

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Хирургический метод профилактики
лимфореи у больных раком
молочной железы после
органосохраняющих операций*

*Верификация сигнального
лимфатического узла у больных
раком молочной железы до операции*

*Целесообразность использования
трехмесячной формы гозерелина
в лечении рака молочной железы*

*Ранний рак яичников:
тактика ведения*

*Предрак и рак шейки матки:
маркеры прогноза*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1

Том 22 / Vol.22

2026

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т.д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписочными 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 подписочной 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, онкогематология (ОГ)).

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, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

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



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

1^{ТОМ 22}
26

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

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

Статьи направлять по адресу:
1115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru

Редактор А.В. Лукина
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru
Руководитель отдела продаж
Н.В. Мальшева, +7 (916) 123-26-31,
n.malysheva@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. 2026. Том 22. № 1. 1–116.
Периодичность: 4 выпуска в год.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии
ООО «ЭЙ ПИ ТРЭЙД»,
Санкт-Петербург.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, член диссертационного совета Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института, член диссертационного совета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», профессор кафедры реконструктивной хирургии и онкологии Института профессионального образования, член диссертационного совета Сеченовского Университета (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Высокая Ирина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры онкологии Сеченовского Университета (Москва, Россия)

Семиглазов Владимир Федорович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением опухолей молочной железы, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

СТАРШИЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ермошенкова Мария Владимировна, д.м.н., заведующая 1-м онкологическим отделением (онкомаммологии и реконструктивно-пластической хирургии) Онкологического центра № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Сеченовского Университета, эксперт по онкомаммологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (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, д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург, ведущий онкомаммолог российско-финской клиники «Скандинавия», профессор кафедры пластической и реконструктивной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, 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 «Российский национальный исследовательский медицинский университет 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)

Дашян Гарик Альбертович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением № 1 Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

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

Исмагилов Артур Халитович, 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)

Киселева Марина Викторовна, д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, врач-онколог отделения патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, член Европейского общества медицинской онко-

гии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO) (Москва, Россия)

Криворотько Петр Владимирович, 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, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Российского общества онкопатологов (Санкт-Петербург, Россия)

Новиков Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), Евразийской федерации онкологии (EAO) и Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO) (Санкт-Петербург, Россия)

Портной Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, член Общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA) (Москва, Россия)

Семглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник, врач-онколог 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)

Соболевский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Титов Константин Сергеевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-онколог отделения общей онкологии № 71 ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (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)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., академик РАН, РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. акад. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», главный внештатный специалист-онколог Минздрава России по Центральному, Приволжскому, Северо-Кавказскому федеральным округам, Донецкой и Луганской народным республикам, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, президент Ассоциации онкологов России, Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель клинко-диагностической лаборатории 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)

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина Сеченовского Университета, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета (Москва, Россия)

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, член ученого совета Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член правления Российской ассоциации онкологов, внештатный главный онколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Приволжского федерального округа, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Казань, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 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)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Уткин Дмитрий Олегович, к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Сеченовского Университета (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

1^{VOL.22}
'26

Founder:
PH "ABV-Press"

Publisher:
PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

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

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

Editor A.V. Lukina
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk
Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru
Project Manager
N.V. Malysheva, +7 (916) 123-26-31,
n.malysheva@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (ПН No. ФС 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 Sistemy".**

**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 Reproaktivnoy
Sistemy. 2026. Volume 22. No. 1. 1–116.
Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout.
PH "ABV-Press", 2026

Pressa Rossii catalogue index: 42166

Printed at the printing house
APTRADE, Saint Petersburg
3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Galkin, Vsevolod N., MD, PhD, Chief Physician, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Pokataev, Ilya A., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Research and Education, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

M A M M O L O G Y

EDITOR-IN-CHIEF

Zikiryakhodzhayev, Aziz D., MD, PhD, Head of the Department of Breast and Skin Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, Member of the Dissertation Council, P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center; Professor, V.P. Kharchenko Department of Oncology and Radiology, Medical Institute, Member of the Dissertation Council, RUDN University; Professor, Department of Reconstructive Surgery and Oncology, Institute of Professional Education, Member of the Dissertation Council, Sechenov University (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Vysotskaya, Irina V., MD, PhD, Professor, Department of Oncology, Sechenov University (Moscow, Russia)

Semiglazov, Vladimir F., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Breast Tumors, Chief Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

SENIOR SCIENTIFIC EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

Ermoshchenkova, Mariya V., MD, PhD, Head of the First Oncology Department (Breast Oncology and Reconstructive Plastic Surgery), Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov University; Breast Oncology Expert of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artamonova, Elena V., MD, PhD, Professor, Head of the First Department of Antitumor Drug Therapy, 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., MD, PhD, Oncologist of the Highest Qualification Category, Plastic Surgeon, Leading Oncomammologist of Russian–Finnish clinic “Scandinavia”; Professor, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, 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)

Dashyan, Garik A., MD, PhD, Head of the First Oncology Department, Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

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

Ismagilov, Artur Kh., 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)

Kiseleva, Marina V., MD, PhD, Head of the Second Department of Oncogynecology and Breast Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Studies of the Russian Federal Medico-Biological Agency (Moscow, Russia)

Kolyadina, Irina V., MD, PhD, Leading Researcher, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Surgical Oncologist, Department of Breast Pathology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Member of the European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Moscow, Russia)

Krivorotko, Petr V., 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, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Kudaybergenova, Asel G., 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 (Saint Petersburg, Russia)

Novikov, Sergey N., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the Eurasian Federation of Oncology (EAFO), and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (Saint Petersburg, Russia)

Portnoy, Sergey M., MD, PhD, Professor, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow Region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)

Semiglazova, Tatyana Yu., MD, PhD, Head of the Scientific Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Leading Researcher, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Sobolevskiy, Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods, Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of the Presidential Administration of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Titov, Konstantin S., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Oncologist, Department No. 71 (General Oncology), Botkin Moscow Multidisciplinary Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department (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 and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Kaprin, Andrey D., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Education, Director General, National Medical Research Radiology Center; Head of the V.P. Kharchenko Department of Oncology and Radiology, Medical Institute, RUDN University; Chief Guest Oncologist of the Ministry of Health of Russia for the Central, Volga, and North Caucasus Federal Districts, Donetsk and Lugansk People's Republics; Director, P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; President of the Association of Oncologists of Russia, Association of Directors of Oncology and Radiology Centers and Institutes of the CIS and Eurasia (Moscow, Russia)

Kushlinskiy, Nikolay E., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Clinical Diagnostic Laboratory, 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)

Reshetov, Igor V., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov University; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

Khasanov, Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Member of the Academic Council, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Board Member of the Russian Association of Oncologists; Chief Guest Oncologist of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan and the Volga Federal District; Director, Volga branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

Rumyantsev, Aleksey A., MD, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 4, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) Board (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

Kaydarova, Dilyara R., MD, PhD, Professor, Member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), International Gynecologic Cancer Society (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 Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

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

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

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

Maksimov, Tatyana A., MD, Head of the Department of Oncology, Altai 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 Gynecological Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

Utkin, Dmitry O., MD, PhD, Head of the Gynecologic Oncology Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- З.А. Багателая, К.С. Титов, Н.Р. Талыбова, И.Н. Лебединский, С.С. Лебедев, Д.К. Туровец*
Хирургический метод профилактики послеоперационной лимфореи у пациентов с ранним раком молочной железы после радикальных органосохраняющих операций с биопсией сигнальных лимфатических узлов 16

- Ю.В. Бикеев, М.В. Родионова, В.В. Кометова, А.А. Киреев, А.Н. Сенча, В.В. Родионов, И.В. Колядина*
Возможности верификации сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы на дооперационном этапе 22

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- О.О. Гордеева*
Клиническая и экономическая целесообразность использования трехмесячной формы гозерелина в лечении рака молочной железы. 35

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- П.А. Кошулько, К.Д. Бондаренко, П.А. Бельденкова, С.Ю. Стариков, И.С. Коптелов, Ю.М. Ивлева, А.В. Николаева, А.А. Поконина, К.Д. Савватеева, Д.Г. Исламова, А.А. Саакян, В.А. Кулиева, Е.А. Лисовол, Л.В. Акопян, М. Дарвиши*
Пессарии при опущении тазовых органов как альтернативный метод лечения 45

- З.Т. Абдурагимова, С.Е. Куликова, В.Ю. Сельчук, О.П. Гребенникова, А.В. Масленникова, В.М. Нечушкина*
Прогностическая значимость асцита, наличия опухолевых клеток в асцитической жидкости и состояния капсулы опухоли при раннем раке яичников: ретроспективный анализ 53

- Т.Н. Чимитдоржиева, П.А. Локтева, Л.М. Забегина, А.В. Шалаев, О.К. Хаташкеева, О.А. Смирнова, М.Г. Леонов, А.В. Малек*
Малые неcodирующие РНК как потенциальные маркеры прогноза течения CIN1/LSIL 61

- Н.А. Мухсинзода*
Оптимизация стационарного лечения рака шейки матки в условиях Республики Таджикистан 74

- Е.А. Малышева, А.С. Шевчук, М.Н. Тихоновская*
Клиническое значение гистологического типа опухоли в выборе объема хирургического стадирования при раннем раке яичников 82

С О Д Е Р Ж А Н И Е

А.О. Шумейкина, И.В. Майбородин, С.Э. Красильников, А.Г. Кедрова, И.В. Качесов

**Гетерогенность ангиогенеза при рецидивах рака шейки матки
и ее значение для выбора антиангиогенной или иммунной терапии 93**

*П.А. Кошулько, Ю.А. Кузина, М.М. Мальцева, М.З. Квиникадзе, П.В. Кравцова,
В.С. Ромашина, П.А. Беломытцева, А.А. Зеленов, О.И. Андрейцева, А.Ю. Недопекин,
Г.И. Володичев, М.Ш. Халипаев, Ф.В. Карасев, К.А. Медведев, Т.А. Яричук,
Д.С. Черноморова, П.П. Митрошкин, Г.И. Фомовский, М.В. Нефедова*

**Факторы риска преждевременных родов и выкидышей у пациенток
с истмико-цервикальной недостаточностью 104**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.Е. Боберъ, И.Г. Фролова, Л.А. Коломиец, М.О. Очиров, П.В. Суркова, С.А. Табакаев

**Перитонеальный канцероматоз при рецидивирующем раке шейке матки.
Клинический случай 112**

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- Z.A. Bagateliya, K.S. Titov, N.R. Talybova, I.N. Lebedinskiy, S.S. Lebedev, D.K. Turovets*
Surgical prevention of postoperative lymphorrhea after lumpectomy and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer 16
- Yu.V. Bikeev, M.V. Rodionova, V.V. Kometova, A.A. Kireev, A.N. Sencha, V.V. Rodionov, I.V. Kolyadina*
Feasibility of preoperative verification of the sentinel lymph node in patients with breast cancer 22

REVIEWS

- O.O. Gordeyeva*
Clinical and economic feasibility of a three-month goserelin formulation in breast cancer treatment 35

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- P.A. Koshulko, K.D. Bondarenko, P.A. Beldenkova, S.Yu. Starikov, I.S. Koptelov, Yu.M. Ivleva, A.V. Nikolaeva, A.A. Pokonina, K.D. Savvateeva, D.G. Islamova, A.A. Saakyan, V.A. Kulieva, E.A. Lisovol, L.V. Akopian, M. Darvishi*
Pessaries for pelvic organ prolapse as an alternative treatment method 45
- Z.T. Abduragimova, S.E. Kulikova, V.Yu. Selchuk, O.P. Grebennikova, A.V. Maslennikova, V.M. Nechushkina*
Prognostic significance of ascites, the presence of tumor cells in ascitic fluid, and the state of the tumor capsule in early ovarian cancer: a retrospective analysis 53
- T.N. Chimtdorzhieva, P.A. Lokteva, L.M. Zabegina, A.V. Shalaev, O.K. Khatashkeeva, O.A. Smirnova, M.G. Leonov, A.V. Malek*
Small non-coding RNAs as potential markers for predicting the course of CIN1/LSIL 61
- N.A. Mukhsinzoda*
Optimization of inpatient treatment of cervical cancer in the Republic of Tajikistan 74
- E.A. Malysheva, A.S. Shevchuk, M.N. Tikhonovskaya*
Clinical significance of the histological type of tumor in determining the extent of surgical staging in early-stage ovarian cancer 82

C O N T E N T S

A.O. Shumeykina, I.V. Mayborodin, S.E. Krasilnikov, A.G. Kedrova, I.V. Kachesov

**Heterogeneity of angiogenesis in recurrent cervical cancer and its significance
for the choice of antiangiogenic or immune therapy 93**

*P.A. Koshulko, Yu.A. Kuzina, M.M. Maltseva, M.Z. Kvinikadze, P.V. Kravtsova,
V.S. Romashina, P.A. Belomytceva, A.A. Zelenov, O.I. Andreytseva, A. Yu. Nedopekin,
G.I. Volodichev, M.S. Khalipaev, Ph.V. Karasev, K.A. Medvedev, T.A. Iarichuk,
D.S. Chernomorova, P.P. Mitroshkin, G.I. Fomovskiy, M.V. Nefedova*

Risk factors for preterm birth and miscarriage in patients with cervical insufficiency. 104

CLINICAL CASE

E.E. Bober, I.G. Frolova, L.A. Kolomiets, M.O. Ochirov, P.V. Surkova, S.A. Tabakaev

Peritoneal carcinomatosis in recurrent cervical cancer. Clinical case 112

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-16-21>

Хирургический метод профилактики послеоперационной лимфорей у пациентов с ранним раком молочной железы после радикальных органосохраняющих операций с биопсией сигнальных лимфатических узлов

З.А. Багателья^{1, 2}, К.С. Титов^{1, 3}, Н.Р. Талыбова², И.Н. Лебединский¹, С.С. Лебедев^{1, 2}, Д.К. Туровец¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Наталия Рамизовна Талыбова talybovan@gmail.com

Введение. Одним из наиболее частых осложнений в хирургии рака молочной железы (РМЖ) является послеоперационная лимфорей. Основная проблема заключается в бесконтрольном и непредсказуемом лимфоистечении в подмышечной области при вмешательстве в зону регионарного лимфооттока.

Цель исследования – улучшение профилактики послеоперационной лимфорей после биопсии сигнальных лимфатических узлов методом интраоперационного липофилинга в комбинации с латексным тканевым клеем при органосохраняющих операциях у пациентов с ранним РМЖ.

Материалы и методы. В настоящее время проспективное рандомизированное исследование было включено 48 пациенток с ранним РМЖ. С 1 сентября по 30 декабря 2024 г. всем пациенткам выполнялась секторальная резекция молочной железы с биопсией сигнального лимфатического узла. Пациентки были распределены на 2 группы: в исследуемую группу вошли 23 пациентки с трансплантацией в подмышечную область аутологичного жира вместе с латексным тканевым клеем, в контрольную – 25 пациенток, которым проводилось послойное ушивание раны в подмышечной области в зоне выполнения биопсии сигнального лимфатического узла без введения жира и клея. В послеоперационном периоде пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование мягких тканей аксиллярной области для определения наличия жидкостных скоплений на 2, 7, 14 и 21-е сутки.

Результаты. Отмечена статистически значимая разница в количестве проведенных пункций (3 против 12, $p = 0,03$), а также в объеме сформировавшейся серомы на 14-е сутки, который был на 55,8 % меньше ($1,9 \pm 2,2$ мл против $4,3 \pm 4,9$ мл). По числу пациенток, подвергшихся пункции, статистически значимой разницы не выявлено (2 против 4, $p = 0,44$).

Выводы. Комбинированный метод (введение аутожира при липофилинге вместе с латексным тканевым клеем) может быть эффективным в профилактике лимфорей после выполнения биопсии сигнального лимфатического узла при радикальных операциях у пациентов с ранним РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, биопсия сигнальных лимфатических узлов, лимфорей, липофилинг, латексный тканевый клей

Для цитирования: Багателья З.А., Титов К.С., Талыбова Н.Р. и др. Хирургический метод профилактики послеоперационной лимфорей у пациентов с ранним раком молочной железы после радикальных органосохраняющих операций с биопсией сигнальных лимфатических узлов. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):16–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-16-21>

Surgical prevention of postoperative lymphorrhea after lumpectomy and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer

Z.A. Bagateliya^{1, 2}, K.S. Titov^{1, 3}, N.R. Talybova², I.N. Lebedinskiy¹, S.S. Lebedev^{1, 2}, D.K. Turovets¹

¹Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow Healthcare Department;
5 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Nataliya Ramizovna Talibova talybovan@gmail.com

Background. One of the most common complications of breast cancer (BC) surgery is postoperative lymphorrhea. The main issue lies in uncontrolled and unpredictable lymph flow in the axillary region caused by surgical lymphatic disruption.

Aim. Prevention of postoperative lymphorrhea after sentinel lymph node biopsy using intraoperative lipofilling in combination with latex tissue glue in patients with early BC.

Materials and methods. Present single-center prospective randomized trial includes 48 patients with early stage BC. Between September 1, 2024 to December 30, 2024, all patients underwent lumpectomy and sentinel lymph node biopsy. The patients were divided into two groups. The experimental group included 23 patients with autologous fat transplantation in combination with latex tissue glue applied into the axillary region; the control group included 25 patients who underwent layer-by-layer suturing of the wound in the sentinel lymph node biopsy area without autologous fat grafting and latex tissue glue application. Ultrasound of the axillary region in the postoperative period was used to determine the presence of fluid accumulations on days 2, 7, 14 and 21.

Results. There was a statistically significant difference in the number of punctures performed (3 vs. 12, $p = 0.03$), and the volume of seroma formed on the 14th day was 55.8 % less in the experimental group than in the control group (1.9 ± 2.2 ml vs. 4.3 ± 4.9 ml). No statistically significant difference in the number of patients who underwent aspiration puncture was observed (2 vs. 4, $p = 0.44$).

Conclusion. The combined method (lipofilling along with latex tissue glue) can be effective in the prevention of lymphorrhea after sentinel lymph node biopsy in patients with early BC.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node biopsy, lymphorrhea, lipofilling, latex tissue glue

For citation: Bagatelia Z.A., Titov K.S., Talibova N.R. et al. Surgical prevention of postoperative lymphorrhea after lumpectomy and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2026;22(1):16–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-16-21>

Введение

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) в мире и в России остается ведущим онкологическим заболеванием у женщин [1]. По данным GLOBOCAN, в последние годы отмечается увеличение числа случаев РМЖ, во всем мире зарегистрировано 2,3 млн случаев РМЖ, что составляет 11,7 % всех случаев злокачественных новообразований [2]. В Российской Федерации частота впервые выявленного РМЖ продолжает ежегодно расти и за 2024 г. составила 76 006 случаев, тогда как за 2022 г. — 67 881 случай [3]. Несмотря на весьма обнадеживающие результаты современного комбинированного и комплексного лечения, в настоящее время основным методом лечения раннего РМЖ по-прежнему остается хирургическое вмешательство. Согласно принципам абластики, оперативное лечение РМЖ подразумевает не только удаление самой опухоли, но и вмешательство в зону регионарного лимфоттока и сопровождается аксиллярной лимфодиссекцией, а при отсутствии показания к ней при статусе cN0 — биопсией сигнального лимфатического узла (БСЛУ) для точного хирургического стадирования. Известно, что БСЛУ может приводить к лимфореи, образованию лимфокист, а порой и к лимфостазу верхней конечности [4]. Лимфорея после БСЛУ возникает,

по данным разных авторов, с частотой от 5 до 93 % случаев в результате нарушения транспорта лимфы по лимфатическим сосудам [5, 6]. В настоящее время нет единого подхода к эффективной профилактике и лечению послеоперационной лимфореи [7, 8].

Существует множество методик лечения послеоперационной лимфореи, включающих медикаментозное и хирургическое лечение, однако результаты подобного лечения, в том числе при комбинации методик, далеки от решения этой проблемы, что свидетельствует об отсутствии высокоэффективного метода и единого алгоритма лечения [9]. В последние годы в пластической хирургии успешно применяется метод липофилинга как одно из перспективных направлений в восстановительной и эстетической хирургии, который осуществляется путем трансплантации аутологичной жировой ткани с целью коррекции контуров мягких тканей. Также встречаются отдельные научные работы по применению липофилинга у онкологических пациентов, в частности при РМЖ. Данный метод обретает все большее распространение в клинической практике из-за своей относительной простоты, низкой частоты послеоперационных осложнений и удовлетворительного косметического результата для пациента [10]. Изучение онкологической безопасности

применения липофилинга при РМЖ все еще продолжается, однако в ряде клинических исследований показана его полная безопасность у пациентов со злокачественными опухолями [11, 12].

Известно об использовании тканевых сеалентов для герметизации раневых поверхностей, которые усиливают гемостатический эффект благодаря своим адгезивным свойствам, в частности латексного тканевого клея (ЛТК), химически состоящего из бутилакрилатного акрилонитрильного латекса и водного раствора поливинилового спирта, отвечающего за его адгезивность [13].

Таким образом, предотвращение послеоперационной лимфореи после радикальных органосохраняющих операций у пациентов с РМЖ все еще является открытой проблемой современной онкохирургии.

Цель исследования — улучшение профилактики послеоперационной лимфореи после БСЛУ методом интраоперационного липофилинга в комбинации с ЛТК при органосохраняющих операциях у пациентов с ранним РМЖ.

Материалы и методы

В период с 1 сентября по 30 декабря 2024 г. в онкологическом центре Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. Было включено 48 женщин с ранними стадиями РМЖ (сT1–3N0M0, I–IIb стадии). От всех пациенток было получено информированное согласие на участие в данном клиническом исследовании. Рандомизация в 2 группы проводилась простым конвертным методом.

В 1-ю, основную, группу вошли 23 пациентки с трасплантацией в зону БСЛУ (подмышечная область)

аутологичного жира вместе с ЛТК. Их средний возраст составил 59,6 (32–77) года, медиана возраста — 57 лет, индекс массы тела — $26,4 \pm 3,5$ кг/м².

Во 2-ю, контрольную, группу вошли 25 пациенток, которым проводилось послойное ушивание раны в подмышечной области в зоне выполнения БСЛУ без введения жира и клея. Средний возраст пациенток в этой группе составил 61,3 (37–81) года, медиана возраста — 64 года, индекс массы тела — $25,9 \pm 3,0$ кг/м².

Распределение пациенток по локализации первичной опухоли и молекулярно-биологическому подтипу РМЖ в описанных группах приведено в табл. 1.

Техника хирургического вмешательства. Всем пациенткам радикальное хирургическое вмешательство проводилось в 2 последовательных этапа одной операционной бригадой.

На 1-м, онкологическом, этапе выполнялась секторальная резекция молочной железы с БСЛУ флуоресцентным методом (рис. 1).

Далее следовал этап профилактики послеоперационной лимфореи из зоны проведения БСЛУ: в период выполнения интраоперационного срочного патоморфологического исследования краев резекции молочной железы и удаленных сигнальных лимфатических узлов выполнялась липосакция с введением в аксиллярную область аутологичного жира и ЛТК. Проводили расщепление длиной в 5 мм передней брюшной стенки по надлобковой кожной складке. Подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки через выполненный доступ кожи инфильтрировали раствором Кляйна. Инфильтрацию выполняли тупоконечной канюлей для липосакции диаметром 5 мм, раствор нагнетали при помощи вибрационного аппарата для липосакции «Силуэт». Далее полученную смесь жира и раствора Кляйна аспирировали, после чего аспирированную жидкость подготавливали методом

Таблица 1. Распределение пациенток по стадиям и молекулярно-биологическому подтипу рака молочной железы
Table 1. Distribution of patients by stage and molecular biological subtype of breast cancer

Показатель Parameter	Основная группа, n = 23 Main group, n = 23	Контрольная группа, n = 25 Control group, n = 25
Стадия рака молочной железы: Breast cancer stage:		
T1N0M0	13	14
T2N0M0	7	8
T3N0M0	3	3
Молекулярно-биологический подтип: Molecular biological subtype:		
люминальный A luminal A	12	15
люминальный B HER2– luminal B HER2–	8	7
люминальный B HER2+ luminal B HER2+	1	2
нелюминальный HER2+ nonluminal HER2+	2	1

отстаивания в шприцах. Выполняли обработку раневой поверхности подмышечного пространства — проводили тщательный гемостаз с последующим нанесением ЛТК с экспозицией в 5–7 мин до видимой биотрансформации ЛТК (рис. 2). Выполняли последовательное ушивание поверхностной фасции и подкожного жирового слоя непрерывным обвивным швом биодеградируемой нитью. К этому времени происходило разделение аспирированного ранее жира (он располагался сверху) и раствора электролита (располагался снизу) (рис. 3). Раствор Кляйна сливали и удаляли. Полученный аутологичный жир после его декантации вводили через канюлю в просвет между швами, после чего канюлю удаляли и накладывали внутрикожный косметический шов (рис. 4). В послеоперационном периоде пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование мягких тканей аксиллярной области для определения наличия жидкостных скоплений на 2, 7, 14 и 21-е сутки.

Результаты

В послеоперационном периоде хирургических осложнений (кровотечение, гематома, нагноение и расхождение краев раны) в обеих группах не наблюдалось. В 1-й, основной, группе ($n = 23$) за весь послеоперационный период 2 пациенткам потребовалось провести 3 пункции: в 2 случаях — пункции объемом до 20 мл, одной из пациенток аспирация проводилась однократно. На 21-е сутки после операции при контрольном ультразвуковом исследовании ни у одной из пациенток не было отмечено явлений лимфореи. Во 2-й, контрольной, группе ($n = 25$) за весь послеоперационный период потребовалось провести 12 пункций ($p = 0,03$; 95 % доверительный интервал 92,6–99,1), разница статистически значима. Из 25 пациенток

4 женщинам потребовалось проведение пункции объемом до 40 мл ($p = 0,44$; 95 % доверительный интервал 73,2–97,6 %; отношение шансов 95 %), статистически значимой разницы между показателями нет. На 21-е сутки у всех указанных пациенток объем лимфореи



Рис. 2. Аппликация латексного тканевого клея на раневую поверхность подмышечного пространства

Fig. 2. Latex tissue glue application to the wound surface of the axillary area

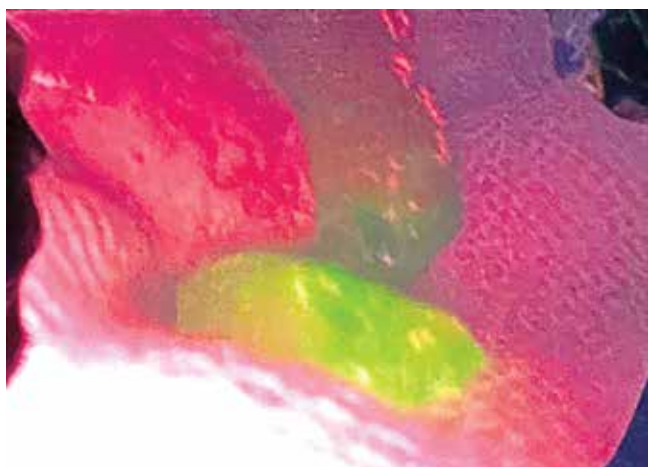


Рис. 1. Обнаружение сигнального лимфатического узла при помощи флуоресцентного метода с индоцианином зеленым

Fig. 1. Sentinel lymph node detection using a fluorescent method with indocyanine green



Рис. 3. Отстаивание липоаспираата в шприцах (верхний слой — аутологичная жировая ткань, нижний слой — раствор электролита)

Fig. 3. Settling of the lipoaspirate in syringes (upper layer — autologous adipose tissue, lower layer — electrolyte solution)



Рис. 4. Введение аутологичного жирового трансплантата в правую подмышечную область

Fig. 4. Insertion of the autologous fat graft into the right axillary area

составлял не более 5 мл — пункции к этому времени не проводились. Всем пациенткам своевременно было начато проведение адъювантной лекарственной и лучевой терапии.

В дополнение к ультразвуковому исследованию на 21-е сутки всем пациенткам проводилась визуальная и субъективная оценка подвижности плечевого сустава со стороны операции, а также измерение окружности обеих верхних конечностей согласно шкале оценки степени и стадии лимфедемы, предложенной Международным обществом лимфологов (International Society of Lymphology) [14].

Исходя из опыта Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, мы приняли решение проводить пункции после органосохраняющего лечения при РМЖ при формировании серомы объемом ≥ 15 мл, поскольку при меньшем объеме у части пациенток имело место самостоятельное устранение скопившейся жидкости без дополнительного вмешательства, что также вновь было отслежено при настоящем исследовании.

Обсуждение

Известно, что на формирование лимфокисты в аксиллярной области патогенетически влияют 2 основных фактора: наличие пространства или полости и нарушение целостности лимфатических сосудов. Данное исследование направлено на исключение обоих

факторов одновременно. Вначале всем пациенткам проводится тщательный гемостаз для первичной обработки операционной раны методом электрокоагуляции и последующего нанесения ЛТК, для его более эффективного воздействия на лимфатические сосуды (в 1-й, исследуемой, группе). С помощью ЛТК «запечатываются» поврежденные в ходе БСЛУ мелкие лимфатические сосуды. Проблема образовавшегося пространства или полости решается с помощью его заполнения полученной в ходе липосакции аутологичной жировой тканью пациентки, которая оказывает компрессию на поврежденные лимфатические сосуды, а также выполняет роль дополнительного препятствия для лимфоистечения и фиксирования ранее нанесенного ЛТК на операционную рану.

Также, исходя из других научных публикаций, индекс массы тела оказывает прямое влияние на объем и частоту лимфореи у хирургических пациентов с РМЖ, в связи с чем для однородности групп и валидности результатов мы не включали в исследование пациенток с ожирением любой степени [15].

При сравнении со 2-й, контрольной, группой средний объем лимфореи в 1-й группе на 7-е сутки был меньше на 42,5 %, на 14-е сутки — на 55,8 %. К 21-м суткам отмечено планомерное снижение объема жидкости в подмышечной области в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2. Средний объем лимфоистечения в послеоперационном периоде, мл, $M \pm \sigma$

Table 2. Average volume of lymph leakage in postoperative period, ml, $M \pm \sigma$

День после операции Day after surgery	Основная группа, $n = 23$ Main group, $n = 23$	Контрольная группа, $n = 25$ Control group, $n = 25$
2	$0,3 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,6$
7	$4,6 \pm 5,3$	$8,0 \pm 10,3$
14	$1,9 \pm 2,2$	$4,3 \pm 4,9$
21	$0,6 \pm 1,0$	$1,3 \pm 1,6$

Выводы

Комбинированный метод (введение аутожира при липофилинге вместе с ЛТК) открывает перспективы профилактики послеоперационной лимфореи после выполнения БСЛУ при радикальных операциях у пациентов с ранним РМЖ. Данный метод демонстрирует свою эффективность, не увеличивая частоту ранних послеоперационных осложнений у пациентов. Однако необходимо провести дальнейшие исследования с увеличением размера выборки, однородности среди составных переменных и периода наблюдения для изучения поздних послеоперационных осложнений, в том числе их влияния на онкологическую безопасность.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. International Agency for Research on Cancer. Breast cancer cases and deaths are projected to rise globally. Press Release No. 361. 2025.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 254 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 254 p. (In Russ.).
4. Akrida I., Michalopoulos N.V., Lagadinou M. et al. An updated review on the emerging role of indocyanine green (ICG) as a sentinel lymph node tracer in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(24):5755. DOI: 10.3390/cancers15245755
5. Ермошенкова М.В. Профилактика лимфореи после радикальных мастэктомий с использованием хирургических методик и плазменной коагуляции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 168 с. Ermoshenkova M.V. Prevention of lymphorrhea after radical mastectomies using surgical techniques and plasma coagulation. Ph.D. dissertation summary. Moscow, 2007. 168 p. (In Russ.).
6. Agrawal A., Ayantunde A.A., Cheung K.L. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg* 2006;76(12):1088–95. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03949.x
7. Thomson D.R., Sadideen H., Furniss D. Wound drainage after axillary dissection for carcinoma of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10.
8. Van Bommel A.J., van de Velde C.J., Schmitz R.F., Liefers G.J. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(10):829–35. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.04.012
9. Козловская Н.А., Артемова Н.А., Красный С.А. Хирургическое лечение постмастэктомической лимфедемы. Медицинские новости 2020;11(314). Kozlovskaya N.A., Artemova N.A., Krasnyy S.A. Surgical treatment of postmastectomy lymphedema. *Meditsinskie novosti* = Medical News 2020;11(314). (In Russ.).
10. Tayeh S., Muktar S., Wazir U. et al. Is autologous fat grafting an oncologically safe procedure following breast conserving surgery for breast cancer? A comprehensive review. *J Invest Surg* 2022;35(2):390–9. DOI: 10.1080/08941939.2020.1852343
11. Любоба Р.В., Аникуско Н.Ф., Зотов А.С. и др. Липофилинг как метод реконструктивно-восстановительного лечения больных раком молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(4). Lyuboba R.V., Anikusko N.F., Zotov A.S. et al. Lipofilling as a method of reconstructive treatment of patients with breast cancer (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2014;(4). (In Russ.).
12. Vyas K.S., DeCoster R.C., Burns J.C. et al. Autologous fat grafting does not increase risk of oncologic recurrence in the reconstructed breast. *Ann Plast Surg* 2020;84(6S Suppl 5):S405–10. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002285
13. Ханевич М.Д. Применение клеевых композиций в хирургии. Пятиминутка 2007;(1):18–23. Khanevich M.D. Use of adhesive compositions in surgery. *Pyetiminutka* = Five-minute 2007;(1):18–23. (In Russ.).
14. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2020;53(1):3–19.
15. Elshoura Y.M., Refaat A., Hassan B.H.A. et al. Value of using ultrasonic shears in reducing seroma formation after axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2024;36(1):40. DOI: 10.1186/s43046-024-00248-w

Вклад авторов

З.А. Багателья, К.С. Титов, С.С. Лебедев, И.Н. Лебединский: концепция и дизайн исследования, научное редактирование рукописи; Н.Р. Талыбова, Д.К. Туровец: подбор литературы, сбор и обработка материала, написание статьи.

