. PMID: 23574881. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31828eeea4.
12. Yin H., Gui T. Comparative analyses of postoperative complications and prognosis of different surgical procedures in stage II endometrial carcinoma treatment. *Onco Targets Ther* 2016;9:781–6. PMID: 26937200. DOI: 10.2147/OTT.S95806.
13. Kim Y.H., Shin H.J., Ju W., Kim S.C. Prevention of lymphocele by using gelatin-thrombin matrix as a tissue sealant after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic cancers: a prospective randomized controlled study. *J Gynecol Oncol* 2017;28(3):e37. PMID: 28382800. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e37.
14. Hiramatsu K., Kobayashi E., Ueda Y. et al. Optimal timing for drainage of infected lymphocysts after lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(2):337–41. PMID: 25594145. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000353.
15. Kondo E., Tabata T., Shiozaki T. et al. Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(3):587–93. PMID: 23455541. DOI: 10.1007/s00404-013-2769-0.
16. Олейник В.В. Лимфатические кисты после расширенных операций по поводу рака шейки матки и тела матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1996. 25 с. [Oleynik V.V. Lymph cysts after extensive surgery for cervical and uterine cancer. Summary of thesis. ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 1996. 25 p. (In Russ.)].
17. Kim H.Y., Kim J.W., Kim S.H. et al. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer Res Treat* 2004;36(6):377–83. PMID: 20368832. DOI: 10.4143/crt.2004.36.6.377.
18. Charoenkwan K., Kietpeerakool C. Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in women with gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007387. DOI: 10.1002/14651858.CD007387.pub4.
19. Achouri A., Huchon C., Bats A.S. et al. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(1):81–6. PMID: 23117018. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.10.011.
20. Zikan M., Daniela F., Pinkavova I. et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):291–8. PMID: 25720294. DOI: 10.1016/j.ygy.2015.02.016.
21. Symmond R. Morbidity and complications of radical hysterectomy with pelvic