Authors' contributions

Z.A. Bagateliya, K.S. Titov, S.S. Lebedev, I.N. Lebedinskiy: study concept and design, scientific editing the article; N.R. Talybova, D.K. Turovets: literature selection, collection and processing of material, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Багателья / Z.A. Bagateliya: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>
 К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
 Н.Р. Талыбова / N.R. Talybova: <https://orcid.org/0009-0003-4596-8752>
 И.Н. Лебединский / I.N. Lebedinskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7735-1106>
 С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>
 Д.К. Туровец / D.K. Turovets: <https://orcid.org/0009-0001-6541-5042>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of the Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow Healthcare Department. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 28.12.2025. Принята к публикации: 21.01.2026. Опубликовано онлайн: 02.07.2026.

Article submitted: 28.12.2025. Accepted for publication: 21.01.2026. Published online: 02.07.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-22-34>

Возможности верификации сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы на дооперационном этапе

Ю.В. Бикеев¹, М.В. Родионова¹, В.В. Кометова¹, А.А. Киреев^{1, 2}, А.Н. Сенча^{1, 3}, В.В. Родионов¹, И.В. Колядина^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

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

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Юрий Васильевич Бикеев yu_bikeev@oparina4.ru

Цель исследования – определить диагностическую эффективность и оценить возможность верификации сигнального лимфатического узла (СЛУ), выявленного с применением методики ультразвукового контрастирования, у больных раком молочной железы на амбулаторном (предоперационном) этапе.

Материалы и методы. В исследование было включено 119 пациенток с первично-операбельным раком молочной железы на 0–IIa стадиях (cTis–3N0–1M0). Средний возраст – $53,0 \pm 13,3$ года. Для детекции СЛУ применялась методика ультразвукового контрастирования с использованием препарата Соновью (Bracco Swiss SA, Швейцария), раствор которого вводился интрадермально, параареоллярно в общем объеме 1 мл. Детекция СЛУ выполнялась на диагностической ультразвуковой системе Resona 9 (Mindray, Китайская Народная Республика) с линейным датчиком L1 4–5 WU. Морфологическая верификация проводилась при прижизненном патологоанатомическом (гистологическом) и цитологическом исследованиях. Цитологическое исследование выполнялось с использованием традиционной методики (сухая фиксация материала на стекле с последующим окрашиванием азур-эозином) и жидкостной технологии (пробоподготовка с использованием оборудования CellPrep и окрашиванием по Папаниколу). Морфологические исследования проводили на светооптическом микроскопе.

Результаты. Наибольшую информативность для верификации метастатического процесса в СЛУ показала комбинация цитологического и гистологического исследований: чувствительность – 75,8 % (95 % доверительный интервал 58,2–88,0 %), точность – 92,4 % (95 % доверительный интервал 86,2–96,0 %), отрицательная прогностическая ценность – 91,5 % (95 % доверительный интервал 84,0–95,7 %). Цитологическая верификация с использованием традиционной и жидкостной технологий продемонстрировала чувствительность 69,7 и 63,6 % соответственно, точность – 92,4 %. Объединение цитологических методик повысило чувствительность до 72,7 %, специфичность составила ~99 %, положительная прогностическая ценность – 96 %. Гистологическая верификация уступала цитологическому исследованию по чувствительности (51,6 %) при сопоставимой специфичности. Диагностическая эффективность всех морфологических методов четко зависела от размера и типа метастаза: при комбинированном подходе чувствительность для макрометастазов достигала 83 %, для микрометастазов – снижалась до 50 %. Отрицательная прогностическая ценность верификации на амбулаторном этапе составила 85–92 %.

Выводы. Для предоперационной верификации и определения статуса СЛУ у больных раком молочной железы предпочтительно использовать комбинированные виды биопсии при получении материала для гистологического и цитологического исследований, особенно у пациенток с умеренным и высоким риском поражения лимфатических узлов, что повышает вероятность обнаружения метастаза на 10–25 %.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастированием, сигнальный лимфатический узел, рак молочной железы, ультразвуковой контрастный препарат, цитологическое исследование, гистологическое исследование

Для цитирования: Бикеев Ю.В., Родионова М.В., Кометова В.В. и др. Возможности верификации сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы на дооперационном этапе. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):22–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-22-34>

Feasibility of preoperative verification of the sentinel lymph node in patients with breast cancer

Yu. V. Bikeev¹, M. V. Rodionova¹, V. V. Kometova¹, A. A. Kireev^{1, 2}, A. N. Sencha^{1, 3}, V. V. Rodionov¹, I. V. Kolyadina^{1, 2}

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Yuriy Vasilyevich Bikeev yu_bikeev@oparina4.ru

Aim. To determine the diagnostic performance and assess the feasibility of verification of the sentinel lymph node (SLN) detected by contrast-enhanced ultrasound in breast cancer patients at the outpatient (preoperative) stage.

Materials and methods. The study included 119 patients with primary breast cancer at stages 0–IIIa (cTis–3N0–1M0). The mean age was 53.0 ± 13.3 years. SLN detection was performed using contrast-enhanced ultrasound with Sonovue (Bracco Swiss SA, Switzerland), administered intradermally in the para-areolar region in a volume of 1 ml. SLN detection was carried out on a Resona 9 diagnostic ultrasound system (Mindray, China) with a linear L14–5WU transducer. Morphological verification was performed using *in vivo* histological and cytological examinations. Cytological assessment was carried out using the conventional method and a liquid-based technique. Morphological evaluations were performed using a light microscope.

Results. The highest informative value for verification of metastatic involvement of the SLN was demonstrated by the combination of cytological and histological examination: sensitivity – 75.8 % (95 % confidence interval 58.2–88.0 %), accuracy – 92.4 % (95 % confidence interval 86.2–96.0 %), negative predictive value – 91.5 % (95 % confidence interval 84.0–95.7 %). Cytological verification using conventional and liquid-based technologies showed sensitivities of 69.7 % and 63.6 %, respectively, with an accuracy of 92.4 % in both cases. Combining cytological techniques increased sensitivity to 72.7 %, specificity to ~99 %, and positive predictive value to 96 %. Histological verification was inferior to cytology in terms of sensitivity (51.6 %) while maintaining comparable specificity. The diagnostic performance of all morphological techniques clearly depended on the size and type of metastasis: with a combined approach, sensitivity for macrometastases reached 83 %, whereas for micrometastases it decreased to 50 %. The negative predictive value of verification at the outpatient stage ranged from 85 % to 92 %.

Conclusion. For preoperative verification and determination of SLN status in breast cancer patients, it is preferable to use combined biopsy approaches to obtain material for both histological and cytological examination, particularly in patients with moderate and high risk of metastasis, which increases the likelihood of detecting metastases by 10–25 %.

Keywords: contrast-enhanced ultrasound, sentinel lymph node, breast cancer, contrast agent, cytological examination, histological examination

For citation: Bikeev Yu.V., Rodionova M.V., Kometova V.V. et al. Feasibility of preoperative verification of the sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2026;22(1):22–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-22-34>

Введение

Современные тенденции хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) направлены на сохранение высокого качества жизни пациента после лечения и предполагают органосохраняющие операции и минимизацию вмешательства на зонах регионарного лимфооттока при сохранении онкологической эффективности. В связи с этим биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) стала стандартным этапом стадирования при раннем РМЖ, заменив аксиллярную лимфодиссекцию (АЛД) и значимо снизив частоту осложнений [1–3].

Метастатическое поражение сигнального лимфатического узла (СЛУ) является важнейшим прогностическим фактором, поэтому точная оценка статуса СЛУ играет важную роль в выборе тактики лечения больных РМЖ. Результаты рандомизированного ис-

следования ACOSOG Z0011 показали, что у больных с метастазами в 1–2 СЛУ отказ от АЛД не ухудшает прогноз и показатели выживаемости [4, 5]. Это и другие исследования подтвердили целесообразность деэскалации аксиллярной хирургии в ряде случаев, делая актуальной тему поиска менее инвазивного и надежного способа определения статуса СЛУ.

Традиционные методы лучевой диагностики обладают умеренными показателями чувствительности при детекции и прогнозировании статуса СЛУ до операции, поэтому основными способами определения СЛУ остаются интраоперационные методики с применением радиофармпрепаратов, флюоресцентных и пигментных красителей.

Внедрение в практику ультразвуковых контрастных препаратов (УЗКП) повысило эффективность предоперационной детекции СЛУ; методика позволяет

в реальном времени оценивать лимфатические сосуды и выявлять СЛУ с дальнейшим проведением биопсии, верификацией и определением статуса лимфатических узлов (ЛУ) на предоперационном (амбулаторном) этапе [4]. Согласно работе Q. Zhang и соавт., применение мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ), объединяющего данные В-режима, эластографии и ультразвукового контрастирования (КУЗИ), обеспечивает чувствительность и специфичность при диагностике метастазов на уровне 94 и 89 % соответственно, в то время как при проведении исследований без комплексного использования эти показатели не превышают 75 % [6].

Важным вопросом остается способ введения УЗКП. В исследовании X.W. Yuan и соавт. продемонстрировано превосходство периареолярного (внутрикожного) введения УЗКП, которое увеличивает чувствительность при значимом снижении частоты недиагностированных метастазов в ЛУ в сравнении с внутривенным контрастированием (доля пропущенных метастазов составила 12 и 42 % соответственно). В исследовании Q. Cui и соавт. точность детекции СЛУ при периареолярном введении достигала 96,3 %, а при двойной трассировке синим красителем коэффициент детекции составил 100 % [7, 8].

Ультразвуковое контрастирование позволяет получить дополнительную предиктивную информацию по статусу СЛУ за счет оценки характера распределения УЗКП в структурах ЛУ, времени поступления и вымывания: однородное накопление (типы I–II) чаще соответствует ЛУ без метастазов, паттерны с выраженными участками дефектов наполнения (типы III–IV) ассоциированы с высокой частотой поражения ЛУ (до 74,0–87,5 % случаев; $p < 0,001$) и увеличением количества ЛУ, вовлеченных в метастатический процесс [9].

Для стадирования РМЖ важным направлением остается выбор способа взятия материала и верификации ЛУ подмышечного лимфатического коллектора. Основными методиками получения материала из ЛУ для морфологической верификации остаются тонкоигльная аспирационная биопсия (ТАБ) с получением материала для цитологического исследования и трепанобиопсия (ТБ) для гистологической верификации.

По данным метаанализов, чувствительность ТАБ при ультразвуковой навигации составила 74–83 %, специфичность близка к 100 % [10, 11]. ТБ демонстрирует более высокую чувствительность и точность (показатели чувствительности для этой методики находятся в диапазоне 85–100 %), особенно при биопсии ЛУ с ультразвуковыми признаками, характерными для метастатического поражения. В исследовании J.S. Руо и соавт. продемонстрированы показатели точности ТБ под ультразвуковой навигацией на уровне 89,6 %, для ТАБ — 84,4 % [12]. По данным K. Yamashiro и соавт., цитологическое исследование аспирата с ис-

пользованием метода жидкостной цитологии сопоставимо по диагностической ценности с классическим гистологическим исследованием и обладает чувствительностью и специфичностью на уровне 81,9 и 96,1 % соответственно. В отличие от традиционной, жидкостная цитология отличается лучшим качеством препаратов, так как клетки более сконцентрированы, что повышает удобство и надежность микроскопической оценки [13, 14].

В ряде исследований установлено, что частота ложноотрицательных цитологических заключений при использовании ТАБ достигает 24–31 %, в основном за счет микрометастазов. В исследовании N. Iwamoto и соавт. 25 % ложноотрицательных случаев составили микрометастазы, в то время как в работе J.S. Руо и соавт. этот показатель достигал 31 %; основными причинами служили ограниченный объем материала, получаемого при аспирации, и трудность визуализации микрометастазов и измененных зон в структурах ЛУ при УЗИ. Для ТБ доля ложноотрицательных результатов ниже: чувствительность достигала 84,9 %, частота ложноотрицательных заключений — 15 %. В исследовании C. Rogers и соавт. доля ложноотрицательных результатов достигала 24 %, чувствительность ТБ превосходила таковую ТАБ [12, 15, 16].

В многоцентровом исследовании, проведенном в Великобритании, показатели чувствительности ТБ СЛУ, определяемого с помощью КУЗИ, находились на уровне 45,5–52,5 %, показатели специфичности — 96,3–100 %, отрицательная прогностическая ценность (negative predictive value, NPV) составила 86 %. Авторы пришли к выводу о том, что ТБ СЛУ может рассматриваться как альтернатива хирургическому стадированию [17]. В исследовании A.R. Sever и соавт. у пациенток с клинически отрицательными подмышечными узлами (cN0) была выполнена предоперационная детекция СЛУ с применением УЗКП с последующей биопсией; СЛУ удалось визуализировать и верифицировать в 93 % случаев [18]. В исследовании J. Zhong и соавт. уровень детекции СЛУ с применением методики КУЗИ составил 95,2 %, при выполнении прицельной ТАБ все 6 ложноотрицательных случаев были обусловлены микрометастазами. Таким образом, чувствительность предоперационной верификации оказалась на высоком уровне, особенно в отношении клинически значимых макрометастазов в ЛУ, а большинство ложноотрицательных результатов были связаны с микрометастазами [19].

Оценка и детекция СЛУ на амбулаторном этапе имеет клиническое значение не только для верификации и стадирования первично-операбельного РМЖ, но и для локализации с последующим клипированием (маркировкой) ЛУ у пациентов, получающих неоадьювантную химиотерапию, которым планируется выполнение таргетной лимфодиссекции.

Таким образом, верификация СЛУ на амбулаторном этапе у больных РМЖ — многообещающее направление, формирующееся на стыке технологий визуализации и классической верификации. Применение КУЗИ для детекции ЛУ в сочетании с разными способами получения материала позволяет существенно повысить точность предоперационного стадирования за счет обнаружения метастазов в СЛУ до хирургического вмешательства или неоадьювантной химиотерапии. Такая тактика соответствует современной тенденции деэскалации аксиллярной хирургии без снижения показателей выживаемости. Необходимы дальнейшая стандартизация и изучение методики, определение оптимальных протоколов и оценки СЛУ, показаний и выбора варианта верификации, что позволит индивидуализировать подход к лечению и выбору объема вмешательства на аксиллярном коллекторе.

Цель исследования — провести оценку диагностической эффективности предоперационной (амбулаторной) верификации СЛУ, выявленного с использованием КУЗИ, а также определить ее значимость для обнаружения метастазов у больных РМЖ.

Материалы и методы

Данное проспективное исследование проведено на базе отделения патологии молочной железы и отдела визуальной диагностики Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова в период с мая по декабрь 2024 г. Протокол исследования одобрен на заседании комиссии по этике биомедицинских исследований при данном учреждении 16 марта 2023 г. (протокол № 2). Все пациентки, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: женщины старше 18 лет, первично-операбельный РМЖ, клиническая стадия 0—IIa (сTis—3N0—1M0), гистологически верифицированный РМЖ, определенный иммуногистохимический фенотип, I—VI паттерны контрастирования СЛУ.

Критерии исключения: первично-неоперабельный РМЖ (стадии T4 или N2—3), пациентки после предоперационной неоадьювантной химиотерапии, наличие отдаленных метастазов (M1), отсутствие контрастирования СЛУ при использовании УЗКП, беременность и лактация, выраженная сопутствующая соматическая патология, аллергические реакции на препараты гексафторида серы.

Дизайн исследования включал проведение УЗИ с применением УЗКП, детекцию с последующей маркировкой СЛУ красителем, интраоперационную детекцию СЛУ, меченных радиофармпрепаратом и красителем (методика двойного контрастирования), на заключительном этапе и сопоставление результатов стадирования

ЛУ на дооперационном этапе и по результатам планового морфологического исследования.

Одной из целей исследования было проведение анализа и оценки количества ЛУ, которые могли бы быть не диагностированы при УЗИ без верификации, т.е. при предоперационном аксиллярном стадировании только по данным УЗИ. Для этого 2 специалиста ультразвуковой диагностики независимо друг от друга давали оценку визуализируемых ЛУ по классификации LN-RADS, целью которой стали стандартизация протокола, стратификация риска метастатического поражения и упрощение коммуникации между лучевыми диагностами, хирургами и патоморфологами. Система предполагает оценку от 1 до 5, где возрастание категории соответствует увеличению вероятности метастатического поражения ЛУ [20, 21].

Для детекции СЛУ применялся гексафторид серы — препарат Соновью (Bracco Swiss SA, Швейцария). Раствор УЗКП вводили параареоларно интрадермально в объеме 1 мл; визуализацию ЛУ проводили на диагностической ультразвуковой системе Resona 9 (Mindray, Китайская Народная Республика) в режиме Contrast. В аксиллярной области визуализировали контрастированную структуру — СЛУ, который соотносили с изображением в В-режиме в левой части экрана (рис. 1, а). После этапа детекции проводили инфильтрационную анестезию (раствор лидокаина 2 % 1,0 мл) кожи и окружающей клетчатки подмышечной области от места входа иглы до выявленного ЛУ. На этапе ТАБ конец иглы шприца 21G (0,8 × 40 мм) под постоянным ультразвуковым контролем вводили в кортикальную гипоехогенную часть ЛУ и выполняли набор материала путем движения иглы в переднезаднем направлении при максимально раскрытом поршне шприца (рис. 1, в). После этого иглу извлекали, материал экспирировали на предметные стекла, формируя тонкие мазки; через иглу в шприц набирали буферный раствор и обратно помещали в контейнер для жидкостной цитологии. ТБ ЛУ выполняли системой «пистолет—игла» с иглой 14G. По траектории предыдущей анестезии и ТАБ биопсийную иглу вводили перкутанно по направлению к ЛУ, после оценки окружающих структур проводили выстрел и извлекали иглу (рис. 1, б, г). Полученный материал помещали в контейнер с буферизованным раствором формалина. Процедуру взятия материала повторяли еще 2—3 раза, после чего проводили визуальный осмотр и ультразвуковую оценку аксиллярной области на предмет развития гематомы.

Морфологическая верификация выполнялась при прижизненном патологоанатомическом (гистологическом) и цитологическом исследованиях.

Цитологическое исследование аспиратов (материала ТАБ) проводилось с использованием традиционной методики (сухая фиксация материала на стекле

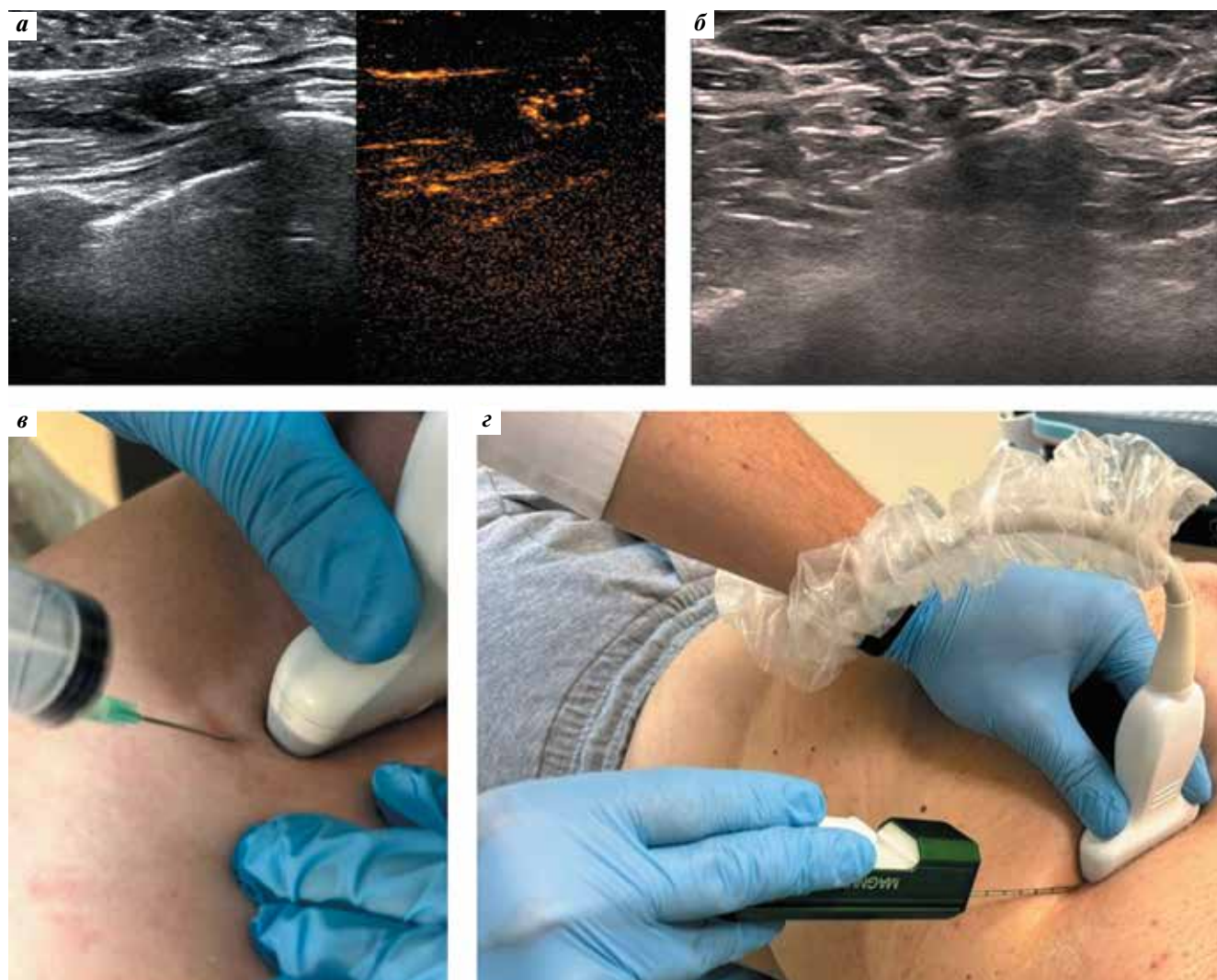


Рис. 1. Эхограмма: а — режим серой шкалы и режим Contrast. В аксиллярной области на 120-й секунде после введения ультразвукового контрастного препарата визуализируется сигнальный лимфатический узел (СЛУ) с признаками гетерогенного контрастирования по периферическому (кольцевидному) типу; б — игла (гиперэхогенная линейная структура) 14G в кортикальном слое СЛУ после момента «выстрела» системы «пистолет—игла». Момент проведения тонкоигольной аспирационной биопсии СЛУ (игла 21G), введение иглы по краю ребра датчика с продвижением иглы в направлении СЛУ (в). Момент проведения трепанобиопсии СЛУ, перкутанное введение иглы 14G, продвижение до структур СЛУ под ультразвуковой навигацией (г)

Fig. 1. Echogram: а — gray-scale and contrast mode. At 120 seconds after administration of the ultrasound contrast agent in the axilla, sentinel lymph node (SLN) is visualized with heterogeneous peripheral (ring-like) enhancement; б — 14G-needle (hyperechoic linear structure) in the cortex of the SLN after firing of the biopsy system. Moment of fine-needle aspiration biopsy of the SLN; the needle is inserted along the edge of the transducer and advanced in the direction of the SLN (в). Moment of core needle biopsy of the SLN: percutaneous insertion of a 14G needle with advancement to the nodal structures under ultrasound guidance (г)

с последующим окрашиванием азур-эозином, рис. 2, б) и жидкостной технологии (пробоподготовка с использованием оборудования CellPrep и окрашиванием по Папаниколау, рис. 2, в). Цитологические исследования проводили на светооптическом микроскопе Leica DM3000 с использованием увеличений $\times 100$ – 1000 . Полученную картину оценивали с учетом классических диагностических критериев, описанных в литературе. Заключение формировали в соответствии с 5-уровневой системой оценки для цитопатологии ЛУ, селезенки и тимуса, разработанной Всемирной

организацией здравоохранения (WHO Reporting System for Lymph Node, Spleen, and Thymus Cytopathology, 2024). При наличии клеток с признаками злокачественности цитологическую картину относили к категории V «Злокачественные изменения».

Морфологические данные, полученные после хирургического этапа, служили референс-стандартом для оценки методов амбулаторной биопсии (pN). Метастатическим поражением узла считались макromетастазы (>2 мм), микрометастазы (0,2–2,0 мм) и изолированные опухолевые клетки (ИОК) ($<0,2$ мм).

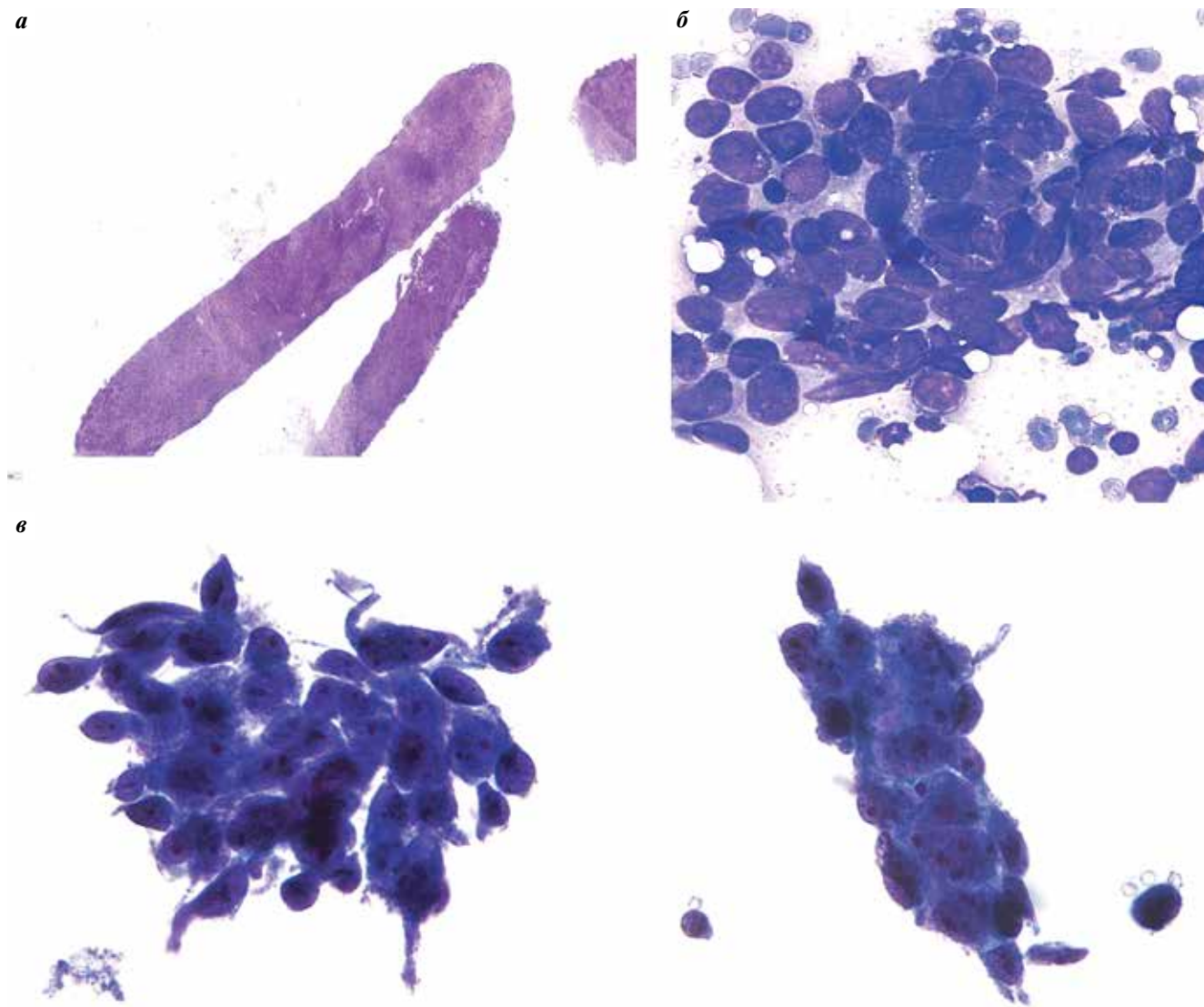


Рис. 2. Гистологический препарат. Материал трепанобиопсии лимфатического узла. Два столбика ткани лимфатического узла с метастатическими комплексами рака молочной железы на всем протяжении биопсийных фрагментов. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а). Традиционный цитологический препарат. Материал тонкоигльной аспирационной биопсии сигнального лимфатического узла. В препаратах на фоне элементов крови и полиморфных лимфоидных элементов просматриваются разрозненно и в рыхлых скоплениях опухолевые железистые клетки с признаками нерезко выраженного ядерно-клеточного полиморфизма, ядерной атипии (гиперхромия отдельных ядер, неровные контуры ядерной мембраны, нарушение конденсации ядерного хроматина). В отдельных ядрах просматриваются ядрышки, в некоторых – макронуклеола. Окрашивание азур-эозином, $\times 1000$ (б). Жидкостный цитологический препарат (технология CellPrep). В препарате просматриваются кластеры из опухолевых железистых клеток с признаками ядерно-клеточного полиморфизма, ядерной атипии, в ядрах – ядрышки, рядом с клетками опухоли видны лимфоидные элементы. Окрашивание по Папаниколау, $\times 1000$ (в)

Fig. 2. Histological preparation. Trepan biopsy material of the lymph node. Two columns of lymph node tissue with metastatic breast cancer complexes throughout the biopsy fragments. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (a). Traditional cytological preparations. In the preparations, against the background of blood elements and polymorphic lymphoid elements, tumor glandular cells with signs of mild nuclear cell polymorphism and nuclear atypia (hyperchromia of nuclei, uneven contours of the nuclear membrane, and impaired condensation of nuclear chromatin) are viewed separately and in loose clusters. Nucleoli are visible in some nuclei, and macronucleoles in some. Azure-eosin staining, $\times 1000$ (б). Liquid cytological preparation (CellPrep technology). Clusters of tumor glandular cells with signs of nuclear cell polymorphism and nuclear atypia are visible in the preparation; nucleoli are visible in the nuclei, lymphoid elements are visible next to the tumor cells. Pap staining, $\times 1000$ (в)

Для каждого положительного случая фиксировался максимальный размер метастатического очага (тип метастаза).

В наше исследование было включено 119 больных первично-операбельным РМЖ, получившие хирурги-

ческое лечение на базе отделения патологии молочной железы Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. Средний возраст пациенток составил $53,0 \pm 13,3$ года (30,9 % пациенток

находились в репродуктивном периоде; 35,0 и 34,1 % пациенток — в пери- и постменопаузальном периоде соответственно).

По локализации опухоль выявлялась в правой и левой молочной железе со схожей частотой — 58 (48,7 %) и 61 (51,3 %) случай соответственно, в 87 % случаев — в наружных квадрантах. По гистологическому типу большинство (89 (74,8 %)) опухолей имели строение протокового и долькового рака. Преобладали карциномы с умеренной дифференцировкой G₂ — 62,1 %. По молекулярным подтипам инвазивного РМЖ преобладали люминальные фенотипы: люминальный В HER2-отрицательный (45,0 %) и люминальный А (21,6 %); агрессивные подтипы (HER2-положительный и трижды негативный) встречались в 19,9 % случаев.

Когорта была представлена преимущественно пациентками с ранними стадиями РМЖ: 0 — 6,7 %, IA — 52,1 %, IB — 4,2 %, IIA — 23,5 %, IIB — 10,9 % и IIIA — 2,6 %. У большинства пациенток размер опухоли составил 2–5 см (сT2 — 54,6 %); в 37 (31,1 %) случаях выявлено 2 и более опухолевых узла в пределах молочной железы (мультифокальный/мультицентрический рост). Метастатическое поражение подмышечных ЛУ (pN+) было выявлено в 33 (27,7 %) случаях, макрометастазы — в 85,7 % случаев всех метастазов, микрометастазы — в 11,5 %, ИОК — в 2,8 %. Сводные данные представлены в табл. 1.

Аксиллярная хирургия выполнялась в различных объемах: БСЛУ — 91 (76,5 %) случай, АД (расширение объема после БСЛУ) — 28 (23,5 %). Среднее количество удаленных ЛУ — $4,8 \pm 4,5$; после расширения объема до АД среднее число удаленных ЛУ составило 2,6.

Для каждого из 3 методов верификации и их комбинации были рассчитаны стандартные диагностические показатели: чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также площадь под ROC-кривой (AUC). Расчет показателей проводился с исключением неинформативных результатов биопсии. Для построения доверительных интервалов применен метод Уилсона на уровне 95 %. Проведена стратификация результатов по типу и размеру метастазов: выделены группы с размером метастатического очага в СЛУ ≤ 2 , 2–5 и 5–10 мм, в нашей когорте максимальный размер метастаза составил 7,2 мм. В этих подгруппах рассчитаны чувствительность, NPV и точность.

Результаты

По данным планового гистологического исследования, у 33 (27,7 %) из 119 пациенток обнаружены метастазы в СЛУ (pN+). Макрометастазы (>2 мм) выявлены в 29 случаях, в 3 случаях — микрометастазы (1,2–1,9 мм), ИОК обнаружены в 1 случае, средний размер метастаза составил 3,1 мм.

При гистологическом исследовании биоптатов ЛУ, полученных на дооперационном этапе, в 4 (3,4 %) случаях ткань ЛУ не выявлена, в 2 (1,7 %) случаях при оценке микропрепаратов традиционная цитология не выявила ни элементов ЛУ, ни опухолевых клеток, поэтому считалась неинформативной, такая же цитологическая картина выявлена в 4 случаях при проведении исследования методом жидкостной цитологии, при этом только в 1 случае сочетание (комплексирование) традиционной и жидкостной цитологии оказалось неинформативной модальностью верификации, остальные случаи неинформативного результата одного из цитологических методов компенсировались результатом второго. Комбинированный подход (цитология + гистология) обеспечил заключение для всех 119 пациенток (табл. 2).

При сопоставлении данных дооперационного стадирования аксиллярных ЛУ с результатами послеоперационного патоморфологического исследования удаленных ЛУ показано, что гистологический метод (материал получен проведением ТБ) выявил 16 (из 31) метастазов, доступных его оценке (чувствительность 51,6 %). Традиционная цитология позволила выявить 23 из 33 метастазов (чувствительность 69,7 %), жидкостная — 21 из 33 (чувствительность 63,6 %). Совместное применение традиционной и жидкостной цитологии позволило повысить чувствительность до 72,7 % (24 из 33). Комбинация цитологического и гистологического исследований позволила выявить 25 метастатических ЛУ (еще 1 метастатический ЛУ сверх цитологического подхода), повысив чувствительность до 75,8 %. Таким образом, доля пропущенных метастазов (ложноотрицательных результатов) составила 24 % для комбинации цитология + гистология и 27–48 % для отдельных методов. Во всей когорте выявлен 1 ложноположительный случай, за счет чего отмечено снижение специфичности всех методик верификации до 98,8 %, положительная прогностическая ценность также была схожей у всех методов (95–96 %) для всех способов. NPV зависит от чувствительности и распространенности метастазов, поэтому имеет более существенные различия (от 84,8 % для гистологии до 91,5 % для комбинированного подхода). В нашей когорте при отрицательном гистологическом заключении амбулаторной биопсии вероятность пропуска occultного метастаза составила 15 %, тогда как для комбинированной верификации — 8,5 %. Точность методов верификации ожидаемо наименьшая при гистологическом исследовании (86,1 %) и максимальная при сочетанном использовании цитологического и гистологического методов (92,4 %) (табл. 2).

Отличия между гистологическим и цитологическим исследованиями статистически значимы: доверительные интервалы не перекрываются (гистологическое исследование значимо уступает цитологическим

Таблица 1. Распределение пациенток по клинико-морфологическим характеристикам, стадии заболевания и дополнительным параметрам ($n = 119$)Table 1. Distribution of patients by clinico-morphological characteristics, disease stage and additional parameters ($n = 119$)

Показатель Parameter	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
Репродуктивный статус Reproductive status		
Репродуктивный Reproductive	37	31,2
Перименопауза Perimenopause	41	34,4
Постменопауза Postmenopause	41	34,4
Квадрант молочной железы Quadrant of the mammary gland		
Верхненаружный Upper outer	67	56,3
Верхневнутренний Upper internal	12	10,1
Нижненаружный Inferior outer	20	16,8
Нижневнутренний Inferior internal	9	8,0
Центральная зона Central zone	11	8,8
Гистологический вариант рака Histological variant of cancer		
Протоковый Ductal	79	66,3
Дольковый Lobular	10	8,2
Тубулярный Tubular	4	3,4
Муцинозный Mucinous	5	4,2
Микропапиллярный Micropapillary	3	2,4
Протоковая карцинома <i>in situ</i> Ductal carcinoma <i>in situ</i>	8	7,1
Прочие формы Other forms	10	8,2
Степень злокачественности (инвазивный рак, $n = 111$) Tumor grade (invasive cancer, $n = 111$)		
G ₁	8	7,2
G ₂	69	62,1
G ₃	34	30,7

Клиническая стадия (сТ) Clinical stage (cT)		
cT0	8	6,7
cT1	18	15,1
cT2	65	54,6
cT3	28	23,6
Молекулярный подтип рака ($n = 111$) Molecular subtype of cancer ($n = 111$)		
Люминальный А Luminal A	24	21,6
Люминальный В HER2– Luminal B HER2–	50	45,0
Люминальный В HER2+ Luminal B HER2+	15	13,5
Нелюминальный HER2+ Non-luminal HER2+	6	5,4
Трижды негативный Triple negative	16	14,5
Статус лимфатических узлов (pN) Lymph node status (pN)		
pN0	86	72,3
pN1 (микро + изолированные опухолевые клетки/1а) pN1 (micro + isolated tumor cells/1a)	30 (4/26)	25,2
pN2–3	3	2,5
Стадия опухолевого процесса Stage of the tumor process		
0	8	6,7
IA	62	52,1
IB	5	4,2
IIA	28	23,5
IIB	13	10,9
IIIA	3	2,6
Категория LN-RADS метастатических лимфатических узлов (макро-/микрометастазы, $n = 33$) LN-RADS category of metastatic lymph nodes (macro/micrometastases, $n = 33$)		
1	3/3	—
2	0/0	—
3	16/1	—
4a	3/0	—
4b	4/0	—
5	3/0	—

Таблица 2. Диагностические показатели методов и их комбинации при предоперационной верификации сигнального лимфатического узла ($n = 119$)
Table 2. Diagnostic parameters of methods and their combinations of preoperative sentinel lymph node verification ($n = 119$)

Метод Method	Чувствительность, % (95 % ДИ) Sensitivity, % (95 % CI)	Специфичность, % (95 % ДИ) Specificity, % (95 % CI)	Положительная прогностическая ценность, % (95 % ДИ) Positive predictive value, % (95 % CI)	Отрицательная прогностическая ценность, % (95 % ДИ) Negative predictive value, % (95 % CI)	Точность, % (95 % ДИ) Accuracy, % (95 % CI)	AUC
Гистология, $n = 117$ Histology, $n = 117$	51,6 (33,8–69,0)	98,8 (93,5–99,9)	94,1 (71,6–100)	84,8 (76,4–90,7)	86,1 (78,5–91,4)	0,752
Цитология, $n = 118$ Cytology, $n = 118$	69,7 (51,8–83,5)	98,8 (93,5–99,9)	95,8 (79,0–100)	89,4 (81,4–94,2)	90,6 (83,9–94,8)	0,843
Цитология (жидкостная), $n = 116$ Cytology (liquid-based), $n = 116$	63,6 (45,7–78,7)	98,8 (93,3–99,9)	95,5 (77,3–100)	87,2 (78,9–92,7)	88,7 (81,5–93,4)	0,812
Общая цитология, $n = 119$ Overall cytology, $n = 119$	72,7 (55,0–85,8)	98,8 (93,6–99,9)	96,0 (79,8–100)	90,4 (82,7–95,0)	91,5 (85,0–95,4)	0,858
Цитология + гистология, $n = 116$ Cytology + histology, $n = 116$	75,8 (58,2–88,0)	98,8 (93,6–99,9)	96,2 (80,5–100)	91,5 (84,0–95,7)	92,4 (86,2–96,0)	0,873

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Note. CI – confidence interval.

методикам). Интервалы традиционной и жидкостной цитологии перекрываются, поэтому разница между ними недостоверна; комплексная цитология (классическая + жидкостная) и комбинированный подход (цитология + гистология) превосходят по чувствительности каждую из отдельных методик несмотря на то, что классическая цитология находится на пороге значимости (рис. 3).

Эффективность всех методов верификации существенно зависела от размера метастатического очага в ЛУ. В группе «микрометастазы + ИОК» ($n = 4$) чувствительность гистологической верификации оказалась низкой: каждый из одиночных методов выявил только 1 из 4 метастазов (чувствительность 25 %). Объединенная цитология также выявила лишь 25 % микрометастазов. Комбинированный подход за счет сочетания гистологии и цитологии позволил верифицировать 2 случая метастазирования, однако даже при использовании обоих методов половина очагов с данным типом метастазов осталась недиагностированной. При этом NPV в группе микрометастазов для отдельных методов составила 96,5 %, а для комбинации – 97,7 %. Высокое значение NPV объясняется низкой распространенностью микрометастазов в нашей когорте (на 4 случая приходилось 86 пациенток с отрицательным метастатическим статусом ЛУ), однако следует учитывать, что отрицательный результат у пациентки из группы микрометастазов несет риск пропуска до 3–4 %. Точность диагностики в этой подгруппе составила

96–97 % для всех методов, что отражает преобладание истинно отрицательных результатов.

В группе макрометастазов размером до 5 мм ($n = 24$) наблюдался существенный рост чувствительности цитологических методов. Классическая цитология выявила 20 из 24 очагов (чувствительность 83,3 %), жидкостная – 17 (чувствительность 70,8 %). Объединенная цитология позволила обнаружить 20 (83,3 %) из 24 очагов, т.е. характеризуется показателями чувствительности на уровне традиционной цитологии. Гистологический метод в этой категории выявил лишь 12 (54,5 %) из 22 случаев метастазов, в 2 случаях метод был неинформативным из-за качества биоптата. Комбинированный подход также выявил метастазы у 20 (83,3 %) пациенток, в основном за счет высоких диагностических показателей цитологического метода; NPV составила 95,5 % для методов с чувствительностью 83 %. Точность методов в этой группе варьировала от 90,6 % (гистология) до 96,3 % (цитологическая верификация и комбинация методов).

По типу метастатического поражения среди макрометастазов (>2 мм, $n = 29$) чувствительность комбинированного метода верификации составила 82,8 % (пропущено 5 из 29 случаев). Отмечено, что все пропущенные метастазы в этой группе принадлежали инвазивному дольковому раку. Для микрометастазов (0,2–2,0 мм, $n = 3$) чувствительность комбинации методов снизилась до 33 %. Изолированные опухолевые

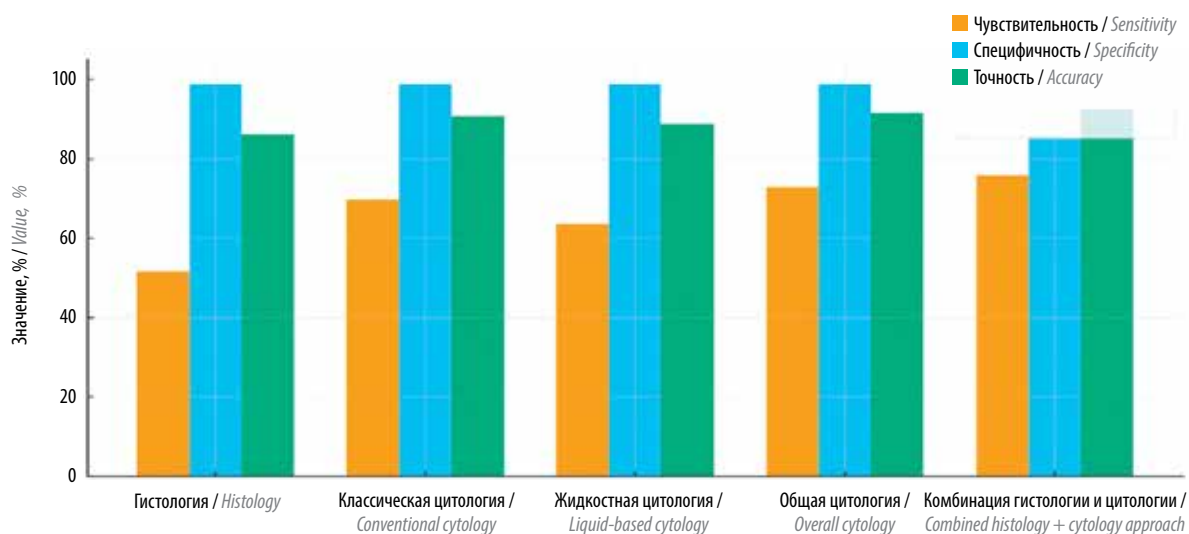


Рис. 3. Диаграмма диагностических показателей (чувствительность, специфичность и точность) методов верификации сигнального лимфатического узла: гистология, классическая цитология, жидкостная цитология, общая цитология, комбинация гистологии и цитологии

Fig. 3. Diagram of the diagnostic performance parameters (sensitivity, specificity and accuracy) of sentinel lymph node verification methods: histology, conventional and liquid-based cytology, overall cytology, and the combined histology + cytology approach

клетки ($n = 1$) не были выявлены ни одним из методов верификации.

Два специалиста ультразвуковой диагностики независимо друг от друга давали оценку визуализируемых ЛУ по классификации LN-RADS; в нашей когорте коэффициент kappa Коэна между 2 специалистами составил 0,95 (очень высокий уровень согласия).

В группе макрометастазов ($n = 29$) распределение пациенток по категориям LN-RADS представлено в табл. 1. К категории ЛУ с низкой вероятностью метастазирования (LN-RADS 1–3) отнесены 19 пациенток. Гистологический метод выявил 8 случаев метастазирования, классическая и жидкостная цитология — 14 и 12 случаев соответственно, комбинированная верификация — 7. Недиагностированными остались метастазы в 5 случаях (все из категории LN-RADS 3). К группе с умеренным и высоким метастатическим риском (LN-RADS 4a–b) отнесены 7 пациенток, диагностические показатели методик верификации и их комбинации находились на высоком уровне: гистология выявила метастазы в 5 случаях, цитологический метод выявил метастаз еще в 1 случае. В этой группе метастаз не выявлен ни одной из методик в 1 случае. ЛУ пациенток группы с микрометастазами и ИОК ($n = 4$) в 3 случаях были отнесены к категории LN-RADS 1, у 1 пациентки — к категории LN-RADS 3, т. е. визуально не несли рисков метастатического поражения. Было диагностировано 2 метастатических ЛУ, гистологический метод выявил 1 случай, комбинация классической и жидкостной цитологии — 2 случая. В этой группе остались неverified 2 СЛУ (оба категории LN-RADS 1).

Обсуждение

В мировой литературе, посвященной аксиллярному стадированию РМЖ, преобладают работы, изучающие ультразвуковые признаки метастатического поражения ЛУ (утолщение кортекса, изменение формы, увеличение поперечного размера, отсутствие хилусного типа кровотока). При этом выявленный измененный ЛУ не обязательно относился к сигнальным. Преимущество нашего исследования состоит в прецизионной детекции именно СЛУ, детекция которого выполняется с использованием УЗКП с возможностью прецизионной биопсии выявленного ЛУ на диагностическом (амбулаторном) этапе.

В когорте из 119 пациенток проведено сравнение 3 методик верификации и их комбинации, что позволило избежать систематической погрешности отбора, неинформативные случаи были исключены из расчетов либо использована вторая методика. Проведена стратификация по размерам и типам метастазов, что дало возможность количественно оценить динамику чувствительности в зависимости от типа и размера метастаза. Ограничения связаны с одноцентровым дизайном и относительно небольшим количеством случаев с микрометастазами.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, что подтверждает их достоверность. В нашей когорте продемонстрирована практически максимальная (на уровне 98 %) специфичность дооперационных методов верификации СЛУ, что согласуется с множеством работ, в которых специфичность цитологического и гистологического методов верификации составляла 97–100 %, а положительная прогностическая ценность также близка к 100 % [22].

В нашей работе чувствительность гистологического метода составила 52 %, что сопоставимо с результатами метаанализа, в котором интегральная оценка чувствительности данного метода при срочном исследовании ЛУ, удаленных во время БСЛУ, достигала 68 %.

По результатам анализа визуальных ультразвуковых признаков метастазирования было установлено, что наибольшее количество недиагностированных метастазов и случаев получения неинформативного материала для верификации наблюдалось при ЛУ с минимальными признаками метастазирования (категории LN-RADS 1–3). Предполагаемыми причинами снижения количества положительных результатов верификации в данной группе пациенток являются отсутствие выраженной подозрительной зоны в структуре ЛУ, затрудняющей выбор места для взятия материала, а также необходимость увеличения числа биопсийных образцов при проведении ТБ. Кроме того, ложноотрицательные результаты могут быть объяснены отсутствием иммуногистохимического исследования гистологических образцов тканей, которое повышает информативность метода [14, 23].

Источники литературы резюмируют данные одноцентровых исследований, особенность которых состоит в верификации ЛУ с характерными ультразвуковыми признаками метастатического поражения ЛУ, при этом выявленные ЛУ не являются сигнальными. Согласно этим исследованиям, цитологический метод (ТАБ под ультразвуковой навигацией) характеризуется специфичностью, близкой к 100 %, но умеренной чувствительностью (70–80 %), что в первую очередь обусловлено пропуском микрометастазов и ЛУ с минимальными структурными изменениями при макрометастазах. Гистологическая верификация демонстрирует более высокую чувствительность (примерно 85–90 %) при сопоставимой специфичности, что делает ее более информативным инструментом предоперационного стадирования и позволяет более надежно отбирать пациенток с ограниченным объемом аксиллярной диссекции. На основании данных мета-

анализов авторы делают вывод о том, что ТАБ с цитологическим исследованием является удобным малотравматичным методом взятия материала из «подозрительных» ЛУ, однако для увеличения диагностической точности предпочтительно использование ТБ или комбинированных подходов, сочетающих цитологическую и гистологическую оценку. Стоит отметить, что 70 % (23 из 33) метастатических ЛУ были отнесены по классификации LN-RADS к ЛУ с минимальным риском метастазирования и могли быть не диагностированы без применения методики КУЗИ с верификацией [10, 12, 24].

Результаты нашего исследования согласуются с большинством данных литературы и свидетельствуют о том, что основные ограничения предоперационной верификации связаны преимущественно с выявлением микрометастазов и ИОК. Из 4 случаев микрометастазов лишь 2 были обнаружены при сочетании методик. Это системное ограничение широко обсуждается в литературе в связи с определением значимости микрометастазов в контексте выбора тактики и выбора алгоритма лечения пациенток [25]. Согласно современным данным (исследования ACOSOG Z0011, IBCSG 23–01), при выявлении только микрометастазов/ИОК в СЛУ не требуется АЛД, достаточно проведения лучевой терапии на подмышечную область. Согласно этой концепции, чувствительность методов 70–80 % (с учетом пропуска микрометастазов) признается приемлемой. С другой стороны, если амбулаторная биопсия СЛУ и верификация рассматриваются для отказа от АЛД, при отрицательных СЛУ важны максимально высокие показатели NPV, которые в нашем исследовании при комбинации методов достигали 91,5 % [25–27].

Выводы

Интегральная оценка факторов риска, проведение КУЗИ для детекции СЛУ, выполнение ТБ и ТАБ с комбинацией методов верификации позволяют прогнозировать статус ЛУ, планировать и оптимизировать лечебную тактику больных РМЖ на диагностическом (амбулаторном) этапе.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Шомова М.В., Куликов Е.П., Демко А.Н. и др. Возможности применения отечественных разработок для оценки поражения сигнального лимфатического узла при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):39–51. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51
Shomova M.V., Kulikov E.P., Demko A.N. et al. Possibilities of using domestic developments to assess sentinel lymph node damage in breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):39–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51
- De Gournay E., Guyomard A., Coutant C. et al. Impact of sentinel node biopsy on long-term quality of life in breast cancer patients. Br J Cancer 2013;109(11):2783–91. DOI: 10.1038/bjc.2013.658
- Zhang F., Zhang J., Meng Q.X. et al. Ultrasound combined with fine needle aspiration cytology for the assessment of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer. Medicine (Baltimore) 2018;97(7):e9855. DOI: 10.1097/MD.00000000000009855
- Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. Современная онкология 2020;22(1):22–8. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018
Kolyadina I.V., Danzanova T.Yu., Khokhlova S.V. et al. A modern view on the issues of diagnosis and verification of axillary lymph node lesions in early breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2020; 22(1):22–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018
- Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA 2017;318(10):918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
- Zhang Q., Agyekum E.A., Zhu L. et al. Clinical value of three combined ultrasonography modalities in predicting the risk of metastasis to axillary lymph nodes in breast invasive ductal carcinoma. Front Oncol 2021;11:715097. DOI: 10.3389/fonc.2021.715097
- Cui Q., Dai L., Li J. et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a prospective cohort study. World J Surg Oncol 2023;21(1):143. DOI: 10.1186/s12957-023-03024-7
- Yuan X.W., Cao C.L., Li W.X. et al. Diagnostic value of different contrast-enhanced ultrasound (CEUS) methods for sentinel lymph node metastasis in patients with breast neoplasms: a meta-analysis and indirect comparison. Quant Imaging Med Surg 2025;15(6):5660–73. DOI: 10.21037/qims-24-317
- Pang W., Zhou F., Zhu Y. et al. The value of percutaneous contrast-enhanced ultrasound in sentinel lymph node identification, metastatic status and burden diagnosis in early breast cancer. J Ultrasound Med 2024;43(2):293–303. DOI: 10.1002/jum.16359
- Balasubramanian I., Fleming C.A., Corrigan M.A. et al. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. Br J Surg 2018;105(10):1244–53. DOI: 10.1002/bjs.10920
- Mahmoud O.M., Khedrawy M.E.M., Megally I. et al. Fine-needle aspiration cytology versus core needle lymph node biopsy in axillary staging of breast cancer. Egypt J Radiol Nucl Med 2022;53:219. DOI: 10.1186/s43055-022-00895-w
- Pyo J.S., Jung J., Lee S.G. et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology and core-needle biopsy in the assessment of the axillary lymph nodes in breast cancer—a meta-analysis. Diagnostics (Basel) 2020;10(9):717. DOI: 10.3390/diagnostics10090717
- Shahab J., Ahuja S., Singh M. et al. Comparison of liquid based cytology and conventional smears on lymph node aspirates: a cytomorphological study. Cytojournal 2024;21:7. DOI: 10.25259/Cytojournal_22_2023
- Yamashiro K., Taira K., Nakajima M. et al. Tissue rinse liquid-based cytology: a feasible tool for the intraoperative pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Cytopathology 2012;23(4):263–9. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2011.00872.x
- Iwamoto N., Aruga T., Asami H. et al. False-negative ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes in breast cancer patients. Cytopathology 2020;31(5):463–7. DOI: 10.1111/cyt.12877
- Rogers C., Zeien S., Puccetti K. et al. Examining the false-negative rate of a negative axillary node ultrasound-guided core needle biopsy in breast cancer patients undergoing upfront surgery. Am J Surg 2025;239:116047. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2024.116047
- Cox K., Taylor-Phillips S., Sharma N. et al. Enhanced pre-operative axillary staging using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound to detect and biopsy sentinel lymph nodes in breast cancer: a potential replacement for axillary surgery. Br J Radiol 2018;91:20170626. DOI: 10.1259/bjr.20170626
- Sever A.R., Mills P., Weeks J. et al. Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer. AJR Am J Roentgenol 2012;199(2):465–70. DOI: 10.2214/AJR.11.7702
- Zhong J., Sun D.S., Wei W. et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided fine-needle aspiration for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. Ultrasound Med Biol 2018;44(7):1371–8. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.005
- Chudobinski C., Kołacinska A., Gottwald L. et al. Small nodes big problem In-rads classification structure reporting for lymph nodes. Clin Oncol 2024;9:2054.
- Chudobiński C., Pasicz K., Hanke M. et al. Lymph node reporting and data system (LN-RADS)-retrospective evaluation for ultrasound classification of superficial lymph nodes. Cancers (Basel) 2025;17(12):2030. DOI: 10.3390/cancers17122030
- Ahuja S., Yadav P., Fattahi-Darghlou M. et al. Comparison of intraoperative imprint cytology versus frozen section for sentinel lymph node evaluation in breast cancer. A study along with systematic review and meta-analysis of literature. Asian Pac J Cancer Prev 2024;25(4):1113–9. DOI: 10.31557/APJCP.2024.25.4.1113
- Celebioglu F., Sylvan M., Perbeck L. et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery—a prospective study. Eur J Cancer 2006;42(5):617–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.12.003
- Alkuwari E., Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. Cancer 2008;114(2):89–93. DOI: 10.1002/cncr.23344
- 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(4):297–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4
- Lyman G.H., Somerfield M.R., Giuliano A.E. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: 2016 american society of clinical oncology clinical practice guideline update summary. J Oncol Pract 2017;13(3):196–8. DOI: 10.1200/JOP.2016.019992
- Van der Noordaa M.E.M., Vrancken Peeters M.T.F.D., Rutgers E.J.T. The intraoperative assessment of sentinel nodes – standards and controversies. Breast 2017;34(Suppl 1):S64–9. DOI: 10.1016/j.breast.2017.06.031

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Authors' contributions. Article was prepared with equal participation of the authors.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Бикеев / Yu.V. Bikeev: <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>
М.В. Родионова / M.V. Rodionova: <https://orcid.org/0000-0003-1540-5644>
В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>
А.А. Киреев / A.A. Kireev: <https://orcid.org/0000-0002-1366-7504>
А.Н. Сенча / A.N. Sencha: <https://orcid.org/0009-0005-1597-1920>
В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0002-4589-3645>
И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено на заседании комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России 16 марта 2023 г. (протокол № 2). Все пациентки, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia 16 of September 2023 (protocol No. 2). All patients included in the study signed voluntary informed consent.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-35-44>

Клиническая и экономическая целесообразность использования трехмесячной формы гозерелина в лечении рака молочной железы

О.О. Гордеева*ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 119435 Москва, Малая Пироговская ул., 1а***Контакты:** Ольга Олеговна Гордеева gordeeva.oo@yandex.ru

До 70 % всех случаев рака молочной железы (РМЖ) составляют гормоночувствительные (люминальные) подтипы. Гормонотерапия представляет собой основу лечения люминального РМЖ. Одним из видов гормональной терапии, значимо влияющим на результаты лечения, является овариальная супрессия. Лекарственная овариальная супрессия с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, в том числе гозерелина, прочно вошла в повседневную клиническую практику. До недавнего времени в лечении РМЖ, в отличие от рака предстательной железы, предпочтение отдавалось ежемесячным формам препаратов. Однако многочисленные сравнительные исследования эффективности показали, что применение трехмесячной формы гозерелина 10,8 мг не уступает по эффективности ежемесячной форме препарата, но при этом обеспечивает более высокую приверженность пациенток, связанную с меньшим количеством визитов к врачу, и способствует улучшению исходов РМЖ. Применение гозерелина 10,8 мг способствует улучшению качества оказания медицинской помощи, экономии бюджетных средств и ресурсов системы здравоохранения.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормональная терапия, овариальная супрессия, аналог гонадотропин-рилизинг гормона, фармакоэкономика

Для цитирования: Гордеева О.О. Клиническая и экономическая целесообразность использования трехмесячной формы гозерелина в лечении рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):35–44. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-35-44>

Clinical and economic feasibility of a three-month goserelin formulation in breast cancer treatment

O.O. Gordeeva*Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia***Contacts:** Olga Olegovna Gordeeva gordeeva.oo@yandex.ru

Hormone receptor-positive (luminal) subtypes account for up to 70 % of all breast cancer (BC) cases. Endocrine therapy is the mainstay of treatment for luminal BC. Ovarian function suppression is a type of endocrine therapy that significantly impacts treatment outcomes. Pharmacological ovarian suppression using gonadotropin-releasing hormone agonists, including goserelin, has become firmly established in routine clinical practice. Until recently, monthly drug formulations were preferred in BC treatment, in contrast to prostate cancer therapy. However, numerous comparative efficacy studies have demonstrated that the 3-month long-acting goserelin 10.8 mg formulation is non-inferior to the monthly formulation. Furthermore, it ensures higher patient adherence due to fewer clinic visits and contributes to improved BC outcomes. Additionally, the use of goserelin 10.8 mg enhances the quality of medical care, provides budget savings, and optimizes healthcare system resources.

Keywords: breast cancer, hormone therapy, ovarian function suppression, gonadotropin-releasing hormone agonist, pharmacoeconomics

For citation: Gordeeva O.O. Clinical and economic feasibility of a three-month goserelin formulation in breast cancer treatment. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2026;22(1):35–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-35-44>

Введение

Согласно последним данным, опубликованным Международным агентством по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) Всемирной организации здравоохранения, ежегодно рак молочной железы (РМЖ) поражает более 2 млн женщин, являясь наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин во всем мире, в том числе в России. В настоящее время РМЖ представляет собой преобладающую причину смертности от онкологических заболеваний среди женщин в возрасте до 40 лет. Примерно 20 % случаев РМЖ развивается у женщин до 50 лет [1].

Несмотря на улучшение понимания биологии опухоли и разработку более эффективных подходов к эндокринной терапии, молодой возраст у пациенток с РМЖ по-прежнему ассоциирован с более высокой частотой агрессивных опухолей и рецидивирования, а также с более низкой выживаемостью [2]. Кроме того, от 21 до 71 % молодых женщин с РМЖ подвержены риску ранней менопаузы из-за химиотерапии [3]. Функционирование яичников может восстанавливаться от 6 до 24 мес после завершения химиотерапии [4]. Поэтому важной задачей при лечении РМЖ у молодых пациенток является сохранение функции яичников для дальнейшего деторождения.

До 70 % всех случаев РМЖ составляют люминальные, т. е. гормоночувствительные или гормоночувствительные (HR+) опухоли [5, 6], которые делятся на 2 типа:

1. Подтип А характеризуется наличием рецепторов эстрогена (ER) и/или прогестерона (PR), отсутствием HER2 (эпидермальный фактор роста человека 2) и низкой экспрессией маркера клеточной пролиферации Ki-67 (<20 %). Такие опухоли медленно растут и имеют лучший прогноз, отличаются меньшей частотой рецидивов и более высокой выживаемостью пациенток. Рецидив чаще локализуется в костях, реже — в висцеральной области и центральной нервной системе, выживаемость при рецидиве выше, чем при подтипе В. Эти карциномы демонстрируют высокий уровень ответа на гормональную терапию (тамоксифен или ингибиторы ароматазы (ИА)) и более ограниченное преимущество для химиотерапии.
2. Подтип В характеризуется наличием на поверхности клеток ER, PR могут отсутствовать. Уровень Ki-67 высокий (>20 %). Повышенный Ki-67 способствует более быстрому росту опухоли, поэтому подтип В ассоциирован со средней/высокой гистологической активностью и худшим прогнозом. Данный подтип встречается реже — всего в 10–20 % случаев. Данные опухоли хорошо отвечают на гормональную терапию и в большем числе случаев — на химиотерапию по сравнению с подти-

пом А. Хотя рецидив в костях возникает часто, но частота рецидива висцеральной локализации выше.

Подавление развития РМЖ путем эндокринной терапии достигается с помощью следующих средств:

1. ИА — препараты, которые блокируют фермент ароматазу, останавливая выработку эстрогена в жировой ткани. Они применяются преимущественно у женщин в постменопаузе (например, анастрозол, летрозол, экземестан).
2. Антиэстрогены:
 - селективные модуляторы рецепторов к эстрогену (SERM), которые конкурентно связываются с ER, блокируя эстрогенную стимуляцию в молочной железе, но стимулируя ER в других тканях (в матке, в костях). SERM (например, тамоксифен, ралоксифен, торемифен) могут применяться вне зависимости от менопаузального статуса;
 - селективные деструкторы рецепторов к эстрогену (SERD), которые связываются с ER, вызывая их деградацию, в результате чего эстроген не может с ними связаться, сигнальные пути блокируются, и клетка теряет способность к росту и делению. В отличие от SERM, у SERD нет стимулирующего (агонистического) эффекта на ER. SERD (например, фулвестрант, элацестрант) применяются при распространенном или метастатическом РМЖ, когда терапия 1-й линии (например, SERM или ИА) перестает работать из-за резистентности.
3. Ингибиторы CDK4/6. В настоящее время в терапии метастатического гормоночувствительного РМЖ широко используются препараты группы ингибиторов CDK4/6 — палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб. Они нарушают клеточный цикл путем ингибирования ферментов — циклин-зависимых киназ, которые отвечают за переход из одной фазы клеточного цикла в другую.
4. Овариальная супрессия (ОС). Остается краеугольным камнем лечения женщин в пременопаузе с HR+ РМЖ, яичники которых производят основную массу эстрогенов. Под термином «овариальная супрессия» обычно понимают подавление функции яичников одним из 3 методов: хирургическим, лучевым, лекарственным. Однако хирургическая оофорэктомия для лечения РМЖ, впервые осуществленная в 1896 г. шотландским хирургом Джорджем Битсоном [3], и облучение, впервые выполненное французским врачом Франсуа Курмелем в 1922 г., в связи с необратимостью ОС и выраженными побочными эффектами в настоящее время не пользуются популярностью.

Альтернатива необратимой овариальной абляции появилась в 1982 г. J.G.M. Klijn и F.H. de Jong применили агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) вместо хирургической овариоэктомии у пациенток

с метастатическим РМЖ с сохраненной менструальной функцией. Было показано, что добавление ОС к терапии тамоксифеном увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с монотерапией тамоксифеном [7].