- lymph node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94(5):663–78. PMID: 5906590.
22. Степанов С.О., Новикова Е.Г., Скрепцова Н.С. Ультразвуковая диагностика и тактика при лимфоцеле после онкогинекологических операций. *Сибирский онкологический журнал* 2009;2(32):25–30. [Stepanov S.O., Novikova E.G., Skreptsova N.S. Ultrasound diagnosis and treatment strategy in patients with lymphoceles after gynecological cancer surgery. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2009;2(32):25–30. (In Russ.)].
 23. De Blasis I., Vinci V., Sergi M.E. et al. Early and late onset complications of gynaecologic surgery: a multimodality imaging approach. *Facts Views Vis Obgyn* 2017;9(1):5–14. PMID: 28721179.
 24. Vanssonenberg E., Wittich G.R., Casola G. et al. Lymphoceles: imaging characteristics and percutaneous management. *Radiology* 1986;161(3):593–6. PMID: 3538133. DOI: 10.1148/radiology.161.3.3538133.
 25. Францев Д.Ю. Послеоперационные лимфатические кисты таза: аналитический обзор. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал им. акад. Б.В. Петровского* 2015;(4):113–20. [Frantsev D.Yu. Postoperative pelvic lymphatic cysts. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo = B.V. Petrovskiy Journal of Clinical and Experimental Surgery* 2015;(4):113–20. (In Russ.)].
 26. Petru E., Tamussino K., Lahousen M. et al. Pelvic and paraaortic lymphocysts after radical surgery because of cervical and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(4):937–41. PMID: 2801842.
 27. Sahbaz A., Gungorduk K., Gulseren V. et al. What are the risk factors for lymphocyst formation apart from lymphnode dissection and lymphnode count in gynecologic malignancy? *Geburtsh Frauenheilk* 2016;76(4):403–7. DOI: 10.1055/s-0041-110804.
 28. Кедрова А.Г., Шабловский О.Р., Леваков С.А. и др. Возможности применения низкомолекулярных гепаринов в комплексном лечении женщин с опухолями женской репродуктивной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2017;13(2):47–55. [Kedrova A.G., Shablovskiy O.R., Levakov S.A. et al. Low-molecular-weight heparin in combination therapy for tumors of the female reproductive system. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2017;13(2):47–55. (In Russ.)].
 29. Baraem Y., Ahn H., Kim M. et al. Nomogram predicting risk of lymphocele in gynecologic cancer patients undergoing pelvic lymph node dissection. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60(5):440–8. PMID: 28989920. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.5.440.
 30. Van Nagell J., Schweitz D. Surgical adjuncts in radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143(5):735–7. PMID: 790612.
 31. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с. [Bokhman Ya.V. *Gynecological oncology: a guideline*. Leningrad: Meditsina, 1989. 464 p. (In Russ.)].
 32. Benedetti-Panici P., Maneschi F., Cuttillo G. et al. A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1997;65(3):478–82. PMID: 9190979.
 33. Franchi M., Trimbos J., Zanaboni F. et al. Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) study in 234 patients. *Eur J Cancer* 2007;43(8):1265–8. PMID: 17466514. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.03.011.
 34. Suzuki M., Ohwada M., Sato I. Pelvic lymphocysts following retroperitoneal lymphadenectomy: retroperitoneal partial “no-closure” for ovarian and endometrial cancers. *J Surg Oncol* 1998;68(3):149–52.
 35. Thome Saint Paul M., Bremond A., Rochet Y. Absence of peritonization after pelvic cancer surgery. Results in 157 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20(7):957–60.
 36. Franchi M., Ghezzi F., Zanaboni F. et al. Nonclosure of peritoneum at radical abdominal hysterectomy and pelvic node dissection: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997;90(4 Pt 1):622–7. PMID: 9380327.
 37. Radosa M.P., Diebolder H., Camara O. et al. Laparoscopic lymphocele fenestration in gynaecological cancer patients after retroperitoneal lymph node dissection as a first-line treatment option. *BJOG* 2013;120(5):628–36. PMID: 23320834. DOI: 10.1111/1471-0528.12103.
 38. Karcaaltincaba M., Akhan O. Radiologic imaging and percutaneous treatment of pelvic lymphocele. *Eur J Radiol* 2005;55(3):340–54. PMID: 15885959. DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.03.007.
 39. Kim J.K., Jeong Y.Y., Kim Y.H. et al. Postoperative pelvic lymphocele: treatment with simple percutaneous catheter drainage. *Radiology* 1999;212(2):390–4.
 40. Conte M., Panici P.B., Guariglia L. et al. Pelvic lymphocele following radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: incidence rate and percutaneous management. *Obstet Gynecol* 1990;76(2):268–71. PMID: 2196500.
 41. Teruel J.L., Escobar E.M., Quereda C. et al. A simple and safe method for management of lymphocele after renal transplantation. *J Urol* 1983;130(6):1058–9. PMID: 6358528.
 42. Alago W.Jr., Deodhar A., Michell H. et al. Management of postoperative lymphoceles after lymphadenectomy: percutaneous catheter drainage with and without povidone-iodine sclerotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(2):466–71. PMID: 22484702. DOI: 10.1007/s00270-012-0375-3.
 43. Rivera M., Marcen R., Burgos J. et al. Treatment of posttransplant lymphocele with povidone-iodine sclerosis: long-term follow-up. *Nephron* 1996;74(2):324–7. PMID: 8893149. DOI: 10.1159/000189329.
 44. Zuckerman D.A., Yeager T.D. Percutaneous ethanol sclerotherapy of postoperative lymphoceles. *Am J Roentgenol* 1997;169(2):433–7. PMID: 9242748. DOI: 10.2214/ajr.169.2.9242748.
 45. Elsandabesee D., Sharma B., Preston J. et al. Sclerotherapy with bleomycin for recurrent massive inguinal lymphoceles following partial vulvectomy and bilateral lymphadenectomy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):716–8. PMID: 14766274. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.007.
 46. Fernandes A.S., Costa A., Mota R. et al. Bleomycin sclerotherapy for severe symptomatic and persistent pelvic lymphocele. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:624803. DOI: 10.1155/2014/624803.
 47. Kurata H., Aoki Y., Tanaka K. Simple one-step catheter placement for the treatment of infected lymphocele. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106(1):69–71. PMID: 12475585.
 48. Kawamura I., Hirashima Y., Tsukahara M. et al. Microbiology of pelvic lymphocyst infection after lymphadenectomy for malignant gynecologic tumors. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16(3):244–6. PMID: 25651071. DOI: 10.1089/sur.2014.021.

Вклад авторов

Т.Т. Роговская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

И.В. Берлев: научная консультация, редактирование текста рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

T.T. Rogovskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
I.V. Berlev: scientific consultation, article editing, administrative support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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),
 - 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 подписными 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 подписной 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@abyvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