Кроме того, аГнРГ вызывают обратимую овариальную абляцию: как только терапия аГнРГ прекращается, уровни эстрадиола (Е2), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов возвращаются к нормальным значениям, фертильность восстанавливается по мере возобновления фолликулярного созревания [8]. Обратимость подавления медицинской функции яичников является преимуществом перед необратимостью хирургической или лучевой абляции, особенно для женщин в пременопаузе, которым важно сохранить детородный потенциал.

Механизм действия аГнРГ (гозерелина, бусерелина, лейпрорелина, трипторелина) основан на двухфазном ответе гипофиза:

1. Фаза стимуляции (флаэр-эффект). В начале введения рецепторы гипофиза активируются, вызывая резкий кратковременный выброс ЛГ и ФСГ.
2. Фаза блокады (десенситизация). При постоянном поступлении препарата рецепторы истощаются и теряют чувствительность. Выработка ЛГ и ФСГ прекращается, что приводит к резкому снижению уровня половых гормонов (состояние временной менопаузы, или «медикаментозной кастрации»). Это приводит к уменьшению размеров и функции яичников, размеров матки и молочных желез, а также к регрессированию опухолей, чувствительных к половым гормонам [9].

Эффективность гормональной терапии оценивается с помощью лабораторных биомаркеров достижения ОС и конечных точек эффективности в клинических исследованиях (табл. 1).

Эстрадиол

Уровни Е2 ≥ 40 пг/мл обычно используются для исключения менопаузы при отсутствии регулярных менструаций для оценки приемлемости назначения аГнРГ. Измерения концентрации Е2 применяют в качестве маркера эндокринной чувствительности, а также для мониторинга комплаентности/приверженности пациенток и коррекции схем лечения [10, 11]. Как правило, уровень Е2 ≤ 10 пг/мл считается менопаузальным, ассоциированным с успешным подавлением функции яичников, и является соответствующим уровнем, при котором можно назначить ИА — неадекватное подавление функции яичников может уменьшить эффективность ИА [12]. Уровень Е2 в пременопаузальном периоде у женщин, получающих лечение аГнРГ, свидетельствует о неполном подавлении функции яичников [13].

Следует отметить, что руководящие принципы мониторинга уровня Е2 в настоящее время отсутствуют,

поэтому оптимальная степень подавления яичников не определена [14]. Несмотря на то что отдельные клинические лаборатории, которые анализируют уровни Е2, установили приемлемые референтные диапазоны, они могут отличаться в разных лабораториях и между методами анализа [15]. Измерение методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии экстрагированного Е2 является более чувствительным и специфичным, но в то же время более дорогим и трудоемким для выполнения, чем иммуоферментный анализ, при котором возможно развитие перекрестной реакции антител с другими стероидами [15–17]. Известно, что точность и надежность анализов Е2 варьируют, особенно в низких диапазонах концентраций [14, 17]. Сроки отбора проб крови также могут влиять на результаты анализов Е2, поскольку Е2 демонстрирует суточный цикл: рано утром пики могут отличаться от случайного образца в течение дня [18, 19].

Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны

Измерение уровней ФСГ и ЛГ у пациенток с РМЖ в пременопаузе обычно проводится для исключения менопаузального статуса и подтверждения необходимости подавления функции яичников [20–22].

Уровень ЛГ > 50 пг/мл рекомендован в качестве одного из приемлемых параметров для подтверждения менопаузы при отсутствии регулярных менструаций [21, 22]. Но ведущие онкологические сообщества не видят целесообразности в контроле динамики ЛГ у пациенток с РМЖ [13, 23].

Во время терапии аГнРГ секреция ФСГ первоначально снижается, но постепенно возвращается к исходному уровню через 1 мес [12]. Это связано с обратной связью через ингибин, когда достигается полное подавление функции яичников [12].

Пороговые уровни Е2 в сыворотке ≥ 40 пг/мл и уровни ФСГ < 30 мМЕ/мл были использованы для подтверждения возобновления функции яичников при отсутствии менструаций [24].

Таким образом, как правило, уровни ФСГ и ЛГ не играют клинической роли в принятии решений о лечении [25].

Роль овариальной супрессии в лечении рака молочной железы

Значимая роль ОС не раз была продемонстрирована в клинических исследованиях. Результаты 25 рандомизированных исследований с участием почти 15 тыс. женщин показали, что применение аГнРГ для обеспечения обратимого подавления функции яичников у пациенток с РМЖ в сочетании с ИА или тамоксифеном повышало показатели выживаемости [25]. В исследовании S.M. Swain и соавт. достижение ОС на фоне проводимой химиотерапии

Таблица 1. Клинические показатели эффективности противоопухолевой терапии

Table 1. Clinical efficacy parameters of anti-tumor therapy

Показатель Parameter	Характеристика Characteristic
Общая выживаемость Overall survival	Время от момента рандомизации (или начала лечения) до смерти пациентки от любой причины. «Золотой стандарт» эффективности терапии, считающийся самым объективным показателем, так как показывает, что лечение не просто отсрочило рецидив, но и продлило жизнь пациентке. Общая выживаемость фиксирует, сколько прожила пациентка в целом, независимо от того, растет опухоль или находится в ремиссии The time from the date of randomization (or treatment initiation) to death from any cause. The “gold standard” for evaluating treatment efficacy, it is considered the most objective endpoint as it demonstrates that the therapy not only delays recurrence but also prolongs patient survival. It measures total survival duration, regardless of whether the disease is progressing or in remission
Интервал без рака молочной железы Breast cancer-free interval	Время от первоначального лечения рака (или рандомизации пациентки в клиническом исследовании) до первого рецидива рака. Показатель позволяет отследить местные, региональные или отдаленные рецидивы, а также развитие рака в контралатеральной молочной железе The time from initial cancer treatment (or patient randomization in a clinical trial) to the first documented cancer recurrence. This parameter allows for tracking local, regional, or distant recurrences, as well as the development of contralateral breast cancer
Выживаемость, свободная от болезни Disease-free survival	Время от начала лечения (обычно после операции или лучевой терапии) до первого события: местного или отдаленного рецидива, развития рака в другой молочной железе, появления вторичных злокачественных опухолей или смерти пациентки от любой причины. Основная конечная точка в адъювантной терапии (после хирургического удаления опухоли), позволяющая оценить, как долго пациентка живет без каких-либо признаков заболевания The time from the initiation of treatment (typically following surgery or radiotherapy) to the first occurrence of any of the following events: local or distant recurrence, development of contralateral breast cancer, appearance of secondary primary malignancies, or death from any cause. This parameter serves as a primary endpoint in the adjuvant setting (post-surgical tumor resection), evaluating the duration for which a patient remains free of any signs of disease
Выживаемость без рецидивов/интервал без рецидивов Relapse-free survival/recurrence-free interval	Часто «выживаемость без рецидивов» и «интервал без рецидивов» используются как синонимы, однако при определении интервала без рецидивов учитывается только рецидив заболевания или смерть, вызванная непосредственно первичным раком. Если пациентка умирает от причины, не связанной с раком (например, от автомобильной аварии или болезни сердца), это не считается событием. Выживаемость без рецидивов же включает рецидив заболевания и смерть от любой причины. Оба показателя отслеживают время с момента установления диагноза до появления первых признаков клинического рецидива (локального, регионального или отдаленного метастазирования). Таким образом, выживаемость без рецидивов является в первую очередь показателем всех рисков, с которыми сталкивается пациентка, в то время как интервал без рецидивов позволяет оценить эффективность лечения рака While “recurrence-free survival” and “recurrence-free interval” are frequently used interchangeably, recurrence-free interval only accounts for disease recurrence or death directly attributable to the primary cancer. If a patient dies from a non-cancer-related cause (e. g., a motor vehicle accident or cardiovascular disease), it is censored rather than counted as an event. Conversely, recurrence-free survival encompasses both disease recurrence and death from any cause. Both endpoints track the time from diagnosis to the first evidence of clinical recurrence, including local, regional, or distant metastasis. Thus, recurrence-free survival primarily reflects the global risk profile faced by the patient, whereas the recurrence-free interval directly evaluates the efficacy of the cancer treatment
Интервал без отдаленных рецидивов Distant recurrence-free interval	Время от первичного установления диагноза рака молочной железы до первого случая отдаленного метастазирования (когда рак распространяется на отдаленные органы или кости). Этот показатель не учитывает местные или региональные рецидивы The time from the initial cancer diagnosis (e. g., breast cancer) to the first occurrence of distant metastasis, which involves the dissemination of cancer to distant organs or bones. This parameter explicitly excludes local or regional recurrences
Бессобытийная выживаемость Event-free survival	Время от начала лечения до наступления любого из возможных вариантов событий: прогрессирования, из-за которого невозможно провести операцию, местного или отдаленного рецидива, развития вторичного рака либо смерти от любой причины до или во время терапии. Используется в качестве главного маркера эффективности неoadъювантного лечения (терапии до проведения операции) The time from the initiation of treatment to the first occurrence of any of the following events: disease progression that renders the tumor unresectable, local or distant recurrence, development of a secondary primary malignancy, or death from any cause prior to or during therapy. This parameter serves as the primary surrogate endpoint for efficacy in the neoadjuvant setting (preoperative therapy)
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	Демонстрирует эффективность лечения в течение определенного времени, показывая, сколько времени пациентка жила без ухудшений. В клинических исследованиях этот показатель позволяет быстрее делать выводы о новых препаратах, так как данные по выживаемости без прогрессирования появляются раньше, чем данные по общей выживаемости This parameter demonstrates treatment efficacy over a specific period, reflecting the duration for which a patient lives without disease worsening. In clinical trials, this endpoint allows for faster conclusions regarding new drugs, as progression-free survival data mature earlier than overall survival data

по поводу локального или местно-распространенного РМЖ было ассоциировано с увеличением как выживаемости без рецидивов (снижение риска на 35 %), так и ОВ (снижение риска на 28 %) [26]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с HR+ РМЖ ранней стадии, особенно с факторами высокого риска (возраст до 40 лет, наличие раковых клеток в регионарных лимфатических узлах, Ki-67 >20–30 %, подтип В люминального РМЖ, наличие мутаций высокого и промежуточного риска, ассоциированных с развитием РМЖ), стратегия ОС демонстрирует значительный терапевтический эффект в сочетании с ИА или тамоксифеном.

Среди исследований, оценивающих ОС, добавление гозерелина к схеме лечения, как правило, приводило к значительным преимуществам в следующих показателях: ОВ; выживаемость, свободная от болезни; бессобытийная выживаемость; выживаемость без рецидива; интервал без рецидивов. Наибольшие преимущества в показателях выживаемости, свободной от болезни, и ОВ были зарегистрированы при лечении гозерелином среди женщин моложе 40 лет [9]. Нельзя не упомянуть в этом контексте и про знаковые долгосрочные исследования SOFT и TEXT. Их финальный анализ был опубликован в июне 2026 г. [27]. Исследования подразумевали изучение роли добавления ОС к тамоксифену (SOFT), а также назначения ИА + ОС по сравнению с тамоксифеном + ОС (TEXT). Результаты исследований при анализе после 15 лет наблюдений представлены в табл. 2. Стоит отметить значимое увеличение выживаемости, свободной от болезни,

и интервала без РМЖ при использовании ОС. Более скромные результаты были получены для интервала без отдаленных рецидивов, здесь принципиальным было назначение ИА. Различий в показателях ОВ получено не было [27]. Результаты подчеркивают важность использования ОС в адъювантной терапии люминального РМЖ.

Если же говорить о лечении метастатического гормоночувствительного РМЖ, то, согласно как международным, так и отечественным клиническим рекомендациям, ОС является необходимой на первом этапе лечения болезни у пациенток в пременопаузе [28, 29].

В настоящее время добавление аГнРГ к химиотерапии в качестве стандартной стратегии сохранения функции яичников у пациенток с РМЖ в пременопаузе включено в международные рекомендации. Эффективность введения аГнРГ во время химиотерапии для сохранения функции яичников у пациенток с РМЖ была оценена в нескольких рандомизированных исследованиях [30]. Оценка проводилась в период от 6 мес до более чем 5 лет после окончания лечения. В исследовании POEMS 218 женщин в пременопаузе с HR-отрицательным РМЖ были рандомизированы для получения химиотерапии с добавлением гозерелина и без него. Риск развития недостаточности яичников был снижен на 70 % через 2 года после лечения (отношение шансов 0,30; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,97; $p = 0,04$), и у большего числа пациенток, у которых к химиотерапии был добавлен аГнРГ, наступила беременность после лечения (23,1 % против 12,2 %; скорректированный относительный риск 2,34;

Таблица 2. Финальные результаты исследований SOFT и TEXT

Table 2. Final outcomes of the SOFT and TEXT trials

Показатель Parameter	Тамоксифен Tamoxifen	Овариальная супрессия + тамоксифен Ovarian suppression + tamoxifen	Овариальная супрессия + ингибитор ароматазы Ovarian suppression + aromatase inhibitor
Выживаемость без признаков заболевания, % Disease-free survival, % Отношение рисков Hazard ratio	67,0 —	70,5 0,85 (0,72–1,00)	73,5 0,73 (0,61–0,86)
Интервал без рака молочной железы, % Breast cancer-free interval, % Отношение рисков Hazard ratio	72,1 —	75,7 0,82 (0,69–0,98)	78,6 0,70 (0,58–0,84)
Интервал без отдаленных рецидивов, % Distant recurrence-free interval, % Отношение рисков Hazard ratio	83,5 —	83,6 0,93 (0,75–1,17)	86,4 0,78 (0,62–0,99)
Общая выживаемость, % Overall survival, % Отношение рисков Hazard ratio	85,3 —	86,7 0,87 (0,68–1,10)	86,9 0,85 (0,67–1,08)

95 % ДИ 1,07–5,11; $p = 0,03$) [31]. Большинство исследований и метаанализов показали, что использование аГнРГ способствует сохранению функции яичников и снижает риск развития преждевременной недостаточности яичников во время химиотерапии. Важно отметить, что использование аГнРГ не должно рассматриваться в качестве самостоятельной стратегии сохранения фертильности и заменять процедуры криоконсервации до начала химиотерапии у пациенток, заинтересованных в сохранении возможности деторождения [32].

Сравнение эффективности трехмесячных и ежемесячных форм агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона

Гормональная терапия РМЖ — длительный процесс, который в случае назначения на ранних стадиях РМЖ составляет от 5 до 10 лет.

Большая часть пациенток в перименопаузе с гормоночувствительным РМЖ нуждается в ОС на фоне гормональной терапии. При этом почти все гормональные препараты (за исключением фулвестранта) представляют собой пероральные формы. Таким образом, если в данной клинической ситуации выбрана лекарственная, а не хирургическая ОС, именно она «привязывает» пациентку к лечебному учреждению, заставляя ежемесячно его посещать и сдавать массу дополнительных анализов, которые требуются для оформления истории болезни и введения препарата.

Стоит отметить, что пациентки в перименопаузе — это наиболее молодая когорта пациенток, для которых мобильность и сохранение привычного образа жизни являются принципиальными и могут повлиять на приверженность терапии, а значит, и на отдаленные результаты лечения. В такой ситуации, безусловно, более редкое введение препарата было бы гораздо более удобным как для пациенток, так и для медицинского персонала, поскольку экономит время и человеческие ресурсы.

Сомнения в достаточной эффективности, т.е. в стойком подавлении синтеза E2, на фоне введения трехмесячной формы аГнРГ — одно из основных препятствий на пути внедрения этого подхода в рутинную клиническую практику. Особенно важно быть уверенным в достижении ОС при назначении ИА, поскольку ИА неэффективны и потенциально вредны при использовании в отсутствие ОС у женщин в перименопаузе. ИА блокируют периферическое превращение андрогенов в эстроген в жировой ткани и других внегонадных участках, но не подавляют синтез эстрогена яичников. Без ОС яичники преодолевают блокаду периферического эстрогена посредством рефлекторного увеличения уровней ФСГ и ЛГ, парадоксально стимулируя выработку эстрогена яичников и вызывая неудачу лечения. Эта парадоксальная стимуляция яичников может привести к вагинальному

кровотечению, повышению уровня E2 и неэффективности лечения.

Тем не менее целый ряд исследований продемонстрировал эффективность и безопасность введения аГнРГ каждые 3 мес вместо форм аГнРГ для ежемесячного введения.

Одно из первых исследований, посвященных сравнению ежемесячных и трехмесячных форм гозерелина у пациенток с метастазами РМЖ, было начато еще в 2006 г. [33]. Это открытое рандомизированное (1:1) исследование II фазы с участием 98 пациенток было проведено в Европе, в том числе в России. Помимо гозерелина пациентки получали терапию тамоксифеном. На фоне терапии пациенткам также проводили измерения уровня E2 крови на 12-й и 24-й неделях терапии. ВБП к 24 нед наблюдения составила 69,4 % (трехмесячная форма) и 73,5 % (ежемесячная форма). Частота объективных ответов — 28,9 и 25,6 %, уровень E2 — 1,42 и 1,49 пмоль/л соответственно. Таким образом, не было получено значимой разницы между 2 формами препарата. Частота нежелательных явлений, в том числе серьезных, также значимо не различалась: 78,0 % против 77,08 % для всех нежелательных явлений, 4,0 % против 6,25 % для серьезных нежелательных явлений.

Еще одно исследование, сравнившее сопоставимость по эффективности и безопасности применения форм гозерелина с частотой введения 1 и 3 мес пациенткам с метастатическим РМЖ, было опубликовано S. Noguchi и соавт. в 2016 г. [34]. Это было открытое рандомизированное (1:1) исследование III фазы с участием 222 пациенток. Как и в предыдущем исследовании, в роли гормонального препарата-партнера выступал тамоксифен. Первичная конечная точка — ВБП к 24 нед терапии — значимо не различалась в обеих группах: 61,5 % (трехмесячная форма) против 60,2 % (ежемесячная форма). Разница составила 1,3 % (95 % ДИ —11,4...13,9), тогда как заложенная в исследовании граница non-inferiority составляла 17,5 %. Частота объективных ответов составила 23,9 % против 26,9 % соответственно, разница — 3,0 % (95 % ДИ —15,5...9,7). Также к 24 нед не было отмечено существенной разницы в уровне E2 в плазме крови — 20,3 пг/мл против 24,8 пг/мл соответственно.

Подобные исследования проводились не только для метастатического РМЖ. Например, в открытое рандомизированное исследование II фазы N. Masuda и соавт., результаты которого были опубликованы в 2011 г., были включены пациентки с ранними стадиями РМЖ, получившие радикальное лечение [35]. Основной контрольной точкой была AUC (Area Under the Curve, площадь под кривой) концентрации E2 в плазме крови. Всего были включены 170 пациенток, гормональным препаратом-партнером был тамоксифен. По результатам исследования более 98,8 % пациенток

в обеих группах поддерживали менопаузальный уровень E2 (<30 пг/мл). AUC концентрации E2 в плазме крови составила 18,32 пг/мл (трехмесячная форма) и 18,95 пг/мл (ежемесячная форма). Кроме того, уровень ФСГ после 4 нед лечения был снижен в обеих группах — 1,3–1,9 мЕ/мл. Частота нежелательных явлений не различалась в обеих группах. Таким образом, значимой разницы в достижении терапевтического ответа и безопасности для изучаемых форм гозерелина не обнаружено.

В ретроспективное исследование D.A. Blotta и соавт., представленное на ASCO-2023 (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии), были включены 88 пациенток, получавших гозерелин с ИА (как было отмечено ранее, это сочетание требует особого внимания) [36]. Треть пациенток (30,7 %) получали гозерелин ежемесячно, остальные — каждые 3 мес. Возраст, индекс массы тела и наличие в анамнезе предшествующей терапии были сопоставимы в обеих группах. Основной конечной точкой было достижение ОС, которую исследователи определяли как уровень E2 $<2,72$ пг/мл. На рис. 1 представлена динамика числа пациенток, не достигших уровня ОС, согласно определению исследователей. Как видно из рис. 1, введение трехмесячной формы гозерелина было ассоциировано с более стабильным уровнем ОС. За все время наблюдений 22,7 % пациенток выходили за пределы этого уровня: 40,7 % в группе ежемесячной формы и 14,8 % в группе трехмесячной формы.

Надежность достижения ОС при введении гозерелина каждые 3 мес подтверждена не только результатами классических рандомизированных клинических исследований, но и данными реальной клинической практики.

Так, свои данные на ESMO-2023 (European Society for Medical Oncology, Европейская организация

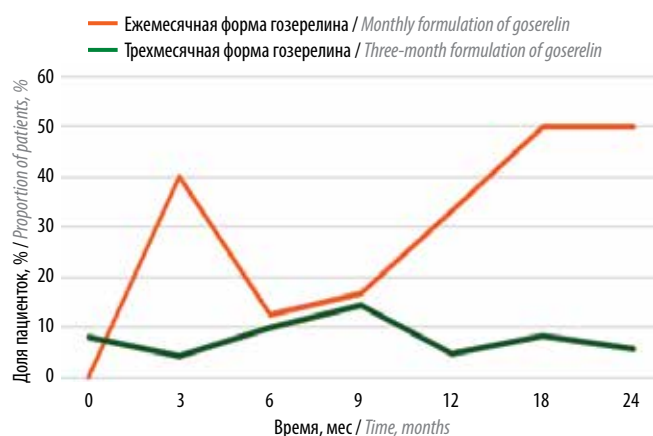


Рис. 1. Доля пациенток, у которых уровень эстрадиола не достиг менопаузального ($<2,72$ пг/мл)

Fig. 1. Proportion of patients with estradiol levels failing to reach menopausal range (<2.72 pg/mL)

по онкологии) представили коллеги из Китая [37]. Анализ данных 240 пациенток (143 в группе трехмесячной формы гозерелина, 97 в группе ежемесячной формы) показал сопоставимое снижение уровня E2 — 98,86 и 92,71 % соответственно при выбранной границе non-inferiority — 15 %.

Более крупное исследование было опубликовано Y. Wang и соавт. в 2025 г. В анализ были включены 1060 пациенток, 678 из которых получали ежемесячное введение аГнРГ, а 382 — трехмесячное. Среди пациенток с ежемесячным введением гозерелина ОС была достигнута в 95,3 % случаев, тогда как в группе трехмесячной формы — в 99,1 %. Разница составила 3,8 % (95 % ДИ 0,6–8,1), что было в рамках, заданных исследователями как результат non-inferiority — 10 %. Ни возраст, ни наличие предшествующей терапии значимо не влияли на результаты исследования [38].

Пандемия COVID-19 в 2020–2021 гг. заставила и других исследователей получить свои данные реальной клинической практики. Так, в анализе S.F. El Zawawy и соавт. 97 пациенток в обеих группах (гозерелин ежемесячно — ретроспективно, в трехмесячной форме — проспективно) достигли аменореи [39]. При этом данные по выживаемости статистически значимо не различались в обеих группах вне зависимости от того, были ли это пациентки, которые получают терапию в адъювантном режиме или же по поводу метастатического процесса. Частота приливов (65,8 % против 66,7 %), головных болей (36,6 % против 40,5 %), артралгии (26,8 % против 28,5 %) и гипергидроза (7,3 % против 7,1 %) была сопоставима в обеих группах.

K.E. McCann и соавт. в 2025 г. представили 2 исследования реальной клинической практики, проведенные в США. Согласно первому из них, при ретроспективной оценке 2 дозовых режимов гозерелина не было получено различий в частоте бессобытийной выживаемости к 12 мес терапии: 79,2 % против 76,6 % [40]. При анализе адъювантной терапии разница составила —2,3 %, а при анализе терапии по поводу метастатического процесса — 10,4 %, тогда как граница для постулирования non-inferiority составляла —15 %. Таким образом, на данных 698 пациенток была продемонстрирована сопоставимость 2 режимов.

Другой анализ тех же авторов продемонстрировал большую длительность терапии при переключении с ежемесячной формы на трехмесячную [41]. Медиана длительности терапии у таких пациенток составила 776 дней, тогда как на фоне стабильного приема трехмесячной формы этот показатель был равен 429 дням, на фоне стабильного приема ежемесячной формы — 264 дням. Через 2 года лечение продолжали 65, 40 и 30 % пациенток соответственно. Нельзя не заметить, что такие результаты могут быть связаны с тем, что на трехмесячную форму препарата могли переводить пациенток с более благоприятными характеристиками

опухоли, не требующими особого контроля со стороны клинициста. Обращает на себя внимание и то, что пациентки, получавшие гозерелин в режиме трехмесячной формы, были более привержены терапии: 64,4–75,0 % по сравнению с 45 %.

На последнем конгрессе ASCO-2026 были продемонстрированы данные метаанализа, в котором изучалась сопоставимость трехмесячной и ежемесячной форм аГнРГ [42]. При анализе 15 исследований, включивших 4324 пациентки, не было получено существенных различий с точки зрения эффективности терапии. Около 10 % пациенток не смогли достичь стойкой ОС, число таких пациенток не отличалось в обеих группах. ВБП, частота основных нежелательных явлений (приливы, артралгия, головная боль, тошнота) не отличались в обеих группах.

Таким образом, в настоящее время получены убедительные данные как рандомизированных клинических исследований, так и реальной клинической практики, что введение гозерелина каждые 3 мес не уступает по эффективности и безопасности более привычной ежемесячной форме введения препарата в лечении РМЖ. Причем эффективность достижения ОС с помощью трехмесячной формы гозерелина была продемонстрирована у пациенток с ранней стадией HR+ РМЖ, перенесших радикальную операцию; с ранней стадией/местно-распространенным РМЖ, независимо от статуса ER/HER2/PR; с метастатическим HR+ РМЖ, независимо от стадии; с HR+ прогрессирующим и метастатическим РМЖ.

При этом выбор вида гормонального препарата партнера (SERM или ИА) не сказывается на эффективности терапии и долгосрочных результатах лечения, включая показатели выживаемости и профиля безопасности.

Экономические и организационные аспекты использования трехмесячной формы гозерелина

Растущие затраты на оказание онкологической помощи требуют более внимательного отношения к расходуемому бюджету. Ввиду этого организаторам здравоохранения приходится более внимательно относиться к стоимости тех или иных препаратов, используемых в реальной клинической практике.

В настоящее время в России зарегистрированы 4 препарата, относящихся к группе аГнРГ. Гозерелин является

единственным препаратом, используемым в форме имплантата для подкожного введения, что не только обеспечивает простоту применения, но и снижает риск ошибок при хранении, приготовлении и введении раствора, которые могут привести к снижению эффективности и повышению риска развития побочных эффектов.

Многочисленные сравнительные исследования показали, что гозерелин 10,8 мг (трехмесячная форма) не уступает по эффективности и профилю безопасности гозерелину 3,6 мг (ежемесячная форма).

В настоящее время более чем в 60 странах мира трехмесячная форма гозерелина одобрена для использования у пременопаузальных пациенток с РМЖ [43].

Таким образом, трехмесячная форма гозерелина на сегодняшний день является наиболее экономически целесообразной опцией достижения ОС у пациенток с РМЖ вне зависимости от вида терапии (адъювантное лечение или по поводу метастатического процесса).

Заключение

Лечение гормоночувствительного РМЖ – это длительный процесс, в котором результаты напрямую зависят от приверженности пациенток к терапии. Как правило, увеличение длительности терапии ассоциировано со снижением комплаентности пациенток. Использование аГнРГ каждые 3 мес вместо ежемесячного введения обеспечивает более высокую приверженность пациенток, связанную с меньшим количеством визитов к врачу, а также улучшение исходов РМЖ. Опубликованные к настоящему времени данные по использованию гозерелина в трехмесячном режиме подтверждают его клиническую эффективность и профиль безопасности, сопоставимые с таковыми при ежемесячном режиме. Помимо этого, режим обладает преимуществами и для системы здравоохранения ввиду возможности экономии бюджета как на самом препарате, так и на организационных процедурах, связанных с оформлением документации.

Таким образом, назначение гозерелина каждые 3 мес при необходимости достижения ОС у пациенток с РМЖ представляется разумной и более выгодной альтернативой ежемесячному введению с точки зрения как пациентки, так и врача и системы здравоохранения в целом.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Giaquinto A.N., Sung H., Miller K. et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(6):524–41. DOI: 10.3322/caac.21754
- Luo L., Zhang Y., Zhan L. et al. Ovarian escape in premenopausal breast cancer: challenges and strategies for optimizing hormone suppression. *Cancer Treat Rev* 2025;139:102970. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102970
- Fornier M.N., Modi Sh., Panageas K. et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575–9. DOI: 10.1002/cncr.2138
- Kim H.A., Won Lee J., Jin Nam S. et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:434–43. DOI: 10.1200/JCO.19.00126
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
- Orrantia-Borunda E., Anchondo-Nuñez E., Evelia Acuña-Aguilar L. et al. Subtypes of breast cancer. In: *Breast Cancer*. Brisbane: Exon Publications, 2022. Chapter 3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>. DOI: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes
- Klijn J.G.M., de Jong F.H. Treatment with luteinising hormone releasing hormone analogue (Buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1982;1(8283):1213–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)92339-x
- Robertson J.F., Blamey R.W. The use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists in early and advanced breast cancer in pre- and perimenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39:861–9.
- Chen N., Audi Blotta D., Jeong Kim H. et al. Efficacy of goserelin in ovarian function suppression and preservation for pre- and perimenopausal breast cancer patients: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol* 2025;17:17588359251319696. DOI: 10.1177/17588359251319696
- Arboleda B., Bartsch R., de Azambuja E. et al. Ovarian function suppression: a deeper consideration of the role in early breast cancer and its potential impact on patient outcomes: a consensus statement from an international expert panel. *Oncologist* 2022;27:722–31. DOI: 10.1093/oncolo/oyac101
- Folkerd E.J., Lønning P.E., Dowsett M. Interpreting plasma estrogen levels in breast cancer: caution needed. *J Clin Oncol* 2014;32:1396–400.
- Dowsett M., Lønning P., Davidson N. Incomplete estrogen suppression with gonadotropin-releasing hormone agonists may reduce clinical efficacy in premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1580–3. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3728
- Burstein H.J., Lacchetti C., Anderson H. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol* 2019;37:423–38. DOI: 10.1200/JCO.18.01160
- Fleege N.M.G., Li Y., Kidwell K. et al. Ovarian function suppression in premenopausal women with concurrent endocrine therapy use. *Clin Breast Cancer* 2023;23:454–60. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.03.009
- Demers L.M., Hankinson S., Haymond S. et al. Measuring estrogen exposure and metabolism: workshop recommendations on clinical issues. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2165–70. DOI: 10.1210/jc.2015-1040
- Santen R.J., Demers L., Ohorodnik S. et al. Superiority of gas chromatography/tandem mass spectrometry assay (GC/MS/MS) for estradiol for monitoring of aromatase inhibitor therapy. *Steroids* 2007;72:666–71. DOI: 10.1016/j.steroids.2007.05.003
- Lee J.S., Ettinger B., Stanczyk F. et al. Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3791–7. DOI: 10.1210/jc.2005-2378
- Hillebrand J.J., Wickenhagen W.V., Heijboer A.C. Improving science by overcoming laboratory pitfalls with hormone measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e1504–e12.
- Ball L.J., Palesh O., Kriegsfeld L.J. The pathophysiologic role of disrupted circadian and neuroendocrine rhythms in breast carcinogenesis. *Endocr Rev* 2016;37:450–66.
- Eisen A., Fletcher G.G., Gandhi S. et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2015;22:S67–81. DOI: 10.3747/co.22.2320
- Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:631–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70122-X
- Kaufmann M., Untch M., Volz J. et al. A randomised trial of goserelin *versus* control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with primary breast cancer – GABG-IV B-93. *Eur J Cancer* 2007;43:2351–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.08.014
- Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A.H. et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 2022;33:1097–118. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.007
- Kim H.J., Lee J., Lee S. et al. Five-year changes in ovarian function restoration in premenopausal patients with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: an ASTRRA study report. *Eur J Cancer* 2021;151:190–200. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.012
- McCann K.E., Pistilli B., Bellet M. et al. Selection of appropriate biomarkers to monitor effectiveness of ovarian function suppression in pre-menopausal patients with ER+ breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2024;10(1):8. DOI: 10.1038/s41523-024-00614-w
- Swain S.M., Jeong J.H., Wolmark N. Amenorrhea from breast cancer therapy – not a matter of dose. *N Engl J Med* 2010;363(23):2268–70.
- Francis P.A., Pagani O., Fleming G.F. et al. Final outcomes of the SOFT and TEXT phase III trials in premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer. *Ann Oncol* 2026:S0923-7534(26)00888-4.
- Cardoso F., Paluch-Shimon S., Schumacher-Wulf E. et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast* 2024;76:103756. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103756
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):35–83. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. RUSSCO clinical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Neoplasms 2025;15(3s2):35–83. (In Russ.).
- Molinelli C., Sini G., Canepa M. et al. Ovarian suppression: early menopause and late effects. *Curr Treat Options Oncol* 2024;25(4):523–42. DOI: 10.1007/s11864-024-01190-8
- Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Final analysis of the prevention of early menopause study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2019;111(2):210–3.
- Lambertini M., Derchi L., Cinquini M. et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian

- Association of Medical Oncology. Eur J Cancer 2017;1990(71): 25–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.034
33. Study of Zoladex Given Every 12 Weeks *Versus* Given Every Month in Advanced Breast Cancer (ABC) Pre-menopausal Women. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00322348>.
 34. Noguchi S., Kim H.J., Jesena A. et al. Phase 3, open-label, randomized study comparing 3-monthly with monthly goserelin in pre-menopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer 2016;23(5):771–9.
 35. Masuda N., Iwata H., Rai Y. et al. Monthly *versus* 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011;126(2):443–51.
 36. Blotta D.A., Gomes R., Faroni L. et al. Efficacy of ovarian function suppression of 3-monthly *versus* monthly GnRH agonist as endocrine therapy for premenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol 2023;41:527. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.527
 37. Wu H., Bian L., Xie J. et al. Goserelin 3-monthly depot is noninferior to goserelin monthly depot in the treatment of breast cancer: a real-world evidence study. ESMO Open 2023;8(Suppl 4):101335.
 38. Wang Y., Chen N., Zhang Q. et al. Real-world effectiveness of goserelin 10.8-mg compared to goserelin 3.6-mg in premenopausal and perimenopausal Chinese patients with hormone receptor positive breast cancer: a cohort study. J Nat Cancer Center 2025;5(3):180–7. DOI: 10.1016/j.jncc.2025.02.001
 39. El Zawawy S.F., Khedr G. Efficacy and feasibility of long acting every three months goserelin for premenopausal breast cancer patients during COVID pandemic. Ann Oncol 2022;33:S631
 40. McCann K.E., Osman N., Cannon J. et al. Goserelin 3-month depot shows non-inferiority to the monthly formulation in U.S. patients with premenopausal breast cancer: a real-world evidence study. Breast Cancer Res Treat 2025;211(2):409–19. DOI: 10.1007/s10549-025-07656-z
 41. McCann K.E., Osman N., Cannon J. et al. Treatment patterns of goserelin 3.6 mg once every 4 weeks and 10.8 mg once every 12 weeks in women with breast cancer: a real-world analysis of patients in the United States. JCO Oncol Pract 2025;21(5): 385–94. DOI: 10.1200/OP.24.00655
 42. Reis P.C.A., Gomes R., Faroni L. et al. Three-monthly gonadotropin-releasing hormone agonist for ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2026;44(16 Suppl):542. DOI: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.542
 43. LeVasseur N., St-Pierre F., Gandhi S. et al. Overview of long-acting GnRH agonists in premenopausal breast cancer patients: survivorship challenges and management. Curr Oncol 2024;31(8):4209–24. DOI: 10.3747/co31080315

ORCID автора / ORCID of author

O.O. Гордеева / O.O. Gordeeva: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-45-52>©Все права защищены
©All rights reserved

Пессарии при опущении тазовых органов как альтернативный метод лечения

П.А. Кошулько, К.Д. Бондаренко, П.А. Бельденкова, С.Ю. Стариков, И.С. Коптелов, Ю.М. Ивлева, А.В. Николаева, А.А. Поконина, К.Д. Савватеева, Д.Г. Исламова, А.А. Саакян, В.А. Кулиева, Е.А. Лисовол, Л.В. Акопян, М. Дарвиши

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005
Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1

Контакты: Павел Александрович Кошулько nikolconnik@gmail.com

Цель исследования – оценить клиническую эффективность применения пессариев Dr. Arabin у женщин постменопаузального возраста с опущением тазовых органов различной степени как альтернативного метода лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 300 пациенток 60–80 лет, распределенных на 3 группы в зависимости от степени пролапса по Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q): I степень – 100 женщин, которым установлен кольцевой пессарий (группа 1); II и III степень – по 100 женщин, которым установлен кубический пессарий (группы 2 и 3 соответственно). Всем пациенткам проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н, включая POP-Q, классификацию по Baden–Walker, ультразвуковое исследование органов малого таза, кашлевой тест, пробу Вальсальвы, а также анкетирование с оценкой жалоб и качества жизни (опросники Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire (PFDI-20), Quality of Life (QOL)). Эффективность лечения оценивалась через 6 мес.

Результаты. Исходные антропометрические и соматические показатели были сопоставимы между группами ($p > 0,05$). Выявлены статистически значимые различия в акушерском анамнезе и социальном статусе. Через 6 мес применения пессариев во всех группах отмечено достоверное снижение выраженности тазовых болей, диспареунии, чувства инородного тела, нарушений мочеиспускания и трудностей дефекации. Индекс PFDI-20 снизился в 1-й группе на 45,8 %, во 2-й – на 45,7 %, в 3-й – на 45,2 % ($p < 0,05$). Показатель QOL улучшился в 1,7–2,3 раза. Максимальная динамика отмечена у пациенток с I и II степенью пролапса, однако даже при III степени наблюдалось выраженное клиническое улучшение.

Выводы. Использование пессариев Dr. Arabin – эффективный вариант консервативного лечения пролапса тазовых органов у женщин пожилого возраста, позволяющий существенно уменьшить выраженность симптомов и улучшить качество жизни. Метод особенно значим для пациенток, имеющих противопоказания к хирургическому лечению. Полученные результаты подтверждают необходимость более широкого внедрения пессариев в амбулаторную практику как безопасного и действенного способа коррекции пролапса тазовых органов.

Ключевые слова: опущение тазовых органов, пролапс, пессарий, консервативное лечение, качество жизни, пессарии Dr. Arabin

Для цитирования: Кошулько П.А., Бондаренко К.Д., Бельденкова П.А. и др. Пессарии при опущении тазовых органов как альтернативный метод лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):45–52.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-45-52>

Pessaries for pelvic organ prolapse as an alternative treatment method

P.A. Koshulko, K.D. Bondarenko, P.A. Beldenkova, S. Yu. Starikov, I.S. Koptelov, Yu.M. Ivleva, A.V. Nikolaeva, A.A. Pokonina, K.D. Savvateeva, D.G. Islamova, A.A. Saakyan, V.A. Kulieva, E.A. Lisovol, L.V. Akopian, M. Darvishi

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Ploshchad Minina and Pozharskogo, Nizhny Novgorod 603005, Russia

Contacts: Pavel Aleksandrovich Koshulko nikolconnik@gmail.com

Aim. To evaluate the clinical effectiveness of Dr. Arabin pessaries in postmenopausal women with different stages of pelvic organ prolapse as an alternative to surgical treatment.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-61-73>

Малые некодирующие РНК как потенциальные маркеры прогноза течения CIN1/LSIL

Т.Н. Чимитдоржиева¹, П.А. Локтева², Л.М. Забегина², А.В. Шалаев², О.К. Хаташкеева¹,
О.А. Смирнова², М.Г. Леонов³, А.В. Малек²

¹ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия;
Россия, 670031 Улан-Удэ, ул. Павлова, 12;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия,
197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края; Россия, 353915 Новороссийск,
ул. Лейтенанта Шмидта, 7

Контакты: Анастасия Валерьевна Малек anastasia@malek.com.ru

Введение. В современной клинической практике нет четких критериев выбора тактики ведения пациенток с начальными, потенциально обратимыми, признаками цервикальной дисплазии. С учетом известной роли, которую играют малые регуляторные РНК (микроРНК) в цервикальном канцерогенезе, эти молекулы могут служить прогностическими маркерами.

Цель исследования – разработка и оценка прогностического потенциала технологии анализа микроРНК на основе микрочиповой полимеразной цепной реакции.

Материалы и методы. В исследовании был использован материал цервикального мазка, взятый от женщин репродуктивного возраста, после получения цитологического заключения LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени). РНК была выделена с использованием спин-колонок. Полуколичественный анализ 24 молекул микроРНК был проведен с помощью последовательных реакций полиаденилирования, обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в формате микрочипов. Для оценки результатов выполнен расчет соотношений экспрессии «реципрокных пар» микроРНК, статистическая значимость наблюдаемых различий оценена с помощью теста Манна–Уитни, для оценки показателей прогностической значимости применяли ROC-анализ.

Результаты. Разработанный метод на основе анализа 6 молекул микроРНК позволяет прогнозировать развитие тяжелой дисплазии цервикального эпителия (HSIL) в течение 4–6 мес с чувствительностью 0,83 и специфичностью 0,83.

Выводы. Анализ микроРНК в материале цервикального мазка, проведенный с помощью микрочиповой полимеразной цепной реакции и предложенного алгоритма интерпретации результатов, может стать удобным инструментом прогнозирования течения легкой дисплазии цервикального эпителия.

Ключевые слова: микроРНК, легкая дисплазия, микрочиповая полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Чимитдоржиева Т.Н., Локтева П.А., Забегина Л.М. и др. Малые некодирующие РНК как потенциальные маркеры прогноза течения CIN1/LSIL. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):61–73.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-61-73>

Small non-coding RNAs as potential markers for predicting the course of CIN1/LSIL

T.N. Chimitdorzhieva¹, P.A. Lokteva², L.M. Zabegina², A.V. Shalaev², O.K. Khatashkeeva¹, O.A. Smirnova²,
M.G. Leonov³, A.V. Malek²

¹N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Buryatia; 12 Pavlova St., Ulan-Ude 670047, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Oncological Dispensary No. 3, Ministry of Health of the Krasnodar Region; 7 Leytenanta Shmidta St., Novorossiysk 353915, Russia

Contacts: Anastasiya Valeryevna Malek anastasia@malek.com.ru

Background. In current clinical practice, there are no clear criteria for selecting management strategies for patients with initial, potentially reversible, signs of cervical dysplasia. Considering the known role of small regulatory RNAs (microRNAs) in cervical carcinogenesis, these molecules may serve as prognostic markers.

Aim. To develop and evaluate the prognostic potential of a microRNAs analysis technology based on micro-array polymerase chain reaction.

Materials and methods. Cervical swab material obtained from women of reproductive age, following a cytological diagnosis of LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion), was used in the study. RNA was isolated using spin columns. A semi-quantitative analysis of 24 microRNA molecules was performed using sequential polyadenylation, reverse transcription, and micro-array polymerase chain reaction reactions. To evaluate the results, expression ratios of “reciprocal pairs” of microRNAs were calculated, the statistical significance of observed differences was assessed using the Mann–Whitney test, and ROC analysis was applied to evaluate prognostic significance indicators.

Results. The developed method, based on the analysis of six microRNA molecules, allows for the prediction of the development of severe cervical epithelial dysplasia (HSIL) within 4–6 months with a sensitivity of 0.83 and a specificity of 0.83.

Conclusion. The analysis of microRNAs in cervical swab material, conducted using micro-array polymerase chain reaction and the proposed interpretation algorithm, can become a convenient tool for predicting the course of mild cervical epithelial dysplasia.

Keywords: microRNA, mild dysplasia, micro-array polymerase chain reaction

For citation: Chimitdorzhieva T.N., Lokteva P.A., Zabegina L.M. et al. Small non-coding RNAs as potential markers for predicting the course of CIN1/LSIL. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2026;22(1):61–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-61-73>

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости женщин России рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место, что, безусловно, определяет значимость задачи повышения эффективности диагностики и терапии этого заболевания [1]. Широкая география научно-медицинских учреждений, в которых оптимизируются существующие и разрабатываются новые диагностические подходы, подтверждает особую актуальность проблемы своевременной диагностики предраковых состояний [2–8]. В течение последних лет усилия Министерства здравоохранения Российской Федерации [9, 10] и ряда врачебных сообществ [11–13] были направлены на разработку и реализацию программ скрининга РШМ. В отдельных регионах страны эти усилия привели к впечатляющим результатам. Например, внедрение метода жидкостной цитологии с охватом не менее 80 % женского населения в Тамбовской области позволило снизить запущенность впервые установленных диагнозов за период с 2014 по 2021 г. с 24,2 до 9,1 %, а однолетнюю летальность — с 9,5 до 3,3 % [14]. Наряду с потенциальным решением организационной задачи своевременной диагностики состоявшегося РШМ заслуживает внимания проблема ведения пациенток с ранними формами предраковых заболеваний цервикального эпителия. Распространенность интраэпителиальных поражений шейки матки различается в популяциях и составляет для LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) 1,5–7,7 %, для HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени) — 0,4–1,5 % [15–17]. Логично предположить, что успешная реализация программ скрининга РШМ в ближайшее время приведет к росту

абсолютного числа пациенток с начальными стадиями цервикальной дисплазии и актуализирует проблему отсутствия надежных методов диагностики, прогноза и мониторинга этих состояний.

В практической работе врач акушер-гинеколог формирует клинический диагноз на основе результатов стандартного комплекса диагностических методов (осмотр шейки матки в зеркалах, визуальная оценка шейки матки после обработки уксусной кислотой и раствором Люголя, цитологическое исследование материала цервикального мазка, тестирование на вирус папилломы человека, кольпоскопия, гистологическое исследование биоптата шейки матки) и личного опыта. Алгоритмы ведения пациенток с выраженными и согласованными признаками цервикальной дисплазии вполне однозначны [1]. Рекомендованная в случае HSIL оперативная тактика может быть реализована с помощью широкого спектра эксцизионных технологий разной степени радикальности [18]. В случае цитологического заключения “LSIL” и/или несогласованных результатов визуального анализа и методов лабораторной диагностики рекомендовано наблюдение в течение 18–24 мес, переход к оперативным методам допустим с целью профилактики прогрессирования заболевания. Любые хирургические манипуляции, безусловно, сопряжены с риском технических ошибок во время операции [19], риском развития послеоперационных осложнений [20] и последующими проблемами оценки состояния эпителия деформированной шейки матки. В ситуации отсутствия объективных методов оценки баланса между совокупным риском хирургических манипуляций и риском прогрессирования дисплазии выбор правильной врачебной тактики не всегда очевиден.

Актуальность вопроса объективной оценки начальных этапов предраковой трансформации цервикального эпителия возрастает с появлением инновационных лечебных подходов на основе, например, действия фотосенсибилизаторов [21, 22] или высокочастотного фокусированного ультразвука [23]. Так, для эффективного ведения пациенток с начальными (потенциально обратимыми) изменениями цервикального эпителия необходим метод объективной оценки тяжести, мониторинга и прогноза течения заболевания.

Малые РНК — класс регуляторных молекул, которые принимают участие в цервикальном карциногенезе и могут служить маркерами развития тяжелой дисплазии эпителия и малигнизации [24]. Ранее в пилотном исследовании мы показали, что экспрессия некоторых молекул микроРНК коррелирует с прогнозом течения дисплазии легкой степени [25]. Но выбор маркерных молекул с возможным прогностическим потенциалом был основан на данных научной литературы, что не гарантировало значимых результатов. Недавно мы применили технологию «глубокого секвенирования» для анализа изменений экспрессии известных классов коротких РНК, ассоциированных с развитием выраженной цервикальной дисплазии [26]. Перспективные результаты были получены для разных классов молекул: miRNA, piwiRNA, tRNA, snoRNA, snRNA. Полученные данные послужили надежным основанием для последующей разработки технологий практической диагностики.

Цель настоящего исследования — создание прототипа тест-системы для прогнозирования течения цервикальной дисплазии легкой степени. В рамках работы решались следующие задачи: разработка технологии анализа коротких РНК на основе микрочиповой полимеразной цепной реакции (ПЦР), оценка прогностического потенциала отдельных молекул, формирование максимально эффективной комбинации прогностических маркеров и разработка алгоритма интерпретации результатов ПЦР.

Материалы и методы

Клинический материал. В исследование были включены женщины с изменениями цервикального эпителия, впервые выявленными в ходе обследований, проводившихся в Республиканской клинической больнице им. Н.А. Семашко г. Улан-Удэ и Онкологическом диспансере № 3 г. Новороссийска. Средний возраст пациенток составил 34 года. В исследование не включались пациентки с иными гинекологическими заболеваниями, с хроническими аутоиммунными или гормональными заболеваниями, а также женщины, применявшие в течение последнего месяца внутривлагалищные лекарственные средства или методы контрацепции. В исследовании использовали клеточный материал соскоба цервикального эпителия, полу-

ченный с цитощетки после приготовления цитологического стекла. Для этого зонд отделяли от ручки, помещали в пробирку с транспортной средой и хранили при -20°C . Цитологическое исследование препарата проводили стандартным методом, по результатам которого пациенток с диагнозом LSIL приглашали на повторное обследование через 6–12 мес, а материал, полученный от этих пациенток, включали в работу. На основании данных повторного гинекологического и цитологического исследования, проведенного через 6–12 мес, пациенток распределяли на 2 группы. В 1-ю группу («Норма») вошли женщины с сохраняющимся состоянием LSIL или без признаков изменений цервикального эпителия (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM). Во 2-ю группу («Прогрессирование») были включены пациентки, у которых при повторном цитологическом исследовании наблюдалось развитие HSIL. В рамках 1-го обследования проводилось тестирование на вирус папилломы человека, но его результаты не учитывались при формировании групп сравнения. Всего 1-я группа («Норма») включала 36 образцов, 2-я группа («Прогрессирование») — 24 образца. Дизайн исследования схематично представлен на рис. 1.

Выделение РНК. Образцы размораживали до $+4^{\circ}\text{C}$, и все последующие выделения РНК проводили в условиях охлаждения. Пробирки с зондами вортиксировали 10 мин для максимального отделения клеточного материала, зонд удаляли, клеточную суспензию центрифугировали (17000 g , $+4^{\circ}\text{C}$, 10 мин), супернатант удаляли. Из полученного клеточного осадка выделяли короткие РНК с помощью коммерческого набора innuPREP Micro RNA Kit («Скайджин», Россия) в соответствии с протоколом производителя. На последнем этапе протокола получали раствор РНК (50 мкл), концентрацию и качество (соотношение оптической плотности при 260/280 нм) которого оценивали с помощью спектрофотометра NanoPhotometr N50 (Implen, Германия).

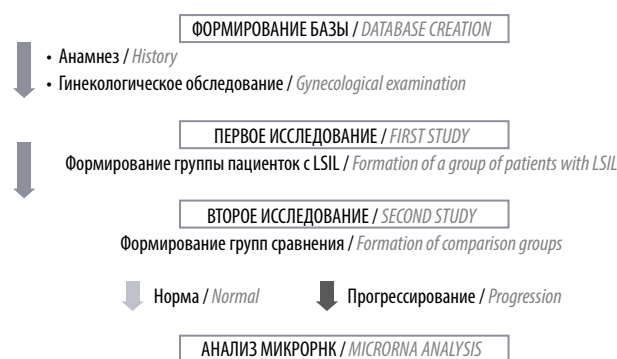


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Design of study

Анализ микроРНК. Анализ потенциально маркерных молекул был проведен путем последовательности реакций полиаденилирования (ПА), обратной транскрипции (ОТ) и ПЦР. Принцип этой технологии предполагает универсальный (не микроРНК-специфичный) характер первых 2 реакций, затем реакционная смесь распределяется на большое число отдельных объемов для проведения микроРНК-специфичных реакций количественной ПЦР. Эти реакции могут быть проведены в стандартных условиях 96-луночного планшета или в микрореакторах объемом 1,0–1,5 мкл с помощью микрочиповой ПЦР (рис. 2, а). На рис. 2, б представлены схемы последовательных ферментативных реакций.

Реакция ПА была проведена в объеме 10 мкл, включающем РНК (2 мкл), фермент и соответствующий буфер (*E. coli* Poly(A) Polymerase, New England Biolabs Inc., США) при +37 °C в течение 30 мин. Затем в реакционную смесь были внесены обратная транскриптаза (M-MuLV-RN, ООО «Биолабмикс»), смесь дезоксинуклеотидов (ОДО «Праймтех», Россия) и универсальный ОТ-праймер с поли-Т-участком (ООО «Синтол», Россия). Реакция ОТ была проведена при +42 °C в течение 60 мин. Затем реакционный объем, содержащий смесь комплементарных ДНК, разводили в 10 раз водой. Последний этап анализа (количествен-

ная ПЦР) был проведен для каждой выбранной молекулы в формате микрочиповой ПЦР на амплификаторе «АриаДНА» (ООО «Люмэкс», Россия). Объем каждой реакции составлял 1,2 мкл и включал раствор комплементарных ДНК (0,42 мкл), прямой (миР-специфичный) и обратный (универсальный) ПЦР-праймеры (АО «Гентерра», Россия) (финальная концентрация каждого 0,3 нМ, последовательности представлены в табл. 1) и 2-кратную смесь для ПЦР «БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue» (ООО «Биолабмикс», Россия). ПЦР проводилась по следующему протоколу: (+95 °C – 10 мин), 45 циклов (+95 °C – 10 с, +59 °C – 20 с), реакцию для каждого образца повторяли в 2 технических повторях, результаты усредняли.

Результаты

Выбор молекул на основе данных секвенирования нового поколения. Гипотеза данного исследования заключалась в том, что на начальных обратимых этапах дисплазии цервикального эпителия могут уже наблюдаться изменения экспрессии (концентрации) отдельных молекул микроРНК, характерные для состояния дисплазии тяжелой степени, и анализ этих молекул может иметь прогностический потенциал. Поэтому на первом этапе исследования был проведен углубленный анализ ранее полученных данных секвенирования

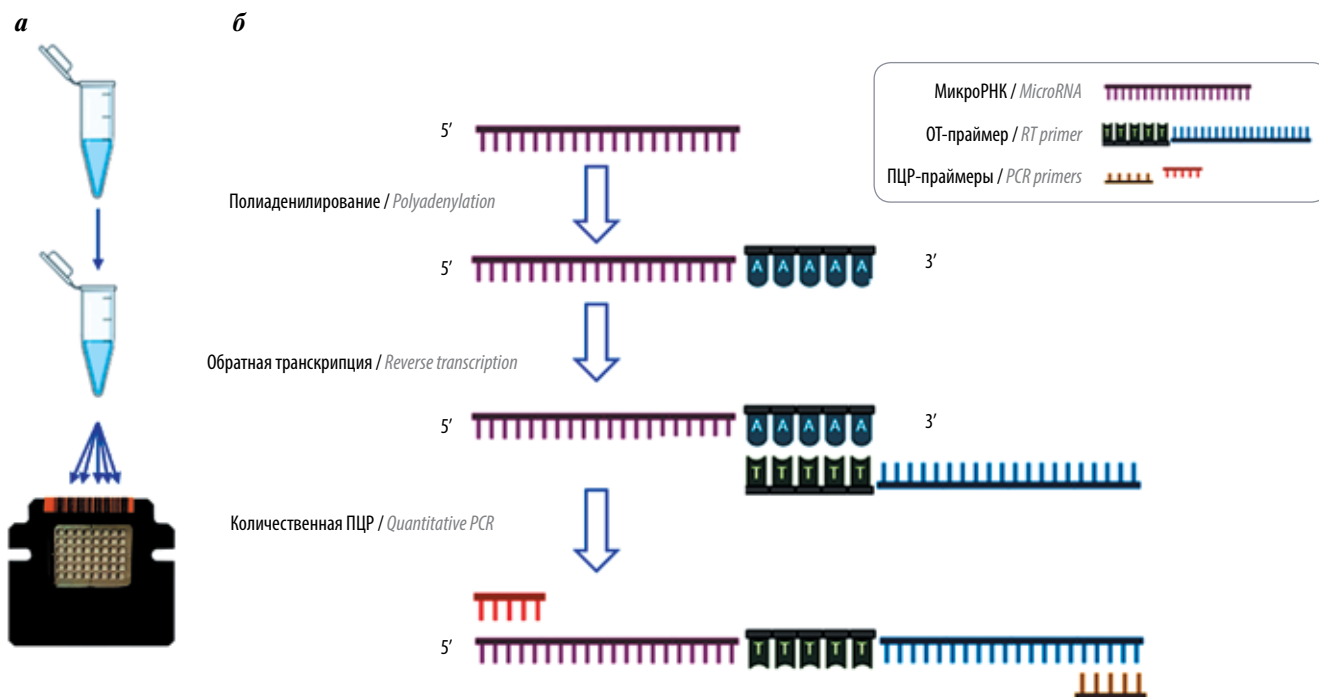


Рис. 2. Схема аналитического процесса: а — последовательность универсальных реакций полиаденилирования (ПА), обратной транскрипции (ОТ) и нескольких маркер-специфичных полимеразных цепных реакций (ПЦР); б — принципы изменения структуры молекул в ходе последовательности реакций ПА-ОТ-ПЦР

Fig. 2. Scheme of the analytical process: а — sequence of universal polyadenylation (PA), reverse transcription (RT), and multiplex marker-specific polymerase chain reactions (PCR); б — principles of molecular structure changes during the sequence of PA-RT-PCR reactions

Таблица 1. Последовательности олигонуклеотидов (праймеров)

Table 1. Oligonucleotides (primers) sequences

Название Name	Последовательность 5'→3' Sequence 5'→3'
Прямые микроРНК-специфичные ПЦР-праймеры Forward microRNA-specific PCR primers	
miR-let-7b	GGTAGTAGGTTGTGTGGTT
miR-1-3p	GCTGGAATGTAAAGAAGTATGTAT
miR-22-3p	AAGCTGCCAGTTGAAGAA
miR-23b-3p	TCACATTGCCAGGGATTAC
miR-26a-5p	TTCAAGTAATCCAGGATAGGC
miR-27b-3p	TTCACAGTGGCTAAGTTC
miR-101-3p	ACGAGTACTGTGATAACTGAA
miR-126-3p	TCGTACCGTGAGTAATAATGC
miR-130a-3p	CAGTGCAATGTTAAAAGGG
miR-141-3p	TAACACTGTCTGGTAAAGATG
miR-145-5p	AGTTTTCCCAGGAATCCC
miR-146a-5p	GCTGAGAACTGAATTCCAT
miR-149-5p	TCTGGCTCCGTGTCTTC
miR-151a-5p	GAGGAGCTCACAGTCTAGT
miR-155-5p	TAATGCTAATCGTGATAGGGG
miR-192-5p	GACCTATGAATTGACAGCC
miR-204-5p	CCTTTGTCATCCTATGCCT
miR-214-3p	ACAGCAGGCACAGACA
miR-320a-3p	AAAAGCTGGGTTGAGAGG
miR-375-3p	TTTGTTCGTTCCGGCTCG
miR-378a-3p	ACTGGACTTGGAGTCAGAAGGC
miR-429	TAATACTGTCTGGTAAAACCGT
miR-574-5p	TGAGTGTGTGTGTGTGAG
miR-671-5p	CTGGAGGGGCTGGA
Универсальные праймеры Universal primers	
Обратный универсальный ПЦР-праймер Reverse universal PCR primer	CGAGCACAGAATTAATACGAC
Универсальный ОТ-праймер Universal RT primer	GCGAGCACAGAATTAATACGACTC ACTATAGGTTTTTTTTTTTTTVN

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция;
ОТ – обратная транскрипция.

Note. PCR – polymerase chain reaction; RT – reverse transcription.

малых РНК в образцах нормального цервикального эпителия и участков интраэпителиальной дисплазии тяжелой степени [26] с целью выбора потенциальных прогностических маркеров. Выбор был основан на ряде критериев. Во-первых, были выбраны молекулы, уровень экспрессии которых в образцах HSIL ($n = 12$) статистически значимо отличался от такового в образцах неизмененного эпителия ($n = 12$), т.е. значение p не превышало 0,05, что соответствовало отрицательному значению $\log_{10} > 1,3$ на рис. 3, а. Во-вторых, усредненный уровень нормализованного значения экспрессии молекул был достаточным для их анализа с помощью ПЦР, за минимальный уровень было принято усредненное для всех образцов значение 32 RPM (read per million), что соответствовало значению $\log_2 > 6$ на рис. 3, б. В-третьих, были выбраны молекулы с близким GC-составом, что обеспечивало близкие значения температур отжига микроРНК-специфичных ПЦР-праймеров и возможность параллельного анализа таких молекул в контексте микрочиповой ПЦР. В заключение были проведены дизайн, синтез и оценка аналитических характеристик разработанных систем с использованием серий разведений синтетических аналогов молекул микроРНК в диапазоне от 8 фмоль до 8 мкмоль, что соответствовало 10^4 – 10^{13} молекул в объеме реакционной смеси первой реакции ПА. Разработанные системы имели разный порог аналитической чувствительности (LoD, Limit of Detection) в диапазоне 10^2 – 10^7 молекул аналита в составе первой реакции ПА. Эффективность разработанных систем для ПА-ОТ-ПЦР была рассчитана по формуле:

$$E = a - 1k - 1 \times 100,$$

где a – коэффициент разбавления серии разведений, k – угловой коэффициент из уравнения прямой, полученного путем линейной аппроксимации экспериментальных данных. Этот параметр варьировал в диапазоне 73–97 %. Для дальнейшей работы были выбраны 24 системы ПА-ОТ-ПЦР анализа микроРНК с порогом аналитической чувствительности не выше 1000 молекул и эффективностью ПЦР не ниже 90 %. Последний этап отбора был наиболее «жестким». На рис. 3 представлены графики соотношений показателей дифференциальной экспрессии (NILM ($n = 12$) против HSIL ($n = 12$)) и статистической значимости этого параметра (см. рис. 3, а), а также показателей общей усредненной ($n = 24$) и дифференциальной экспрессии (см. рис. 3, б); цветом выделены молекулы, выбранные для дальнейшего исследования.

Анализ экспрессии выбранных микроРНК ($n = 24$). Следующим этапом исследования образцы РНК были получены из 60 ранее выбранных образцов цервикальных соскобов. Все образцы соответствовали цитологическому диагнозу LSIL. На основе данных

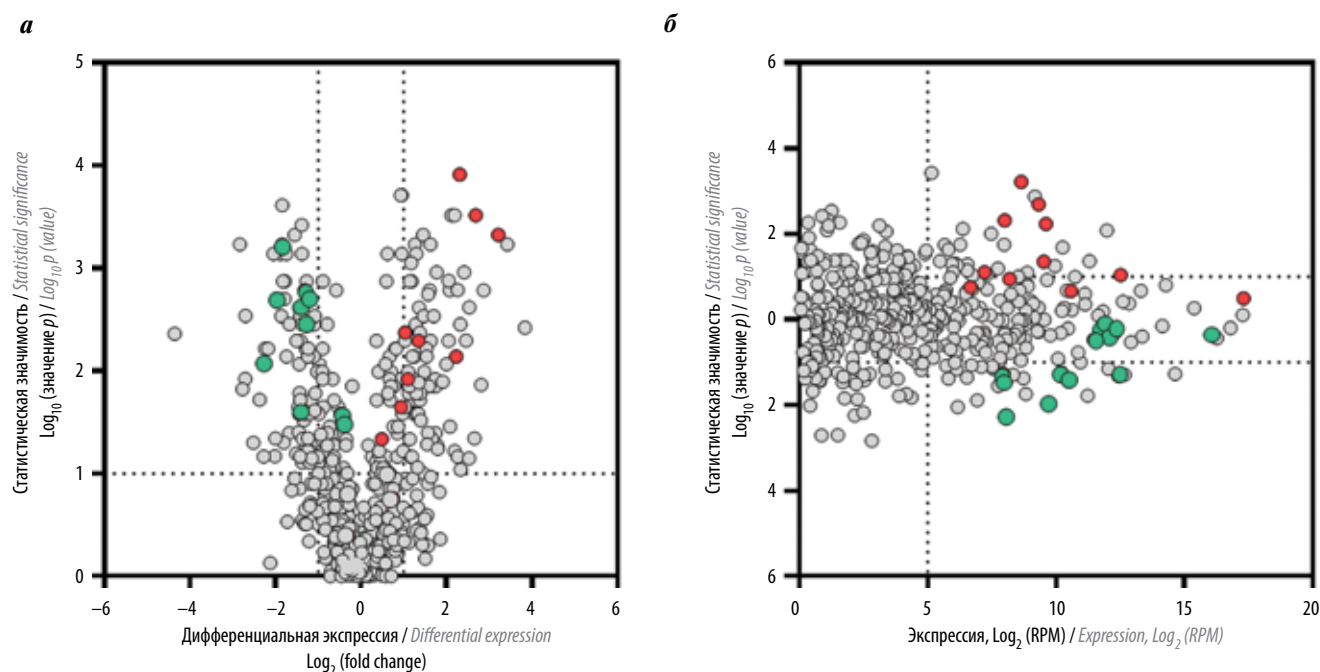


Рис. 3. Сравнительный анализ экспрессии микроРНК в клетках нормального (NILM, $n = 12$) и измененного (HSIL, $n = 12$) цервикального эпителия: а – результаты представлены в виде Volcano-диаграммы, где каждая точка отражает характер экспрессии 1 молекулы в 2 группах образцов: по оси X – Log_2 кратности количества молекул в образцах HSIL относительно NILM (fold change), по оси Y – Log_{10} T-критерия Вилкоксона (значение p), характеризующий статистическую значимость различия экспрессии данной молекулы в 2 сравниваемых группах образцов (HSIL против NILM); б – результаты представлены в виде Volcano-диаграммы, где каждая точка отражает характер экспрессии 1 молекулы в 2 группах образцов: по оси X – Log_2 среднее для 24 образцов нормализованного значения экспрессии (RPM, read per million), по оси Y – Log_2 кратности количества молекул в образцах HSIL относительно NILM (fold change). Цветом показаны молекулы, концентрация которых значительно повышена в образцах HSIL (красный цвет) или в образцах NILM (зеленый цвет), выбранные для дальнейшего анализа

Fig. 3. Comparative analysis of the expression of microRNA in cells of normal (NILM, $n = 12$) and altered (HSIL, $n = 12$) cervical epithelium: a – results are presented as a Volcano plot, where each point reflects the expression profile of one molecule in two groups of samples: the X-axis represents Log_2 fold change of molecule counts in HSIL samples relative to NILM (fold change), and the Y-axis represents Log_{10} of the Wilcoxon T-criterion (p value), characterizing the statistical significance of the expression difference of this molecule in the two compared groups of samples (HSIL vs. NILM); б – results are presented as a Volcano plot, where each point reflects the expression profile of one molecule in two groups of samples: the X-axis represents Log_2 of the average normalized expression value for 24 samples (RPM, reads per million), and the Y-axis represents Log_2 fold change of molecule counts in HSIL samples relative to NILM (fold change). Molecules significantly upregulated in HSIL samples (red) or in NILM samples (green) selected for further analysis

динамического наблюдения и результатов повторного цитологического исследования эти образцы были распределены на 2 группы: «Норма» – 36 образцов и «Прогрессирование» – 24 образца. Концентрация выделенной РНК варьировала в диапазоне 4–120 нг/мкл, соотношение оптической плотности при 260/280 нм, отражающее качество (чистоту) раствора РНК, – в диапазоне 1,2–2,0. Очевидно, разное качество РНК могло отразиться на результатах анализа.

Анализ экспрессии 24 выбранных молекул микроРНК был проведен в 60 образцах РНК. Как можно было ожидать, уровень экспрессии выбранных молекул практически не отличался в группах сравнения («Норма» и «Прогрессирование») – соотношения усредненных для каждой группы значений пороговых циклов (Ct) несущественно отличались от 1 (0,95–1,07). Наблюдаемая разница между группами была статистически незначима ($p > 0,2$). Оценка прогностического значения ненормализованных значений Ct с помощью

ROC-анализа также не выявила потенциально маркерных молекул (табл. 2).

Для проверки гипотезы о влиянии качества РНК на результаты анализа из расчетов были исключены образцы с концентрацией < 6 нг/мкл и значением $A_{260/280} < 1,8$. После этого аналогичное сопоставление уровней экспрессии потенциально маркерных молекул было проведено для групп «Норма» ($n = 12$) и «Прогрессирование» ($n = 12$). В табл. 2 представлены результаты, которые указывают на большое значение качества анализируемого материала: для нескольких молекул была выявлена незначительная, но статистически значимая разница ненормализованных значений Ct между группами сравнения «Норма» ($n = 12$) и «Прогрессирование» ($n = 12$). Эти молекулы выделены цветом в табл. 2.

В целом представленные данные показали, что ни одна из включенных в исследование молекул не может являться самостоятельным прогностическим

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа отдельных молекул микроРНК в материале образцов цервикального эпителия групп «Норма» и «Прогрессирование» с учетом качества РНК. Контроль качества предполагал концентрации >6 нг/мкл и значение показателя соотношения A260/280 $>1,8$

Table 2. Results of the comparative analysis of individual microRNA molecules in cervical epithelium samples of the “Normal” and “Progression” groups, considering RNA quality. Quality control involved concentrations >6 ng/ μ L and an A260/280 ratio value >1.8

miR	Без контроля качества РНК «Норма» ($n = 26$) против «Прогрессирование» ($n = 24$) Without RNA quality control “Normal” ($n = 26$) vs. “Progression” ($n = 24$)			С контролем качества РНК «Норма» ($n = 12$) против «Прогрессирование» ($n = 12$) With RNA quality control “Normal” ($n = 12$) vs. “Progression” ($n = 12$)		
	Fold change	p	AUC	Fold change	p	AUC
miR-1	0,97	0,489	0,438	0,96	0,154	0,341
miR-22	0,99	0,972	0,504	0,95	0,303	0,385
miR-23b	1,03	0,972	0,504	0,96	0,392	0,404
miR-26a	0,98	0,597	0,452	0,92	0,076	0,303
miR-27b	0,96	0,681	0,463	0,95	0,120	0,327
miR-101	1,00	1,000	0,499	0,98	0,160	0,344
mir-126	0,96	0,398	0,425	0,92	0,033	0,264
miR-130	1,00	0,751	0,471	0,93	0,046	0,303
miR-141	0,98	0,565	0,448	0,92	0,181	0,351
miR-145	0,95	0,446	0,432	0,93	0,021	0,313
miR-146a	0,99	0,209	0,388	0,92	0,013	0,226
miR-149	0,99	0,647	0,459	0,98	0,324	0,389
miR-151a	0,98	0,418	0,428	0,94	0,091	0,313
miR-155	1,01	1,000	0,499	0,98	0,878	0,481
miR-192	0,99	0,673	0,462	0,96	0,174	0,349
miR-204	0,98	0,916	0,490	0,93	0,263	0,375
miR-214	1,02	0,647	0,541	0,96	0,709	0,457
miR-320a	1,07	0,197	0,615	1,05	0,303	0,615
miR-375	0,98	0,824	0,521	0,96	0,948	0,490
miR-378a	1,04	0,265	0,599	1,08	0,045	0,630
miR-429	1,00	0,991	0,502	0,95	0,392	0,404
miR-574	0,99	0,972	0,504	0,99	0,584	0,438
miR-671	1,04	0,944	0,493	1,02	0,742	0,462
let-7b	1,02	0,392	0,576	1,03	0,525	0,572

Примечание. Здесь и в табл. 3: AUC — площадь под кривой.

Note. Here and in table 3: AUC — area under curve.

маркером. Лишь для нескольких микроРНК в условиях жесткого контроля качества РНК, выделенной из образца клеток цервикального мазка, были выявлены статистически значимые, но незначительные экспрессионные изменения, ассоциированные с развитием тяжелой дисплазии в течение следующих после проведения исследования 4–6 мес.

Разработка алгоритма интерпретации результатов.

Для эффективной оценки комплексных, незначительных и разнонаправленных параметров методика анализа и интерпретации имеет критическое значение. Правильный аналитический алгоритм поможет «визуализировать» патогномоничные, но не очевидные особенности и представить их в виде удобного для практической работы прогностического параметра. Разработка такого алгоритма была задачей заключительного этапа исследования.

Ранее было показано, что соотношение показателей экспрессии (значений Ct) молекул микроРНК с разнонаправленными (реципрокными) изменениями может иметь высокий диагностический потенциал в контексте цервикальной дисплазии [24], эндометриоза [27], новообразований поджелудочной [28] и щитовидной железы [29]. Этот подход был реализован в данной работе путем вычисления всех возможных соотношений по формуле:

$$R = 2^{Ct(miR-1) - Ct(miR-2)}.$$

Полученные результаты ожидаемо коррелировали с результатами анализа отдельных молекул. Молекулы,

экспрессия которых статистически значимо и разнонаправленно отличалась в группах «Норма» ($n = 12$) и «Прогрессирование» ($n = 12$), например miR-145 (fold change = 0,93; $p = 0,021$) и miR-378a (fold change = 1,08; $p = 0,045$), формировали эффективные «реципрокные пары». Соотношение экспрессии (R) таких пар значительно отличалось при сравнении групп «Норма» ($n = 12$) и «Прогрессирование» ($n = 12$) и имело высокий прогностический потенциал. В табл. 3 представлен топ-10 таких показателей.

Результаты анализа прогностического потенциала 2 «реципрокных пар» микроРНК (miR-378a/miR-145 и miR-378a/miR-146b) графически представлены на рис. 4.

Следующей (после определения отдельных эффективных маркеров прогноза течения LSIL) была задача разработки алгоритма их комплексного анализа. Интуитивно понятно, что значения R разных «реципрокных пар» микроРНК могут дополнять друг друга. Но с учетом экономического фактора было важно определить минимальное необходимое количество молекул, которое стоит включать в анализ. Одним из методов решения этой задачи является алгоритм машинного обучения Random forest («Случайный лес»), применяющийся для решения задач классификации. При использовании Random forest возможно оценить относительный вклад каждой «реципрокной пары», что позволяет скорректировать панель микроРНК, учитывая лишь пары, имеющие наибольшее влияние на вычисление суммарного прогностического параметра (миР-ПРО).

Таблица 3. Результаты анализа диагностического потенциала соотношения экспрессии (параметра R) «реципрокных пар» микроРНК
Table 3. Results of the analysis of the diagnostic potential of the expression ratio (parameter R) of “reciprocal pairs” of microRNAs

«Реципрокная пара» микроРНК “Reciprocal pair” of microRNAs	Разница значений в группах «Норма» и «Прогрессирование» (p) Difference in values between the “Normal” and “Progression” groups (p)	Прогностический потенциал (AUC) Predictive potential (AUC)
miR-378a/miR-146a	0,002	0,875
miR-378a/miR-145	0,004	0,854
miR-378a/miR-26a	0,004	0,847
miR-378a/miR-130	0,005	0,840
miR-320a/miR-26a	0,012	0,806
miR-155/miR-146a	0,014	0,799
miR-378a/miR-101	0,014	0,799
miR-320a/miR-146a	0,014	0,799
miR-378a/miR-141	0,017	0,792
miR-22/miR-146a	0,019	0,785

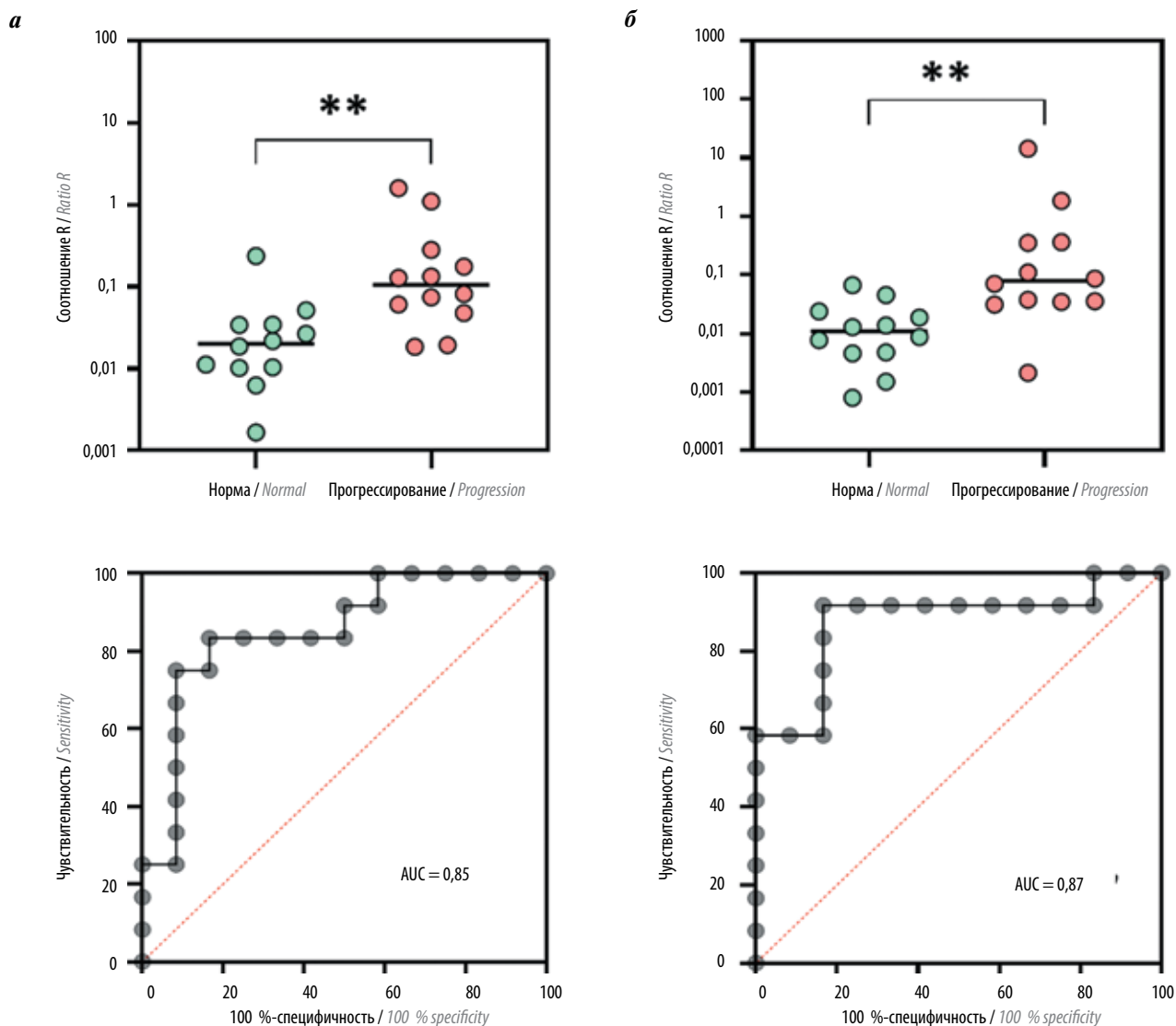


Рис. 4. Сравнительный анализ параметра R «реципрокных пар» микроРНК в образцах цервикального эпителия 2 групп «Норма» ($n = 12$) и «Прогрессирование» ($n = 12$) и результаты оценки прогностического потенциала этих же показателей с помощью ROC-анализа: а – пара молекул *miR-378a/miR-145*; б – пара молекул *miR-378a/miR-146b*. Статистическая значимость оценена методом Манна–Уитни

Fig. 4. Comparative analysis of the R parameter of “reciprocal pairs” of microRNAs in cervical epithelium samples from the “Normal” ($n = 12$) and “Progression” ($n = 12$) groups, and the results of assessing the prognostic potential of these same indicators by ROC-analysis: а – pair of molecules *miR-378a/miR-145*; б – pair of molecules *miR-378a/miR-146b*. Significance of differences was evaluated using the Mann–Whitney U-test

На рис. 5 представлен вариант реализации задачи комбинированного анализа 5 «реципрокных пар» микроРНК, образованных 6 молекулами. Относительный вклад каждой пары представлен на рис. 5, а. Видно, что максимальное предиктивное значение имеют 3 первые пары, 3-я и 4-я несущественно влияют на значение суммарного прогностического параметра, а включение в анализ дополнительных маркерных молекул не имело бы существенного значения.

Для удобства клинической интерпретации результат работы алгоритма (т. е. прогностический параметр миР-ПРО) представлен в виде числа в промежутке от 0

до 1, при этом 0 соответствует минимальному риску прогрессии заболевания до стадии HSIL, а 1 – максимальному риску. Разработанный алгоритм был использован для расчета параметра миР-ПРО для 24 образцов РНК. На рис. 5, б представлено распределение значений этого параметра в сравниваемых группах «Норма» ($n = 12$) и «Прогрессирование» ($n = 12$), а на рис. 5, в – результаты оценки прогностического потенциала. Чувствительность разработанного метода прогнозирования составила 0,83; специфичность – 0,83; положительное предиктивное значение – 0,83; отрицательное предиктивное значение – 0,83.

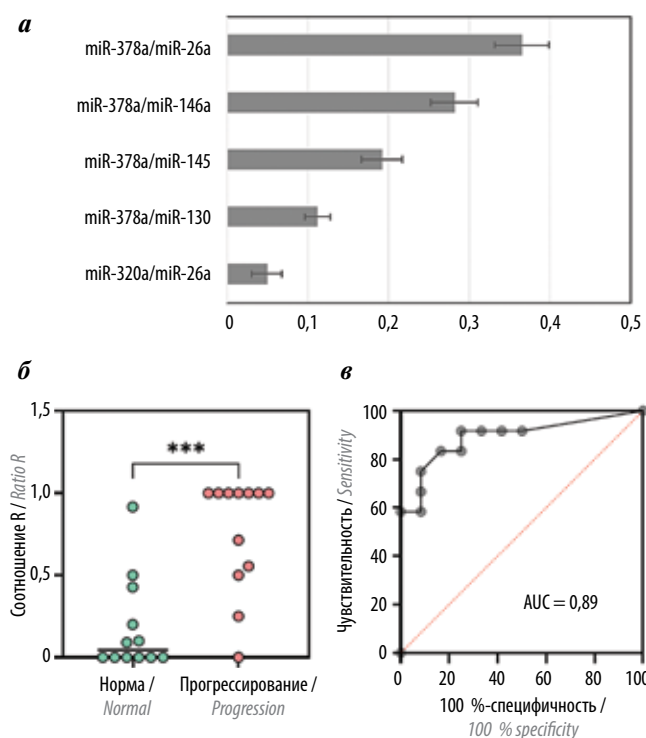


Рис. 5. Результаты анализа комбинации молекул микроРНК: а – «реципрокные пары», включенные в анализ, и вклад каждой пары в формирование прогностического параметра миР-ПРО; б – сравнение значения параметра миР-ПРО в группах «Норма» ($n = 12$) и «Прогрессирование» ($n = 12$); в – результат оценки прогностического потенциала параметра миР-ПРО с помощью ROC-анализа. Статистическая значимость оценена методом Манна–Уитни

Fig. 5. Results of the analysis of microRNA molecule combinations; а – “reciprocal pairs” included in the analysis and the contribution of each pair to the formation of the prognostic parameter miR-PRO; б – comparison of the miR-PRO parameter value in the “Normal” ($n = 12$) and “Progression” ($n = 12$) groups; в – the result of assessing the prognostic potential of the miR-PRO parameter using ROC analysis. Significance of differences was evaluated using the Mann–Whitney U-test

Обсуждение

Изменение состава микроРНК в клетках цервикального эпителия в ходе прогрессирования морфологических изменений (NILM $\rightarrow$ LSIL $\rightarrow$ HSIL $\rightarrow$ карцинома *in situ* $\rightarrow$ инвазивный РШМ) является известным феноменом [30]. В наших ранних исследованиях мы показали, что для ряда молекул эти изменения носят закономерный характер, т. е. прогрессивно усугубляются с развитием более выраженных морфологических изменений. Эти изменения могут иметь прогностическое значение как на ранних этапах развития дисплазии [25], так и на этапе формирования инвазивной карциномы [31]. Однако до настоящего времени прогностические технологии на основе анализа микроРНК не применяются в клинической практике, несмотря на их очевидную востребованность. Полученные в данном исследовании результаты подтвердили прогностический потенциал микроРНК, пока-

зали эффективность отечественной технологии микрочиповой ПЦР и наглядно выявили основные проблемы, тормозящие разработку и внедрение в практику соответствующих технологий.

Так, в работе была реализована технология последовательных универсальных реакций ПА, ОТ и микроРНК-специфичных ПЦР (ПА-ОТ-ПЦР). Разработанные системы праймеров и адаптированные ферментные смеси обеспечили эффективный анализ выбранных потенциально маркерных молекул. На практике важной особенностью этой технологии является возможность использования нескольких микролитров раствора РНК для проведения анализа панели маркерных молекул. Данная технология оптимально сочетается с форматом микрочиповой ПЦР, основным преимуществом которой является микрообъем реакционной смеси и, соответственно, экономичность мультиплексного анализа. Например, 30-луночный чип может быть использован для предложенной комбинации маркерных молекул микроРНК (miR-378a, miR-146a, miR-145, miR-130, miR-26a) в материале 5 пациентов в суммарном объеме ПЦР смеси 36 мкл. Важный фактор экономичности должен подтолкнуть разработку и выход на отечественный рынок диагностических решений на основе этой технологии после решения ряда технологических вопросов.

Во-первых, полученные результаты четко показали, что эффективность анализа зависит от качества анализируемой РНК, которое, в свою очередь, определяется технологией забора материала, условиями хранения клеточной суспензии и эффективностью выделения. В рамках данной работы у нас не было возможности оценить вклад каждого из перечисленных факторов, но их суммарный эффект критично сказался на результатах анализа 60 % образцов (из 60 образцов, включенных в исследование, клинически значимые результаты были получены лишь в 24 случаях). Поэтому практическое применение методов анализа микроРНК будет требовать разработки надежных преаналитических технологий. Во-вторых, использование предложенных алгоритмов интерпретации результатов ПЦР нескольких прогностических маркеров представляется обязательным условием успеха. Авторы не берутся утверждать, что использованный подход (расчет соотношений «реципрокных пар» – R и вычисление комплексного прогностического параметра миР-ПРО) является единственно возможным или универсальным. В контексте диагностических подходов на основе анализа комбинации молекул микроРНК были предложены и другие решения [32]. В любом случае ОТ-ПЦР-анализ этих молекул может быть лишь полуколичественным, а интерпретация результатов полуколичественного анализа панели маркеров требует нетривиальных алгоритмов.

В целом перечисленные проблемы представляются разрешимыми. Совместные усилия разработчиков, врачей и производителей в обозримом будущем должны быть реализованы в виде инновационного метода прогнозирования течения начальных стадий цервикальной дисплазии.

Выводы

Анализ микроРНК в материале цервикального мазка, проведенный с помощью микрочиповой ПЦР и предложенного алгоритма интерпретации результатов, может стать удобным инструментом прогнозирования течения легкой дисплазии цервикального эпителия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Рак шейки матки: сравнительное исследование заболеваемости, смертности и выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации и в странах Северной Европы. Вопросы онкологии 2024;70(3):470–80. Доступно по: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/3-24-Cervical-Cancer>. Merabishvili V.M., Bakhidze E.V., Urmancheeva A.F., Berlev I.V. Cervical cancer: a comparative study of incidence, mortality, and survival in the Northwestern Federal District of the Russian Federation and in Northern European countries. Voprosy onkologii = Issues of Oncology 2024;70(3):470–80. Available at: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/3-24-Cervical-Cancer>. (In Russ.).
- Туранова О.В. Оптимизация профилактики рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2020. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-profilaktiki-raka-sheiki-matki-u-zhenshchin-reproduktivnogo-vozrasta>. Turanova O.V. Optimization of cervical cancer prevention in women of reproductive age. Chita: Chitinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya, 2020. Available at: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-profilaktiki-raka-sheiki-matki-u-zhenshchin-reproduktivnogo-vozrasta>. (In Russ.).
- Кузьмицкая Е.В. Оптимизация прогнозирования и тактики ведения пациенток с плоскоклеточной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Ростов: Ростовский государственный медицинский университет, 2015. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-prognostirovaniya-i-taktiki-vedeniya-patsientok-s-ploskokletochnoi-tservikalnoi>. Kuzmitskaya E.V. Optimization of prognosis and management tactics for female patients with mild squamous cell cervical intraepithelial neoplasia. Rostov: Rostovskiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet, 2015. Available at: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-prognostirovaniya-i-taktiki-vedeniya-patsientok-s-ploskokletochnoi-tservikalnoi>. (In Russ.).
- Баширова Л.К. Оптимизация метода скрининга рака шейки матки. М.: Сеченовский Университет, 2021. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-metoda-skrininga-raka-sheiki-matki>. Bashirova L.K. Optimization of the cervical cancer screening method. Moscow: Sechenovskiy Universitet, 2021. Available at: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-metoda-skrininga-raka-sheiki-matki>. (In Russ.).
- Пикалова Л.В. Повышение эффективности цитологического скрининга рака шейки матки с использованием программного модуля на примере Томской области. Томск: Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 2023. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/sozdanie-modeli-skrininga-raka-sheiki-matki-v-usloviyakh-chechenskoi-respubliki>. Pikalova L.V. Improving the efficiency of cytological screening for cervical cancer using a software module: the example of the Tomsk region. Tomsk: Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 2023. Available at: <https://www.dissercat.com/content/sozdanie-modeli-skrininga-raka-sheiki-matki-v-usloviyakh-chechenskoi-respubliki>. (In Russ.).
- Мухсинзода Н.А. Оценка эффективности скрининга рака шейки матки в учреждениях первичной медико-санитарной помощи Республики Таджикистан. Душанбе: ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 2022. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-effektivnosti-skrininga-raka-sheiki-matki-v-uchrezhdeniyakh-pervichnoi-mediko-sanita>. Mukhsinzoda N.A. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening in primary health care facilities of the Republic of Tajikistan. Dushanbe: TGMU im. Abuali ibni Sino, 2022. Available at: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-effektivnosti-skrininga-raka-sheiki-matki-v-uchrezhdeniyakh-pervichnoi-mediko-sanita>. (In Russ.).
- Леонов М.Г. Онкоэпидемиологические аспекты разработки путей оптимизации профилактики и ранней диагностики рака шейки матки (на модели Краснодарского края). Ростов: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, 2011. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/onkoepidemiologicheskie-aspekty-razrabotki-putei-optimizatsii-profilaktiki-i-rannei-diagnost>. Leonov M.G. Oncoepidemiological aspects of developing ways to optimize prevention and early diagnosis of cervical cancer (on the model of Krasnodar Krai). Rostov: Rostovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut, 2011. Available at: <https://www.dissercat.com/content/onkoepidemiologicheskie-aspekty-razrabotki-putei-optimizatsii-profilaktiki-i-rannei-diagnost>. (In Russ.).
- Ахматханов Х.У. Создание модели скрининга рака шейки матки в условиях Чеченской Республики. СПб.: НИИЦ онкологии им Н.Н. Петрова, 2021. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/sozdanie-modeli-skrininga-raka-sheiki-matki-v-usloviyakh-chechenskoi-respubliki>. Akhmatkhanov H.U. Creation of a model for screening cervical cancer in the Chechen Republic. Saint Petersburg: NMTS onkologii im N.N. Petrova, 2021. Available at: <https://www.dissercat.com/content/sozdanie-modeli-skrininga-raka-sheiki-matki-v-usloviyakh-chechenskoi-respubliki>. (In Russ.).
- Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (письмо 15-4/10/2-7676). Минздрав России, 2017. Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention (letter 15-4/10/2-7676). Ministry of Health of Russia, 2017. (In Russ.).
- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. Минздрав России, 2024. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion, and ectropion of the cervix. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2024. (In Russ.).
- Официальный сайт Российского общества специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной

- системы. Доступно по: <https://rosors.com/>.
Official website of the Russian Society of Specialists in the Prevention and Treatment of Reproductive System Tumors. Available at: <https://rosors.com/>. (In Russ.).
12. Официальный сайт Российского общества акушеров-гинекологов. Доступно по: <https://roag-portal.ru/>.
Official website of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Available at: <https://roag-portal.ru/>. (In Russ.).
 13. Официальный сайт Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям. Доступно по: <https://ragin-std.ru/>.
Official website of the Russian Association of Genital Infections and Neoplasia. Available at: <https://ragin-std.ru/>. (In Russ.).
 14. Ежова Е.Н., Ежова Е.В., Павлова С.И. Организация скрининга рака шейки матки в тамбовской области. *Лабораторная медицина* 2024; 15(1–2). Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=74534430>.
Ezhova E.N., Ezhova E.V., Pavlova S.I. Organization of cervical cancer screening in the Tambov region. *Laboratornaya meditsina = Laboratory Medicine* 2024; 15(1–2). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=74534430>. (In Russ.).
 15. Shahida S.M., Lipi L.B., Rifat J.A. et al. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in four Upazila of Dhaka Division. *Mymensingh Med J* 2019; 28(3):655–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391440>.
 16. Benard V.B., Castle P.E., Jenison S.A. et al. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era. *JAMA Oncol* 2017; 3(6):833. Available at: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.3609>.
 17. Sanad A.S., Kamel H.H., Hasan M.M. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in patients attending Minia Maternity University Hospital. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(6):1211–7. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-013-3109-0>.
 18. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Башанкаева Ю.Н., Набиева В.Н. Экзизионные методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2020; 8(4).
Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K., Bashankaeva Yu.N., Nabieva V.N. Excisional methods of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training* 2020; 8(4). (In Russ.).
 19. Короленкова Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией III. *Акушерство и гинекология* 2012; 3(3).
Korolenkova L.I. Clinical and technical features of electrosurgical conization of the cervix in patients with cervical intraepithelial neoplasia III. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2012; 3(3). (In Russ.).
 20. Hauge E., Gustafson L.W., Tranberg M., Bor P. Risk of cervical stenosis after cervical excision in postmenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2025; 308:208–13. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030121152500154X>.
 21. Ishchenko A.I., Reshetov I.V., Sosnova E.A. et al. Photodynamic therapy and cervical intraepithelial neoplasia: current achievements and development prospects. *Obstet Gynecol Reprod* 2022; 16(5):600–10. Available at: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/1466>.
 22. Chen Y., Dong Z., Yuan L. et al. A comparative study of treatment of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2024; 45:103920. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572100023006476>.
 23. Cheung V.Y.T. Focused ultrasound treatment of cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions: a narrative review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2025; 26:100406.
 24. Kniazeva M., Zabegina L., Shalaev A. et al. NOVAprep-miR-Cervix: new method for evaluation of cervical dysplasia severity based on analysis of six miRNAs. *Int J Mol Sci* 2023; 24(11):9114. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/11/9114>.
 25. Князева М.С., Присяжная Т.С., Забегина Л.М. и др. Прогностическое значение анализа микроРНК в клетках цервикального эпителия при дисплазии легкой степени. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020; 16(4):66–75.
Knyazeva M.S., Prisyazhnaya T.S., Zabegina L.M. et al. Prognostic value of microRNA analysis in cervical epithelial cells in mild dysplasia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020; 16(4):66–75. (In Russ.).
 26. Димитриади Т.А., Чимитдоржиева Т.Н., Александрова М.С. и др. Изменение экспрессии малых некодирующих РНК в клетках цервикального эпителия при выраженной дисплазии. *Онкогинекология* 2024; 4(4):56–67.
Dimitriadi T.A., Chimitdorzhieva T.N., Aleksandrova M.S. et al. Changes in the expression of small non-coding RNAs in cervical epithelial cells in severe dysplasia. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2024; 4(4):56–67. (In Russ.).
 27. Borisov E., Knyazeva M., Novak V. et al. Analysis of reciprocally dysregulated miRNAs in eutopic endometrium is a promising approach for low invasive diagnostics of adenomyosis. *Diagnostics* 2020; 10(10):782. Available at: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/10/782>.
 28. Knyazeva M.S., Shestopalova T.M., Zabegina L.M. et al. Prospects of differential diagnosis of focal lesion of pancreas by the microRNA assessment. *South Russ J Cancer* 2023; 4(3):20–35. Available at: <https://www.cancersp.com/jour/article/view/224>.
 29. Knyazeva M., Korobkina E., Karizky A. et al. Reciprocal dysregulation of miR-146b and miR-451 contributes in malignant phenotype of follicular thyroid tumor. *Int J Mol Sci* 2020; 21(17):5950. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/5950>.
 30. Causin R.L., de Freitas A.J.A., Trovo Hidalgo Filho C.M. et al. A systematic review of microRNAs involved in cervical cancer progression. *Cells* 2021; 10(3):668. Available at: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/3/668>.
 31. Sabeena S., Ravishankar N. Role of microRNAs in predicting the prognosis of cervical cancer cases: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2021; 22(4):999–1006. Available at: http://journal.waocp.org/article_89548.html.
 32. Титов С., Лукьянов С., Козорезова Е. и др. Валидация дооперационной диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора. *Вопросы онкологии* 2022; 68(6):741–51. Доступно по: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1533>.
Titov S., Lukyanov S., Kozorezova E. et al. Validation of preoperative diagnostics of malignant thyroid tumors using a molecular classifier. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2022; 68(6):741–51. Available at: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1533>. (In Russ.).

Вклад авторов

Т.Н. Чимитдоржиева, М.Г. Леонов: клиническая работа, получение материала, формирование групп пациенток, разработка концепции исследования, работа над текстом статьи;

П.А. Локтева, А.В. Шалаев: выделение РНК, проведение ПА-ОТ-ПЦР-анализа, первичный анализ данных ПА-ОТ-ПЦР;

Л.М. Забегина, О.А. Смирнова: анализ результатов, подготовка иллюстраций;

О.К. Хаташкева: проведение морфологических (цитологических) исследований;

А.В. Малек: организация исследования, работа над текстом статьи.

Authors' contributions

T.N. Chimitdorzhieva, M.G. Leonov: clinical work, data collection, patient group formation, study concept development, article writing;

P.A. Lokteva, A.V. Shalaev: RNA extraction, PA-RT-PCR analysis, primary PA-RT-PCR data analysis;

L.M. Zabegina, O.A. Smirnova: results analysis, illustration preparation;

O.K. Khatashkeeva: morphological (cytological) examinations;

A.V. Malek: study organization, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России по теме «Разработка и клиническая апробация тест-системы для ранней диагностики рака шейки матки на основе анализа мРНК и микроРНК с помощью микрочиповой полимеразной цепной реакции», номер учета в системе ЕГИСУ НИОКТР: 1023021700035-6-3.2.21-3.2.21.

Funding. This work was supported by a state assignment from the Ministry of Health of Russia on the topic “Development and clinical testing of a test system for the early diagnosis of cervical cancer based on mRNA and microRNA analysis using micro-array polymerase chain reaction”, EGISU NIOKTR system registration number: 1023021700035-6-3.2.21-3.2.21.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 10/30 из протокола очередного заседания № 03 от 16.02.2023). Все пациентки, материал которых был использован в работе, подписали информированное согласие на участие в исследовании. При формировании групп сравнения и анализе результатов клинические данные были деперсонализированы.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (extract No. 10/30 from the minutes of the regular meeting No. 03 dated February 16, 2023). All patients whose data were used in the study signed informed consent to participate in the study. Clinical data were depersonalized when forming comparison groups and analyzing the results.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-74-81>

Оптимизация стационарного лечения рака шейки матки в условиях Республики Таджикистан

Н.А. Мухсинзода*ГУ «Республиканский онкологический научный центр»; Республика Таджикистан, 734026 Душанбе, проспект Исмоила Сомони, 59а***Контакты:** Нилуфар Абдукажхоровна Мухсинзода muhsinzadenilufar@gmail.com

Введение. В структуре онкозаболеваемости в Таджикистане рак шейки матки (РШМ) находится на 2-м месте после рака молочной железы, и его доля составляет 8,12 %.

Цель исследования – оптимизация стационарного лечения инвазивной формы РШМ в условиях Республики Таджикистан путем соблюдения принятого нового клинического руководства по лечению РШМ с целью повышения 5-летней выживаемости пациенток.

Материалы и методы. Клинический материал основан на изучении истории болезни 100 пациенток с РШМ, а также оценен согласно требованиям нового клинического руководства по лечению РШМ, принятого в Республиканском онкологическом научном центре.

Результаты. В Таджикистане заболеваемость и смертность пациенток с РШМ на протяжении последних 11 лет остаются высокими, составляя 8–9 % в общей структуре онкозаболеваемости. Охват визуального скрининга в республике не превышает 30 % и ограничен городским населением. Поэтому доля пациенток, у которых РШМ выявляется на III–IV стадиях заболевания, за период с 2014 по 2024 г. составила от 18 до 34 %, а 5-летняя выживаемость – от 15 до 23 %. Пик обращаемости приходится на стадию IIb, составляющую 56 % случаев. Распределение пациенток по стадиям показывает, что фактически 82 % больных имеют степень от местно-распространенного до распространенного процесса (IIa–IVb), 6 % случаев приходится на стадии Ia1–a2 с благоприятным прогнозом, 12 % – на стадии Ib1–IIa1 с относительно благоприятным прогнозом. Опухоли с высокой степенью дифференцировки G₁ встречались в 14 % случаев, G₂ – в 71 %, G₃ – в 15 %. Согласно новому клиническому руководству, основными способами лечения РШМ являются хирургическое, лучевая терапия, химиотерапия и комбинированные подходы.

Выводы. В целом в Республике Таджикистан имеется приверженность применению лечебных режимов при РШМ согласно новому клиническому протоколу. Охват визуального скрининга в республике недостаточен, поэтому большинство случаев РШМ на инвазивной стадии выявляется при самообращении. Этим объясняются позднее обращение больных и высокая доля случаев с II–IV стадиями заболевания. Как следствие, 5-летняя выживаемость больных остается низкой, что требует улучшения качества стационарной помощи. Кроме того, правильное стадирование с применением современной лучевой диагностики и гистологического исследования, направленное на определение статуса лимфатических путей параметрия, таза, парааортальной клетчатки и обнаружение отдаленных метастазов, является критически важным для выбора эффективного лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, заболеваемость, смертность, 5-летняя выживаемость, клиническое руководство

Для цитирования: Мухсинзода Н.А. Оптимизация стационарного лечения рака шейки матки в условиях Республики Таджикистан. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):74–81.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-74-81>

Optimization of inpatient treatment of cervical cancer in the Republic of Tajikistan

N.A. Mukhsinzoda*Republican Oncology Research Center; 59a Prospekt Ismoil Somoni, Dushanbe 734026, Republic of Tajikistan***Contacts:** Nilufar Abdulkakhhorovna Mukhsinzoda muhsinzadenilufar@gmail.com

Background. In the structure of cancer incidence, the share of cervical cancer (CC) in Tajikistan is 8.12 % and is in 2nd place after breast cancer.

Aim. Optimization of inpatient treatment for the invasive form of CC in the Republic of Tajikistan in order to improve 5-year survival results by complying with the adopted new clinical guidelines.

Materials and methods. The clinical material is based on a study of the medical history of 100 patients with CC, and was also assessed in accordance with the requirements of the new clinical guidelines for the treatment of CC, adopted at the Republican Oncological Research Center.

Results. In Tajikistan, the morbidity and mortality of patients with CC have remained high over the past 11 years, accounting for 8–9 % of the overall structure of cancer incidence. The coverage of visual screening in the republic does not exceed 30 % and is limited to the urban population. Therefore, the proportion of patients diagnosed at stages III–IV of the disease for the period from 2014 to 2024 ranged from 18 to 34 %, and the 5-year survival rate ranged from 15 to 23 %. The peak incidence is at stage IIb, which accounts for 56 % of patients. The distribution of women by stage shows that in fact 82 % of women have a degree from locally advanced to widespread process (IIa–IVb), 6 % of women have stage Ia1–Ia2 with a favorable prognosis, and 12 % of women have stage Ib1–IIa1 with a relatively favorable prognosis. Tumors with a high degree of differentiation G_1 were found in 14 %, G_2 – in 71 %, G_3 – in 15 % of cases. Based on the new clinical guidelines, the main treatment options are surgery, radiation therapy, chemotherapy, and combination approaches.

Conclusion. In general, in the republic there is a commitment to the use of treatment regimens for CC, in accordance with the adopted new clinical protocol. The coverage of visual screening in the republic is not sufficient; therefore the majority of patients at the invasive stage of cervical cancer are identified by self-referral. This explains the late presentation of patients and the high proportion of patients who are diagnosed at stages II–IV of the disease. As a consequence, the 5-year survival rate remains low, which requires improvement in the quality of hospital care. In addition, correct staging using modern radiodiagnosis and histology, aimed at determining the status of the lymphatic pathways of the parametrium, pelvis and para-aortic tissue and distant metastases, is critical for the selection of effective treatment.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, incidence, mortality, 5-year survival, clinical guideline

For citation: Mukhsinzoda N.A. Optimization of inpatient treatment of cervical cancer in the Republic of Tajikistan. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2026;22(1):74–81. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-74-81>

Введение

Известно, что причиной рака шейки матки (РШМ) в 99,7 % случаев является вирус папилломы человека (ВПЧ) [1]. ВПЧ передается преимущественно половым и контактным путем, а само заболевание относится к вакциноуправляемым [2, 3].

Согласно нашим исследованиям, в Таджикистане циркулируют ВПЧ 16, 18, 31, 53 и 66-го типов, реже – 33, 45 и 58-го типов. Доля населения, инфицированного онкогенными типами ВПЧ, в нашей стране, по разным данным, составляет от 2,78 до 14 % обследованных, что сопряжено с высоким риском новых заражений и увеличением числа новых случаев предынвизивной и инвазивной форм РШМ [4].

В стране активно реализуется вакцинация против ВПЧ, которая включена в календарный план иммунизации для девочек в возрасте 10–14 лет. В октябре 2025 г. проведена первая кампания вакцинации, в результате которой был достигнут охват 95 % девочек целевой группы [5].

Сектор здравоохранения Таджикистана принимает всесторонние меры по дальнейшему наращиванию охвата населения визуальным скринингом на национальном уровне и развитию системы ранней диагностики, основанной на высокочувствительном ВПЧ-тестировании [4, 5].

Однако, несмотря на принимаемые меры комплексной борьбы с РШМ, показатели заболеваемости

и смертности остаются стабильно высокими. В связи со все еще низким охватом населения скринингом РШМ больные, как правило, выявляются по результатам самообращения. Так, по данным 2024 г., РШМ в структуре онкозаболеваемости находится на 2-м месте после рака молочной железы, а в структуре онкологической смертности – на 3-м месте после рака молочной железы и рака желудка. Анализ ключевых показателей за период 2014–2024 гг. показал, что доля пациенток с III–IV стадиями заболевания варьирует от 18,83 % (2017 г.) до 34,29 % (2018 г.) и в последние годы держится на уровне 26–28 %. Показатель 5-летней выживаемости за этот же период варьирует от 14,7 % (2017 г.) до 22,95 % (2019 г.) [6, 7].

Все вышесказанное обуславливает нагрузку на стационарное звено, утяжеляет течение болезни независимо от предпринятой тактики лечения, сопровождающейся частыми осложнениями, высокой летальностью и плохим прогнозом.

Цель исследования – оптимизация стационарного лечения инвазивной формы РШМ в условиях Республики Таджикистан путем соблюдения принятого нового клинического руководства по лечению РШМ с целью повышения 5-летней выживаемости пациенток.

Материалы и методы

Проведен анализ национальной статистической базы данных за последние 10 лет. Изучены существующие

подходы и схемы лечения больных на различных стадиях инвазивной формы РШМ. Выполнен поиск литературы по применению современных стандартов, подходов и передовой практики лечения с точки зрения доступности технологии в условиях Республики Таджикистан.

В данном исследовании мы ограничились лишь изучением стационарного этапа лечения в качестве отправной точки начала лечения женщин, который может предопределить дальнейший прогноз течения заболевания. В исследование были включены инвазивные формы рака с момента его гистологического подтверждения. При распределении пациенток по стадиям заболевания использовалась классификация FIGO 2018 г. [8].

С целью изучения существующей практики лечения были проанализированы истории болезни 100 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом РШМ, поступивших в отделение опухолей женской

репродуктивной системы Республиканского онкологического центра за период 2024–2025 гг. Для статистического анализа была использована форма № 20 (статистический талон выписки из стационара). Порядок и объем стационарной помощи, основанные на междисциплинарном консенсусе подразделений Республиканского онкологического научного центра, были изучены в сравнении с практическим руководством по ведению больных РШМ [9]. Были использованы стандартные методы исследования.

Согласно новому клиническому руководству, был принят лечебно-диагностический алгоритм, предложенный Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO, 2017) [10], представленный на рис. 1.

В алгоритм включены наиболее распространенные практики лечения больных на ранней стадии РШМ с местно-распространенным процессом и с метастатическими поражениями. В связи с ограничениями в рамках данного исследования среди больных

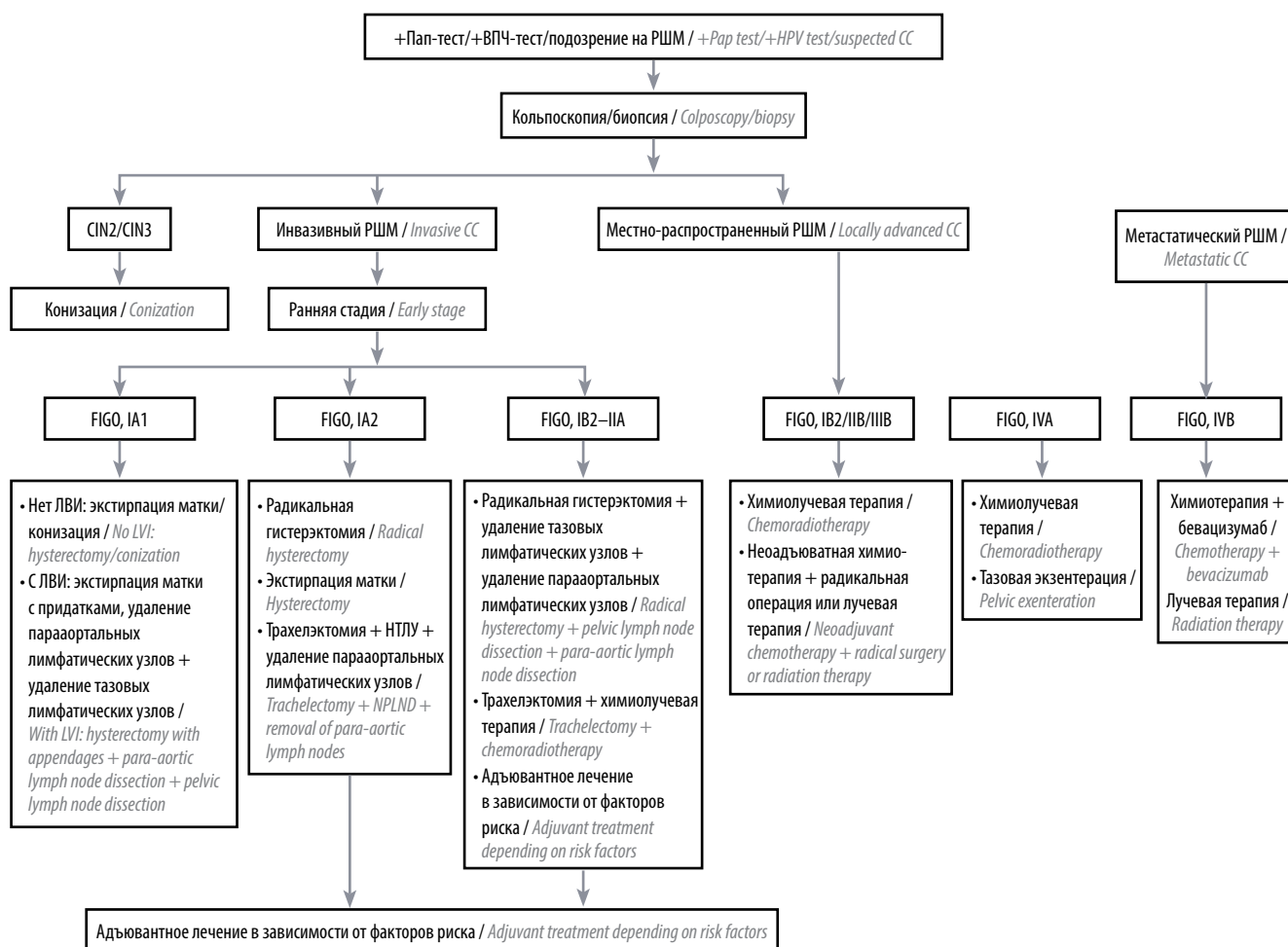


Рис. 1. Лечебно-диагностический алгоритм ведения больных раком шейки матки (РШМ). ВПЧ – вирус папилломы человека; ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

Fig. 1. Treatment and diagnostic algorithm for managing patients with cervical cancer (CC). HPV – human papillomavirus; LVI – lymphovascular invasion

не были отслежены отдаленные результаты и 5-летняя выживаемость.

Результаты обрабатывались при помощи программ Microsoft Excel и Statistica 8. Категориальные переменные отражены в форме абсолютных частот и процентных соотношений (%).

Результаты

Согласно национальной статистике, за период 2014–2024 гг. ежегодно в стране регистрируется от 210 (2018 г.) до 423 (2024 г.) новых случаев РШМ, что составляет от 2,3 до 4,03 на 100 тыс. населения. Распространенность заболевания находится в пределах от 1173 (2014 г.) до 2259 (2024 г.), что составляет от 14,2 до 21,52 на 100 тыс. населения соответственно. Ежегодная смертность составляет от 149 (2018 г.) до 229 (2016 г.), что составляет от 1,63 до 2,64 на 100 тыс. населения.

По заболеваемости и смертности РШМ занимает лидирующее положение и уступает лишь раку молочной железы. Так, по данным за 2024 г., в структуре онкозаболеваемости его доля составила 8,12 %, а в структуре смертности — 8,8 %, и он занял 3-е место после рака молочной железы и рака желудка (рис. 2).

Несмотря на то что визуальный скрининг с 2021 г. проводится на национальном уровне, его охват в настоящее время не превышает 30 % и ограничен городским населением. В связи с этим большинство больных, имеющих инвазивную стадию РШМ, выявляется по самообращению. Этим объясняется высокая доля пациенток, у которых РШМ выявляется на III–IV стадиях заболевания: только за период с 2014 по 2024 г. она составляла в разные годы от 18 до 34 %. Как следствие, 5-летняя выживаемость остается на низком уровне и за тот же период составляет от 15 до 23 %. В течение последних лет показатель стабильно дер-

жится на уровне около 20 %. Все вышесказанное обуславливает нагрузки на стационарное звено и ухудшает прогноз 5-летней выживаемости.

Диаграмма распределения по стадиям заболевания показывает, что пик обращаемости приходится на стадию IIb, составляющую 56 % случаев (рис. 3). Для остальных стадий выявляемость составляла 1–4 % для каждой стадии, что, возможно, связано как с самообращением, так и с воздействием скрининга. Распределение пациенток по стадиям показывает, что фактически 82 % женщин имеют степень от местно-распространенного до распространенного процесса (IIa–IVb), 6 % — стадии Ia1–a2 с благоприятным прогнозом, 12 % — стадии Ib1–IIa1 с относительно благоприятным прогнозом. Эти факты подтверждают, что основной причиной низкой 5-летней выживаемости является позднее обращение больных.

Как показали гистологические данные (табл. 1), степень дифференцировки G₁ встречалась в 14 % случаев, G₂ — в 71 %. Опухоли с низкой степенью дифференцировки G₃ или с более агрессивным течением были обнаружены в 15 % случаев. По частоте встречаемости G₃ на разных стадиях ракового процесса обнаруживалась без определенной возрастной закономерности.

Вовлеченность лимфатических путей реже встречается на ранних стадиях заболевания. По мере утяжеления процесса частота поражения лимфатических узлов нарастает, и на поздних стадиях в процесс вовлекаются регионарные и парааортальные узлы с появлением единичных отдаленных метастазов (рис. 4). Среди больных с IIb стадией РШМ в 2 случаях, помимо поражения регионарных тазовых лимфатических узлов, в удаленных препаратах были обнаружены метастазы в яичниках.

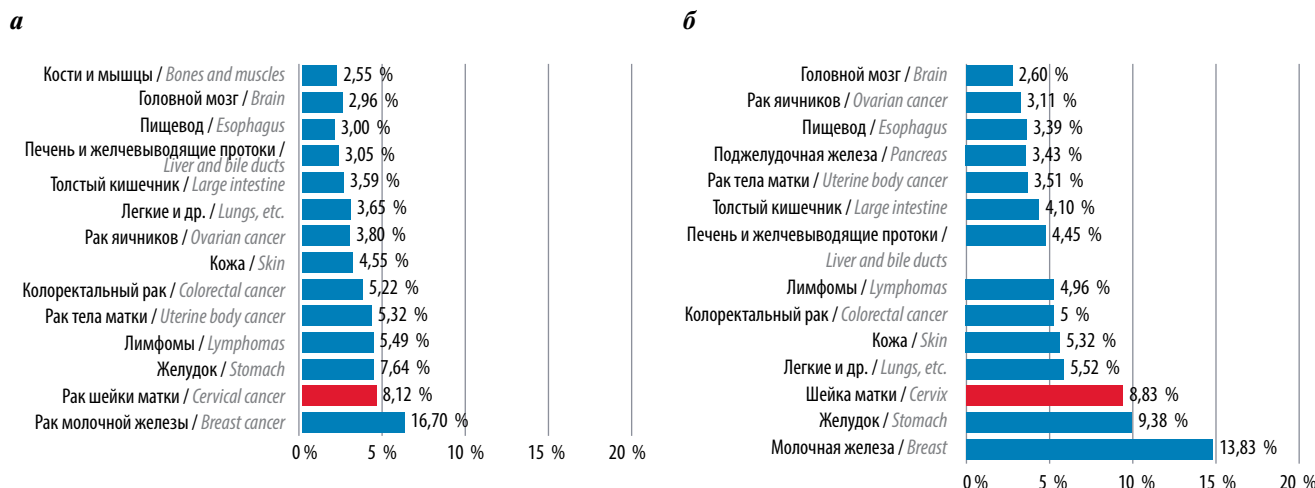


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями (а) и смертности от онкопатологии (б) в Республике Таджикистан за 2024 г.

Fig. 2. Structure of morbidity of malignant neoplasms (a) and mortality from oncopathology (b) in the Republic of Tajikistan in 2024

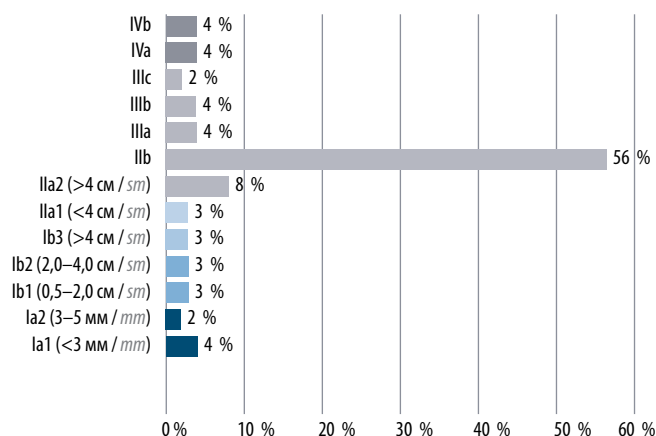


Рис. 3. Распределение пациенток с раком шейки матки по стадиям заболевания

Fig. 3. Distribution of patients with cervical cancer by stage of the disease

Для лечения больных РШМ Республиканский онкологический центр принял новое руководство. В руководстве отражены тактические подходы к ведению пациенток в зависимости от стадии заболевания, гистологической картины, степени агрессивности опухоли (G_1 , G_2 , G_3), вовлеченности регионарных

и отдаленных лимфатических узлов. Другие факторы, такие как возраст, сопутствующая патология, изменения по ходу лечения и др., учитываются по индивидуальным показаниям. Основными способами лечения являются хирургическое, лучевая терапия, химиотерапия и комбинированные подходы.

На стадии микроинвазии (Ia1) (глубина поражения шейки матки до 3 мм), согласно клиническому руководству, методом выбора является конизация с гистологическим исследованием краев резекции на предмет атипии. Однако во всех 4 наблюдениях женщины отдали предпочтение радикальной операции – гистерэктомии. Пациентки отказались от предложенной конизации в связи с завершением репродуктивной функции.

На стадии Ia2 (глубина инвазии от 3 до 5 мм) при желании женщины сохранить детородную функцию возможно выполнение трахелэктомии. Среди наших 2 наблюдений обе женщины с уже завершенной детородной функцией предпочли радикальную операцию. Всем больным была выполнена открытая лапаротомия с радикальной гистерэктомией и лимфодиссекцией тазовых лимфатических узлов. Гистологически у пациенток лимфоваскулярной инвазии не было обнаружено.

Таблица 1. Степень гистологической дифференцировки опухоли на разных стадиях рака шейки матки

Table 1. The degree of histological differentiation of the tumor at different stages of cervical cancer

Стадия заболевания Stage of the disease	Степень дифференцировки опухоли Tumor grade			Всего Total
	G ₁	G ₂	G ₃	
Ia1 (<3 мм / мм)	1	3	—	4
Ia2 (3–5 мм / мм)	1	1	—	2
Ib1 (0,5–2,0 см / см)	—	2	1	3
Ib2 (2,0–4,0 см / см)	—	3	—	3
Ib3 (>4 см / см)	1	1	1	3
IIa1 (<4 см / см)	—	2	1	3
IIa2 (>4 см / см)	3	4	1	8
IIb	4	49	3	56
IIIa	1	1	2	4
IIIb	1	2	1	4
IIIc	1	—	1	2
IVa	—	2	2	4
IVb	1	1	2	4
Всего Total	14	71	15	100

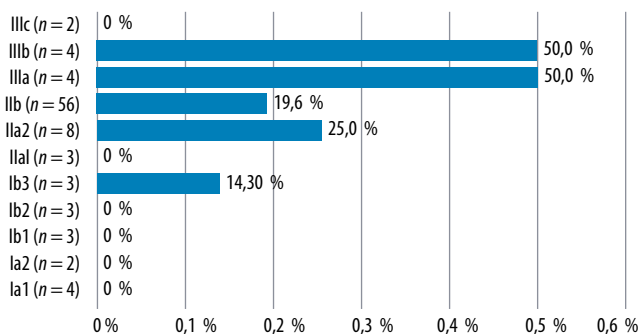


Рис. 4. Вовлеченность лимфатических узлов по результатам гистологического исследования удаленного препарата

Fig. 4. Lymph node involvement based on the results of histological examination of the removed specimen

В клинике для выполнения трахелэктомии — как эндоскопической, так и открытой — имеются все условия и соответствующие кадры.

На стадии **Ib**, согласно руководству, планируется радикальная гистерэктомия с удалением тазовых и парааортальных лимфатических узлов, с последующим проведением комбинированного химиолучевого лечения. По данным историй болезни, на стадиях **Ib1–b3** (всего 9 случаев) больным была проведена радикальная гистерэктомия с удалением тазовых лимфатических путей с последующим назначением химиолучевого лечения. Гистологический анализ удаленного препарата показал увеличение тазовых лимфатических узлов в 2 (14,3 %) случаях. В связи с отказом женщин от сохранения детородной функции органосохраняющих операций не проводилось.

Больным с РШМ на стадиях **IIa** ($n = 7$) и **IIb** ($n = 56$) была назначена неоадьювантная химиотерапия с последующей радикальной гистерэктомией с удалением тазовых и парааортальных лимфатических узлов. В удаленных макропрепаратах в 25 % (1 из 4) случаев на стадии **IIa2** и в 19,6 % (11 из 56) случаев на стадии **IIb** было обнаружено распространение процесса на лимфатические узлы. Всем больным после операции была назначена химиолучевая терапия с последующим послеоперационным наблюдением. Это самая многочисленная серия наблюдений с относительно неблагоприятным прогнозом. Для более качественного лечения, наблюдения за ходом лечения и своевременного обнаружения рецидивов и метастазов необходимо наладить комплексное регулярное клиническое наблюдение с определением уровня SCC в сыворотке (при плоскоклеточном раке), проведением магнитно-резонансной томографии и, по показаниям, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. У этой категории больных с местно-распространенным ростом опухоли выбор стоит между неоадьювантной химиотерапией с расширенной радикальной гистерэктомией с после-

дующим назначением химиолучевого лечения или назначением химиолучевого лечения без хирургического вмешательства. По мере прогрессирования факторов риска большее предпочтение отдается химиолучевому комбинированному лечению: дистанционной радиотерапии с химиотерапией, основанной на цисплатине, с последующим назначением брахитерапии.

У больных на стадиях **IIb–IIIc** ($n = 11$) методом выбора лечения была комбинированная химиолучевая терапия (цисплатин или карбоплатин) с внешним облучением и последующим назначением брахитерапии. Исключение составили 3 клинических случая. Эти пациентки подверглись радикальной расширенной гистерэктомии в связи с отсутствием эффекта от назначенной химиотерапии. После операции было назначено адьювантное химиолучевое лечение.

После операции пациенткам назначали антибиотики широкого спектра действия, обезболивающие, симптоматические препараты и лечение сопутствующей патологии. В ближайшем послеоперационном периоде в 2 случаях отмечалась инфильтрация послеоперационной раны, в 1 случае — гематома брюшной полости и в 1 случае — формирование мочеочниково-влагалищного свища. В 1 случае в экстренном порядке была проведена релапаротомия с окончательным гемостазом. Ликвидация мочеочниково-влагалищного свища была выполнена в плановом порядке через 6 мес с благоприятным исходом.

Обсуждение

В результате исследования были обнаружены факторы, которые характерны для нашего региона.

Из общего числа пациенток 6 % больных были обнаружены на стадиях **Ia1–a2** (благоприятный прогноз) и только 12 % — на стадиях **Ib1–IIa1** с относительно благоприятным прогнозом. Большинство этих женщин находились в репродуктивном возрасте. Однако в связи с завершением планирования семьи эти пациентки отказались от органосохраняющих операций (сохранение яичника, трахелэктомия, конизация по показаниям).

Выводы многочисленных исследований схожи относительно приемлемости хирургического подхода на ранних стадиях инвазивного РШМ (**Ia1–b3**). Простая гистерэктомия или конизация приемлемы только на микроинвазивной стадии РШМ, тогда как каждая последующая стадия требует вскрытия околоматочной тазовой клетчатки с гистологическим исследованием сторожевого лимфатического узла. Первыми (сторожевыми) лимфатическими узлами на путях лимфооттока от очага поражения являются наружные паховые, запирающие и околоматочные узлы [11, 12].

Лимфоваскулярная инвазия на ранних стадиях заболевания всегда предшествует метастазированию

в лимфатические узлы. На стадии Ia1 это не приводит к метастазированию в лимфатические узлы, в связи с чем на этой стадии выполняется обычная экстирпация матки. На стадии Ib частота лимфоваскулярной инвазии и метастазирования в лимфатические узлы составляет 9,3 и 1,7 % соответственно [13, 14]. Для определения прогноза РШМ клиника Республиканского онкологического центра нуждается в налаживании гистологического исследования сторожевого узла во время операции и коррекции режима терапии в послеоперационном периоде.

Выводы

В целом в Республике Таджикистан имеется приверженность к применению лечебных режимов при

РШМ согласно новому клиническому протоколу. Охват визуального скрининга в республике недостаточен, поэтому большинство случаев РШМ на инвазивной стадии выявляется при самообращении. Этим объясняются позднее обращение больных и высокая доля случаев с II–IV стадиями заболевания. Как следствие, 5-летняя выживаемость пациенток остается низкой, что требует улучшения качества стационарной помощи. Кроме того, правильное стадирование с применением современной лучевой диагностики и гистологического исследования, направленное на определение статуса лимфатических путей параметрия, таза, парааортальной клетчатки и обнаружение отдаленных метастазов, является критически важным для выбора эффективного лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Blake D.R., Middleman A.B. Human papillomavirus vaccine update. *Pediatr Clin North Am* 2017;(64):321–9. DOI: 10.1016/j.pcl.2016.11.003
- Bergeron C., Orth G. La prévention du cancer du col utérin [The prevention of cervical cancer]. *Med Sci (Paris)* 2023;39(5):423–8. DOI: 10.1051/medsci/2023057
- Аристова А.С., Гуляева И.Л. Современные представления об этиологии, патогенезе, основных направлениях диагностики, лечения и профилактики рака шейки матки. *Eur J Nat History* 2021;2:52–7. Aristova A.S., Gulyaeva I.L. Modern concepts of the etiology, pathogenesis, main directions of diagnosis, treatment and prevention of cervical cancer. *Eur J Nat History* 2021;2:52–7. (In Russ.).
- Мухсинзода Н.А., Баротова Б.У., Киебекова Г.А., Турсунов Р.А. Первый опыт тестирования на вирус папилломы человека в Республике Таджикистан. *Вопросы онкологии* 2024;70(3):564–8. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-564-568 Mukhsinzoda N.A., Barotova B.U., Kiebekova G.A., Tursunov R.A. The first experience of testing for human papillomavirus in the Republic of Tajikistan. *Voprosy onkologii = Issues in Oncology* 2024;70(3):564–8. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-564-568
- Мухсинзода Н.А., Мухсинзода Г.М., Саидзода Ф.Б., Турсунов Р.А. Подготовка системы здравоохранения к внедрению рутинной вакцинации против вируса папилломы человека. *Сино* 2024;5(1):5–20. DOI: 10.54538/2707-5265-2024-5-1-5-20 Mukhsinzoda N.A., Mukhsinzoda G.M., Saidzoda F.B., Tursunov R.A. Preparing the healthcare system for the introduction of routine vaccination against human papillomavirus. *Sino* 2024;5(1):5–20. (In Russ.). DOI: 10.54538/2707-5265-2024-5-1-5-20
- Абдуллозода Дж.А., Саидзода Ф.Б., Муродзода А.И. и др. Эффективность и клиническая безопасность вакцинации против вируса папилломы человека. *Здравоохранение Таджикистана* 2025;366(3):11–9. DOI: 10.52888/0514-2515-2025-366-3-11-19 Abdullozoda J.A., Saidzoda F.B., Murodzoda A.I. et al. Efficacy and clinical safety of vaccination against human papillomavirus. *Zdravookhranenie Tadzhikistana = Healthcare of Tajikistan* 2025;366(3):11–9. (In Russ.). DOI: 10.52888/0514-2515-2025-366-3-11-19
- Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2024 г. Министерство здравоохранения и социальной защиты населения. Душанбе: Республиканский центр статистики и медицинской информации, 2025. С. 362. Population health and activities of healthcare institutions in 2024. Ministry of Health and Social Protection of the Population. Dushanbe: Republican Center for Statistics and Medical Information, 2025. P. 362. (In Russ.).
- FIGO. FIGO Cancer Report 2018: Staging of gynecologic cancers. International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2018.
- Муродзода А.И., Мухсинзода Н.А., Ульрих Е.А. Рак шейки матки: клиническое руководство. Душанбе, 2025. 38 с. Murodzoda A.I., Mukhsinzoda N.A., Ulrikh E.A. Cervical cancer: clinical guidelines. Dushanbe, 2025. 38 p. (In Russ.).
- Marth C., Landoni F., Mahner S. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv72–83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
- Collins A., Phillips A. Sentinel lymph node mapping in the modern management of gynaecological malignancy. *Obstetr Gynaecol* 2023;25:210–9. DOI: 10.1111/tog.12872
- Bader A.A., Winter R., Haas J., Tamussino K.F. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):678.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.053
- Wuntakal R., Papadopoulos A.J., Montalto S.A. et al. Location of sentinel lymph node in cervical carcinoma and factors associated with unilateral detection. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(9):1663–8.
- Dheur A., Kakkos A., Danthine D. et al. Lymph node assessment in cervical cancer: current approaches. *Front Oncol* 2024;14:1435532. DOI: 10.3389/fonc.2024.1435532

ORCID автора / ORCID of author

Н.А. Мухсинзода / N.A. Mukhsinzoda: <https://orcid.org/0000-0002-8285-9091>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский онкологический научный центр». Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Republican Oncology Research Center. The study was retrospective.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-82-92>



Клиническое значение гистологического типа опухоли в выборе объема хирургического стадирования при раннем раке яичников

Е.А. Малышева¹, А.С. Шевчук^{1, 2}, М.Н. Тихоновская¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²кафедра онкологии и лучевой терапии Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Екатерина Алексеевна Малышева idx.alen@vk.com

Введение. Хирургический метод является стандартом лечения пациенток с IA–IIA стадиями рака яичников (РЯ). Оперативное вмешательство у больных ранним РЯ направлено на полное удаление первичной опухоли и проведение процедур хирургического стадирования. Накопленные мировым сообществом данные демонстрируют различия вариантов и частоты метастазирования опухоли в зависимости от гистологического типа РЯ, что делает актуальным их прицельное изучение.

Цель исследования – оценить частоту и характер метастазирования аденокарцином яичников клинически ранних стадий в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включившее 183 пациентки с ранним РЯ IA–IIA стадий (FIGO 2014), оперированных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2010 по 2024 г. В анализ вошли пациентки после первичных ($n = 74$ (40,4 %)) и рестадирующих операций ($n = 109$ (59,6 %)). Всем больным выполнялось хирургическое стадирование с лимфаденэктомией и последующим гистологическим и цитологическим исследованием. Для статистической обработки использованы χ^2 -тест и непараметрические методы.

Результаты. Анализ данных, направленный на оценку характера метастазирования, показал следующую частоту обнаружения метастазов: в контралатеральном яичнике – 22 (12 %), в маточной трубе – 16 (8,7 %), в теле матки – 7 (3,8 %), в большом сальнике – 9 (4,9 %), в биоптатах брюшины – 7 (3,8 %), в тазовых лимфатических узлах – 5 (2,7 %), в парааортальных лимфатических узлах – 3 (1,7 %), одновременно в тазовых и парааортальных лимфатических узлах – 1 (0,5 %). Опухолевые клетки в жидкости из брюшной полости или смывах с брюшины были обнаружены у 35 (19 %) пациенток. После операции стадия заболевания увеличена у 32,7 % ($n = 60$) больных, главным образом из-за выявления опухолевых клеток в смывах или жидкости из брюшной полости (стадия IC3).

Выводы. Выполнение хирургического стадирования является неотъемлемой частью лечения раннего РЯ. Несмотря на это, необходимо дальнейшее накопление клинических данных, направленных на оценку особенностей метастазирования различных гистологических вариантов РЯ, для окончательного разрешения дискуссии об объеме хирургического стадирования.

Ключевые слова: ранний рак яичников, тазовая лимфаденэктомия, парааортальная лимфаденэктомия

Для цитирования: Малышева Е.А., Шевчук А.С., Тихоновская М.Н. Клиническое значение гистологического типа опухоли в выборе объема хирургического стадирования при раннем раке яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):82–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-82-92>

Clinical significance of the histological type of tumor in determining the extent of surgical staging in early-stage ovarian cancer

E.A. Malysheva¹, A.S. Shevchuk^{1, 2}, M.N. Tikhonovskaya¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Department of Oncology and Radiation Therapy, Institute of Surgery, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Ekaterina Alekseevna Malysheva idx.alen@vk.com

Background. Surgery is the standard treatment for patients with stage IA–IIA ovarian cancer (OC). In early-stage disease, the operative approach aims at complete removal of the primary tumor and comprehensive surgical staging. Accumulated international data demonstrate differences in the patterns and frequency of metastatic spread depending on the histological subtype of OC, which underscores the relevance of targeted investigation of these features.

Aim. To assess the frequency and pattern of metastatic spread in early-stage ovarian adenocarcinomas according to their histological subtype.

Materials and methods. A retrospective study was conducted including 183 patients with early-stage ovarian cancer (FIGO 2014 stages IA–IIA) who underwent surgery at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2010 and 2024. The analysis included patients after primary surgery ($n = 74$ (40.4 %)) and restaging procedures ($n = 109$ (59.6 %)). All patients underwent surgical staging with lymphadenectomy followed by histological and cytological examination. Statistical analysis was performed using the χ^2 test and nonparametric methods.

Results. Analysis of metastatic patterns showed the following frequency of metastasis detection: in the contralateral ovary – 22 (12 %) cases, fallopian tube – 16 (8.7 %), uterine body – 7 (3.8 %), omentum – 9 (4.9 %), peritoneal biopsies – 7 (3.8 %), pelvic lymph nodes – 5 (2.7 %), para-aortic lymph nodes – 3 (1.7 %), and in both pelvic and para-aortic lymph nodes simultaneously – 1 (0.5 %) case. Tumor cells in peritoneal washings or ascitic fluid were identified in 35 patients (19 %). Postoperative upstaging occurred in 32.7 % ($n = 60$) of patients, primarily due to the detection of tumor cells in peritoneal washings or ascitic fluid (stage IC3).

Conclusion. Surgical staging is an essential component of treatment for early-stage OC. Nevertheless, further accumulation of clinical data is needed to better characterize the metastatic patterns associated with different histological subtypes of OC, which is crucial for resolving the ongoing debate regarding the optimal extent of surgical staging.

Keywords: early ovarian cancer, pelvic lymphadenectomy, para-aortic lymphadenectomy

For citation: Malysheva E.A., Shevchuk A.S., Tikhonovskaya M.N. Clinical significance of the histological type of tumor in determining the extent of surgical staging in early-stage ovarian cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2026;22(1):82–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-82-92>

Введение

Ранний рак яичников (РЯ) подразумевает I–IIA стадию заболевания по классификации FIGO 2014 г. и характеризуется наличием опухоли, ограниченной маткой и ее придатками, без распространения на другие органы малого таза, и отсутствием регионарных и отдаленных метастазов. Хирургическое вмешательство является методом выбора для таких пациенток. Интраоперационное стадирование раннего РЯ традиционно включает ревизию брюшной полости и малого таза, удаление большого сальника, яичников, маточных труб, матки, мультифокальную биопсию брюшины, выполнение тазовой и парааортальной лимфаденэктомии [1–3].

Метастазирование РЯ происходит 3 различными путями: имплантационным, лимфогенным и гематогенным [4]. Имплантационный путь распространения метастазов за пределы первичной опухоли является преобладающим при РЯ. Опухолевые клетки в смывах с брюшины/жидкости из брюшной полости выявляются у 10–25 % пациенток с ранним РЯ, тогда как частота их обнаружения в большом сальнике не превышает 2–7 %, а в биоптатах брюшины – 5 % [5, 6]. В своем исследовании R. Gulzar и соавт. (2022) отме-

тили статистическую зависимость между количеством метастазов в большом сальнике при наличии опухолевых клеток в смывах с брюшины ($p = 0,052$) [4]. Частота обнаружения метастатического поражения контралатерального яичника и маточных труб при ранних стадиях РЯ варьирует в зависимости от гистологического типа опухоли, и может достигать 10–15 % [7]. Метастазы в теле матки возникают довольно редко – в 1,2 % случаев [6]. Лимфогенный путь метастазирования характерен для распространения опухоли в тазовые и парааортальные лимфатические узлы (ЛУ), частота поражения которых при ранних стадиях РЯ, как правило, зависит от гистологической структуры первичной опухоли, стадии заболевания, а при муцинозных и эндометриоидных опухолях не превышает 2–6 % [6, 7]. Что касается гематогенного пути метастазирования, он характерен для распространения метастазов в печень, кишечник, легкие [4].

Забрюшинная лимфаденэктомия является важным и при этом наиболее травматичным этапом хирургического стадирования при начальном РЯ. Удаление забрюшинных ЛУ проводят с целью выявления скрытых метастазов, что впоследствии может привести к изменению стадии заболевания [8]. При обнаружении

метастатического поражения регионарных ЛУ у пациентки констатируется наличие IIIA стадии РЯ, что требует лекарственного лечения [1, 2]. По данным ряда исследований, от 6 до 30 % пациенток с ранней неоплазией яичников имеют микрометастазы в регионарных ЛУ [9]. При этом риск вторичного поражения ЛУ существенно варьирует в зависимости от гистологического типа и степени дифференцировки опухоли яичников. Так, при серозных карциномах высокой степени злокачественности (high grade) метастазы в ЛУ обнаруживаются у 15–20 % пациенток, тогда как при высокодифференцированном эндометриоидном РЯ этот показатель не превышает 4–5 %, а при муцинозных карциномах – 2–3 % [10, 11]. В частности, ретроспективный анализ данных 4379 больных из Национальной онкологической базы данных (NCDB) в США показал, что среди пациенток с муцинозной карциномой яичников метастазы в регионарных ЛУ выявлялись крайне редко – всего у 1,2 и 1,6 % пациенток с IA и IC стадиями соответственно [12]. Таким образом, для некоторых гистологических типов РЯ (муцинозные, высокодифференцированные эндометриоидные опухоли) вероятность лимфогенного метастазирования минимальна [11, 13].

Кроме того, наличие метастазов в регионарных ЛУ не всегда является единственным определяющим фактором для назначения адъювантного лечения. Так, у пациентов с метастазами в тазовых и/или парааортальных ЛУ нередко выявляются опухолевые очаги в сальнике, биоптатах брюшины, клетки аденокарциномы в жидкости из брюшной полости или смывах с брюшины, что само по себе является показанием к инициации химиотерапии [8, 14].

В связи с этим в последние годы активно обсуждается роль выполнения тазовой и парааортальной лимфодиссекции при раннем РЯ. Результаты ряда крупных исследований и метаанализов не продемонстрировали достоверного повышения общей выживаемости (ОВ) при выполнении поясничной лимфаденэктомии у больных с I–IIA стадией РЯ [15]. Так, в рандомизированном исследовании A. Maggioni и соавт. (2006) при медиане срока наблюдения 7,3 года статистически значимых различий в безрецидивной и общей выживаемости между группами пациенток с выполненной забрюшинной лимфаденэктомией и без нее не выявлено [16]. Аналогичные результаты получены при ретроспективном анализе T. Deng и соавт. (2021), которые показали отсутствие увеличения показателей ОВ при проведении тазовой и парааортальной лимфодиссекции, но при этом продемонстрировали повышение частоты периоперационных осложнений [17]. Стоит отметить, что международные рекомендации Европейской ассоциации онкологов (ESGO/ESMO 2023–2024 гг.) уже указывают на то, что при неоплазиях яичников, которые локализируются только в пределах

малого таза, при несерозных и несветлоклеточном гистотипах опухоли (эндометриоидная, муцинозная аденокарцинома), возможно воздержаться от проведения системной забрюшинной лимфаденэктомии [3, 18, 19].

В свою очередь, современные отечественные клинические рекомендации 2024 г. по лечению больных РЯ также допускают более индивидуализированный подход в отношении выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии на ранних стадиях заболевания у пациенток с муцинозным и эндометриоидным РЯ [1]. В клинических рекомендациях Минздрава России и практических рекомендациях Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) 2024 г. подчеркивается, что у пациенток с ранним РЯ необходимость проведения забрюшинной лимфаденэктомии следует определять с учетом гистологического строения опухоли [1, 2]. В частности, при I–IIA стадиях муцинозной аденокарциномы яичников, при отсутствии интраоперационных признаков метастатического поражения ЛУ, выполнение лимфодиссекции является обязательным [2, 18]. Аналогично допускается невыполнение забрюшинной лимфаденэктомии у пациенток с высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой яичников [2, 19]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о возможности отказа от удаления неизмененных регионарных ЛУ у некоторых пациенток с начальным РЯ при снижении частоты осложнений и улучшении качества жизни пациенток без ухудшения онкологических результатов лечения.

Тем не менее в настоящее время в отечественной литературе информация, посвященная данной тематике, ограничена, а в клинической практике различных медицинских центров вопрос о необходимости выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии при ранних стадиях РЯ по-прежнему активно дискутируется.

Цель исследования – оценить частоту и характер метастазирования аденокарцином яичников клинически ранних стадий в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. В анализ включены данные 183 пациенток, которым в период с 2010 по 2024 г. в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено хирургическое лечение по поводу раннего РЯ в рамках первичной или повторной рестадирующей операции. Критериями включения являлись гистологически подтвержденная злокачественная эпителиальная опухоль яичников (серозная, муцинозная, эндометриоидная, светлоклеточная аденокарцинома), клиническая

IA–IIA стадия заболевания согласно классификации FIGO 2014 г. (опухоль макроскопически ограничена яичниками, допускается распространение на матку/маточные трубы, наличие опухолевых клеток в смывах/жидкости из брюшной полости). В исследование не включали пациенток, имеющих другие гистологические типы неоплазии, а также больных с первично-множественными опухолями. Оценку клинической стадии проводили как на основании данных предоперационного обследования, так и по данным интраоперационной ревизии. При отсутствии видимых признаков канцероматоза в брюшной полости выполняли хирургическое стадирование, включавшее взятие смывов с брюшины или жидкости из брюшной полости для цитологического исследования, удаление/резекцию большого сальника, множественную биопсию брюшины, тазовую и/или парааортальную лимфаденэктомию, а также аппендэктомию у пациенток с муцинозными опухолями. Объем хирургических манипуляций на матке и придатках зависел от возраста каждой конкретной пациентки, ее репродуктивных планов, гистологического варианта и распространенности опухолевого процесса. Уровень удаления регионарных ЛУ определяли по классификации Querleu–Morrow 2006 г. Статистический анализ включал расчет абсолютных и относительных величин (доля (%)) пациенток с метастазами в каждой из анализируемых анатомических структур) и медианы с указанием межквартильного размаха числа удаленных ЛУ. Взаимосвязь между гистологическими характеристиками и метастазированием оценивали с использованием непараметрических критериев и теста χ^2 .

Результаты

В исследование включены 183 пациентки, получившие хирургическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2010 по 2024 г. Из общего числа больных первично в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина прооперированы 74 (40,4 %) пациентки. Остальные 109 (59,6 %) пациенток получили первичное хирургическое лечение в сторонней медицинской организации и были госпитализированы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина повторно, с целью рестадирования. Большинству пациенток хирургическое вмешательство выполнено путем срединной лапаротомии ($n = 146$ (79,8 %)), при этом у 37 (20,2 %) больных использовался лапароскопический доступ. У 18 (9,8 %) пациенток молодого возраста с высокодифференцированными карциномами IA–IC стадии выполнены органосохраняющие операции (удаление пораженного яичника с маточной трубой, резекция контралатерального яичника, матка сохранена), в остальных случаях проведена радикальная операция. Объем лимфодиссекции варьировал от биопсии сторожевых ЛУ

(в рамках утвержденного клинического протокола) до тотальной тазовой и парааортальной лимфаденэктомии. В зависимости от уровня удаления регионарных ЛУ по классификации Querleu–Morrow (2006) пациентки распределились следующим образом: у 106 (57,9 %) пациенток лимфодиссекция выполнена до уровня почечных сосудов (IV уровень), у 33 (18 %) – до места отхождения нижней брыжеечной артерии (III уровень); у 6 (3,3 %) пациенток лимфодиссекция была ограничена бифуркацией аорты (II уровень), у 30 (16,4 %) – бифуркацией общих подвздошных артерий (I уровень). У 6 (3,3 %) пациенток выполнена только биопсия сторожевых ЛУ без системной лимфаденэктомии (табл. 1). Медиана числа удаленных ЛУ составила 26 [19; 33], из них 16 [12; 22] в тазовой зоне и 9 [6; 14] – в парааортальной. При этом медиана числа удаленных тазовых ЛУ справа составила 9 [7; 13] и оказалась несколько выше в сравнении с левой стороной – 7 [5; 10]. У 2 (1,1 %) пациенток уровень лимфодиссекции не был указан в протоколе операции. Резекция большого сальника выполнена у всех больных. У большинства ($n = 156$ (85 %)) пациенток проведена оментэктомия на уровне большой кривизны желудка, 27 (15 %) больным выполнена резекция большого сальника на уровне поперечно-ободочной кишки. При отсутствии первичной верификации опухоли интраоперационно выполняли срочное гистологическое исследование.

Таблица 1. Объем выполненной лимфаденэктомии, $n = 183$

Table 1. Volume of performed lymphadenectomy, $n = 183$

Объем забрюшинной лимфаденэктомии Extent of retroperitoneal lymphadenectomy	Число пациенток, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	
Биопсия сторожевых лимфатических узлов Sentinel lymph node biopsy	6 (3,3)	
Бифуркация общих подвздошных артерий (I уровень) Bifurcation of the common iliac arteries (I level)	30 (16,4)	
Бифуркация аорты (II уровень) Aortic bifurcation (II level)	6 (3,3)	145 (79,2)
Нижняя брыжеечная артерия (III уровень) Inferior mesenteric artery (III level)	33 (18)	
Почечные вены (IV уровень) Renal veins (IV level)	106 (57,9)	
Неизвестен точный уровень выполнения лимфаденэктомии The exact level of lymphadenectomy is unknown	2 (1,1)	

Распределение пациенток по стадиям заболевания после проведения хирургического лечения представлено в табл. 2. По результатам интраоперационной ревизии и проведенного хирургического стадирования стадия заболевания была увеличена у 60 (32,7 %) пациенток, при этом у 17 (28,3 %) выявлена III стадия заболевания.

Таблица 2. Изменение стадии заболевания после проведения хирургического стадирования

Table 2. Changing the stage of the disease before and after surgical treatment

Клиническая стадия Clinical stage	Патологоанатомическая стадия Pathoanatomic stage	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
IA	IB	1 (0,5)
	IC1	1 (0,5)
	IC2	4 (2,3)
	IC3	16 (9,0)
	IIA	4 (2,3)
	IIIA	6 (3,4)
	IIIB	1 (0,5)
	IIIC	1 (0,5)
IB	IC2	1 (0,5)
	IC3	4 (2,3)
	IIA	3 (1,6)
	IIIA	2 (1,0)
	IIIB	1 (0,5)
IC1	IC3	3 (1,6)
	IIIB	3 (1,6)
IC2	IIA	3 (1,6)
	IIIA	1 (0,5)
	IIIC	2 (1,0)
IC3	IIIA	1 (0,5)
IIA	IIIA	1 (0,5)
	IIIC	1 (0,5)
Всего Total		60 (100)

Всем пациенткам ($n = 74$ (40,4 %)), получавшим первичное хирургическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, выполняли срочное гистологическое исследование первичной опухоли. Из 109 (59,6 %) больных, оперированных первично в других лечебных

учреждениях, морфологическая экспресс-диагностика проведена только 4 (3,6 %) пациенткам. При пересмотре готовых гистологических препаратов, представленных из других учреждений, в лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина гистологический тип опухоли был изменен у 21 (28,3 %) пациентки. Основные трудности возникали при определении серозного гистологического типа РЯ ($n = 13$ (62 %)) (табл. 3).

Гистологическая структура злокачественных новообразований яичников в исследуемой группе была представлена следующим образом: серозная аденокарцинома – 105 (57 %) наблюдений, эндометриоидная – 46 (25 %), муцинозная – 12 (7 %), светлоклеточная – 20 (11 %). Анализ данных, направленный на оценку характера метастазирования, показал следующую частоту обнаружения метастазов: в контралатеральном яичнике – 22 (12 %), в маточной трубе – 16 (8,7 %), в теле матки – 7 (3,8 %), в большом сальнике – 9 (4,9 %), в биоптатах брюшины – 7 (3,8 %), в тазовых ЛУ – 5 (2,7 %), в парааортальных ЛУ – 3 (1,7 %), одновременно в тазовых и парааортальных ЛУ – 1 (0,5 %). Опухолевые клетки в жидкости из брюшной полости или смывах с брюшины были обнаружены у 35 (19 %) больных. Рестадирование в сторону увеличения стадии опухолевого процесса произошло у 60 (32,7 %) пациенток, в большинстве случаев за счет перехода в стадию IC3 (табл. 4).

Среди исследованных гистотипов наибольший потенциал к имплантационному и лимфогенному распространению опухоли демонстрировала серозная high-grade аденокарцинома: на ее долю пришлось 27 (26 %) всех положительных результатов цитологических исследований смывов или жидкости из брюшной полости. В 17 (16 %) из 105 наблюдений при серозном high-grade гистологическом типе опухоли метастатическое поражение обнаруживали в контралатеральном яичнике, также на этот вид неоплазии приходилось подавляющее большинство выявленных метастазов в биоптатах брюшины ($n = 4$ (3,8 %)), большом сальнике ($n = 5$ (4,7 %)) и регионарных ЛУ ($n = 8$ (7,6 %)). Эндометриоидная аденокарцинома ($n = 46$), напротив, проявляла избирательную склонность к метастатическому поражению тела матки ($n = 7$ (15 %)). Светлоклеточная карцинома хоть и встречалась значительно реже ($n = 20$ (11 %)), но занимала 2-е место по частоте лимфогенного поражения тазовых и парааортальных ЛУ ($n = 1$ (0,5 %)). У пациенток с муцинозным гистологическим вариантом опухоли яичников зарегистрировано единственное наблюдение выявления микрометастаза в большом сальнике ($n = 1$ (0,5 %)).

При анализе данных 9 (4,9 %) пациенток с выявленными лимфогенными метастазами в регионарных ЛУ в 8 (89 %) наблюдениях определялся серозный гистологический тип опухоли, а в 1 (11 %) – светлоклеточный.

Таблица 3. Характеристика изменения патоморфологических заключений по структуре первичной опухоли после проведения пересмотра готовых гистологических препаратов в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина

Table 3. Characteristics of primary tumor morphology changes following the re-examination of existing histological slides at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Результат гистологического исследования первичной опухоли яичника в сторонней организации Histology results after the initial surgery in another hospital	Пересмотр готовых гистопрепаратов в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Review of histological slides at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma	Светлоклеточная аденокарцинома Clear cell adenocarcinoma	1 (1,4)
	Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma	1 (1,4)
	Эндометриоидная LG аденокарцинома Endometrioid LG adenocarcinoma	1 (1,4)
Опухоль Бреннера Brenner tumor	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma	1 (1,4)
	Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma	1 (1,4)
Пограничная опухоль Epithelial borderline tumor	Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma	3 (4,0)
	Муцинозная G ₁ аденокарцинома Mucinous G ₁ adenocarcinoma	1 (1,4)
Эндометриоидная HG аденокарцинома Endometrioid HG adenocarcinoma	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma	2 (2,1)
Серозная цистаденома Serous cystadenoma	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma	1 (1,4)
Муцинозная G ₁ аденокарцинома Mucinous G ₁ adenocarcinoma	Эндометриоидная LG аденокарцинома Endometrioid LG adenocarcinoma	1 (1,4)
	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma	1 (1,4)
Опухоль Сертоли–Лейдига Sertoli–Leydig cell tumor	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma	1 (1,4)
Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma	Эндометриоидная LG аденокарцинома Endometrioid LG adenocarcinoma	3 (4,0)
Низкодифференцированная аденокарцинома без дополнительных уточнений Low-grade differentiated adenocarcinoma with an unknown histological tumor type	Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma	1 (1,4)
	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma	1 (1,4)
	Светлоклеточная аденокарцинома Clear cell adenocarcinoma	1 (1,4)
Всего Total		21 (100)

Примечание. HG — высокодифференцированная; LG — низкодифференцированная; G₁ — высокая степень дифференцировки, низкая степень злокачественности.Note. HG — high-grade; LG — low-grade; G₁ — high grade of differentiation, low grade of malignancy.

В отношении степени дифференцировки серозных аденокарцином 4 (45 %) случая были отнесены к низкодифференцированным опухолям (G_3), 3 (33 %) — к высокодифференцированным (G_1) и 1 (11 %) — к умеренно дифференцированным (G_2). Ни у одной из пациенток с муцинозным и эндометриоидным гистотипом РЯ лимфогенные метастазы не были выявлены.

Таблица 4. Распределение метастазов рака яичников по локализации
Table 4. Distribution of ovarian cancer metastases by localization

Локализация Localization	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Контралатеральный яичник Contralateral ovary	22 (12,0)
Маточная труба Fallopian tube	16 (8,7)
Тело матки Uterus	7 (3,8)
Большой сальник Omentum	9 (4,9)
Биоптаты брюшины Biopsies of the peritoneum	7 (3,8)
Тазовые лимфатические узлы Pelvic lymph nodes	5 (2,7)
Парааортальные лимфатические узлы Paraaortic lymph nodes	3 (1,7)
Тазовые и парааортальные лимфатические узлы Pelvic and paraaortic lymph nodes	1 (0,5)
Смывы/жидкость из брюшной полости Washes/ascites	35 (19,0)

Изолированное поражение исключительно парааортальных ЛУ наблюдали лишь в 1 случае, тазовых — в 2 случаях. У 1 (0,05 %) пациентки выявлено опухолевое поражение как тазовых, так и парааортальных ЛУ. Других локализаций метастазов у этих пациенток обнаружено не было. У остальных 5 (2,7 %) пациенток обнаружено синхронное поражение других структур: большого сальника, тела матки, маточных труб (табл. 5). Распределение случаев метастазирования в зависимости от гистологического подтипа не показало статистически значимой зависимости (χ^2 -тест, $p = 0,21$). Тем не менее можно отметить тенденцию: метастазы наблюдались только при серозных и светлоклеточных карциномах.

Обсуждение

В нашем исследовании мы проанализировали характер метастазирования аденокарцином яичников

при клинически ранних стадиях (FIGO I–IIA) у 183 больных, прооперированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2010 по 2024 г. Гистологическое исследование большого сальника, по нашим данным, выявило метастазы у 9 (4,9 %) больных, тогда как в работе А. Арие и соавт. (2013) частота метастатического поражения сальника достигала 22 % [6]. В исследовании S. Purbadi и соавт. (2021) был проведен анализ вариантов метастазирования первичной опухоли при клинически раннем РЯ ($n = 50$). Согласно полученным данным, метастатическое поражение большого сальника выявлено у 8 (16 %) пациенток, а биоптатов брюшины — у 10 (20 %) [7]. Наибольшее число метастазов было обнаружено при анализе смывов с брюшины/жидкости из брюшной полости — 12 (24 %). Представленные в данной работе паттерны метастазирования сопоставимы с нашими результатами, однако исследовательская группа не оценивала поражения матки, маточных труб и контралатерального яичника. Е. Hengeveld и соавт. (2019) в анализ 1234 пациенток с клинической IA–IC2 стадией РЯ включали оценку частоты поражения не только большого сальника ($n = 50$ (4,4 %)), биоптатов брюшины ($n = 41$ (3,6 %)), смывов с брюшины/жидкости из брюшной полости ($n = 165$ (15,8 %)), но и тела матки ($n = 27$ (2,7 %)), маточных труб ($n = 63$ (5,1 %)) и контралатерального яичника ($n = 309$ (25 %)) [6]. Практически полное соответствие данных, полученных Е. Hengeveld и соавт., нашим подтверждает целесообразность хирургического стадирования у пациенток с клинически ранним РЯ.

Выполнение забрюшинной лимфаденэктомии является наиболее технически сложным этапом хирургического вмешательства, целесообразность которого требует дополнительного изучения. В своей работе J. Yang и соавт. (2024) также продемонстрировали, что именно при серозных аденокарциномах high-grade выполнение поясничной лимфаденэктомии оправданно, так как они имеют наибольший риск лимфогенного метастазирования [20]. Серозный гистологический тип опухоли в нашем исследовании определялся у 57 % пациенток, что согласуется с данными, полученными в исследовании J. Yang и соавт. (2024), где на данный тип карциномы приходилось 46 % случаев [20]. Исследование А. Maggioni и соавт. (2006), направленное на оценку целесообразности выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии, включало 268 пациенток с клиническими стадиями I–IIВ, которых путем рандомизации разделили на 2 группы. В 1-ю группу ($n = 138$) были включены пациентки с полной забрюшинной диссекцией регионарных ЛУ, в то время как во 2-й группе ($n = 130$) пациенткам выполнялась только селективная биопсия подозрительных ЛУ. Авторы показали, что частота метастазов в ЛУ напрямую связана с морфологическими характеристиками опухоли:

Таблица 5. Характеристика пациенток с метастазами в лимфатических узлах
Table 5. Characteristics of patients with lymph node metastases

№	Клиническая стадия Clinical stage	Патологоанатомическая стадия Pathoanatomic stage	Локализация метастазов Metastatic site	Гистологический тип Histological type
1	IIA	IIIA	Тазовые ЛУ, сальник, тело матки Pelvic LN, omentum, uterine body	Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma
2	IA	IIIA	Тазовые и парааортальные ЛУ Pelvic and paraaortic LN	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma
3	IA	IIIA	Тазовые ЛУ, маточные трубы Pelvic LN, fallopian tubes	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma
4	IB	IIIA	Тазовые ЛУ, сальник Pelvic LN, omentum	Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma
5	IB	IIIA	Парааортальные ЛУ, опухолевые клетки в смывах с брюшины Paraaortic LN, malignant cells in peritoneal washings	Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma
6	IA	IIIA	Парааортальные ЛУ, маточные трубы Paraaortic LN, fallopian tubes	Серозная LG аденокарцинома Serous LG adenocarcinoma
7	IA	IIIA	Парааортальные ЛУ Paraaortic LN	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma
8	IA	IIIA	Тазовые ЛУ Pelvic LN	Серозная HG аденокарцинома Serous HG adenocarcinoma
9	IIA	IIIA	Тазовые ЛУ Pelvic LN	Светлоклеточная аденокарцинома Clear cell adenocarcinoma

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы; HG – высокодифференцированная; LG – низкодифференцированная.
Note. LN – lymph nodes; HG – high-grade; LG – low-grade.

при низкодифференцированных карциномах G₃ поражение ЛУ выявляли у 31 % пациенток, тогда как при умеренно- и высокодифференцированных опухолях – лишь у 11 %. Для серозных низкодифференцированных (high-grade) карцином показатель достигал 33 %, а среди остальных гистологических подтипов – 10 % [21]. Полученные нами данные подтверждают эти выводы: из 9 (4,9 %) больных с лимфогенными метастазами 5 (56 %) имели именно серозный high-grade вариант опухоли. При этом суммарная доля пациенток с метастазами в ЛУ у A. Maggioni и соавт. составила 22 % (30 из 138), что значительно превосходит показатель 4,9 % (9 из 183), полученный в нашем исследовании [21]. Различие этих результатов и большую частоту выявления метастазов в ЛУ в исследовании A. Maggioni и соавт. можно объяснить исключением из проведенной нами выборки пациенток с IB стадией. Исследование L. Minig и соавт. (2017) демонстрирует близкую к нашей частоту поражения регионарных ЛУ – 4,3 %, хотя в данное исследование были включены лишь пациентки с IA–IC3 стадиями по классификации FIGO [22]. В 2025 г. М.Н. Тихоновской и соавт. был проведен анализ базы данных пациенток

с клинически ранним РЯ IA–IIA стадий (n = 99) с 2018 по 2023 г., который также демонстрирует схожие показатели лимфогенного метастазирования карциномы яичников – 7,1 % [23]. Результаты научной работы группы ученых из Дании и Нидерландов под руководством E. Hengeveld (n = 1234), опубликованные в 2019 г., показали, что выполнение стадирующих процедур при клинически раннем РЯ привело к выявлению опухолевого поражения тазовых и парааортальных ЛУ только у 4,7 % пациенток [6]. Следует подчеркнуть, что в представленном нами исследовании пациентки с метастазами в ЛУ в подавляющем большинстве уже имели другие факторы неблагоприятного прогноза, такие как положительные результаты цитологического исследования перитонеальных смывов/жидкости из брюшной полости или наличие метастазов в других анатомических структурах, таких как большой сальник, брюшина и т.д. Полученные нами результаты демонстрируют отсутствие выявленных метастазов в забрюшинных ЛУ у пациенток с эндометриоидным и муцинозным гистологическим типом опухоли, что полностью соответствует итогам научных работ, показывающих крайне низкую частоту лимфогенных метастазов

при данных гистотипах [6, 21, 23]. В исследовании K. Matsuo и соавт. (2018) при подгрупповом анализе результатов показано, что в когорте пациенток с муцинозным и эндометриоидным РЯ не достигнуто увеличение ОВ при выполнении забрюшинной лимфаденэктомии по сравнению с другими гистотипами. Авторы сделали вывод о том, что именно у этой категории больных можно избежать травматичной забрюшинной лимфаденэктомии без ущерба для отдаленных результатов лечения [24]. Наши результаты соответствуют актуальным рекомендациям Минздрава России, RUSSCO и ESGO/ESMO, согласно которым при ранних муцинозных и эндометриоидных карциномах яичников выполнение стадирующей лимфодиссекции не является обязательной опцией [1–3]. В нашем исследовании только у 3 (25 %) из 12 пациенток с муцинозным РЯ выполнена забрюшинная лимфаденэктомия. Нерешенным остается вопрос о целесообразности выполнения лимфаденэктомии при серозном раке low-grade ранних стадий. Ранние стадии серозного low-grade РЯ характеризуются крайне низкой вероятности лимфогенного метастазирования, что подтверждают данные крупного метаанализа V. Lago и соавт. (2016), где частота метастазов в забрюшинных ЛУ составила 2,9 % (8 из 273) [25]. Эти показатели согласуются с данными, полученными в нашем исследовании, где на долю метастазов в забрюшинных ЛУ при серозных low-grade опухолях пришлось всего 4 (2,2 %) случая из 183.

Как указывалось ранее, частота изменения стадии заболевания, зафиксированная в нашей когорте, составила 32,7 %, что соответствует ряду крупных исследований. Так, при анализе 1234 пациенток с клинической IA–IC2 стадией E. Hengeveld и соавт. (2019) сообщили о 31,8 % случаев увеличения стадии, а обнаружение метастазов в регионарных ЛУ изменило стадию только у 4,7 % пациенток [6]. Если же рассматривать подгруппы с определенным морфологическим подтипом опухоли, то в исследовании Z. Yuan и соавт. (2022) у пациенток с муцинозным гистологическим подтипом раннего РЯ увеличение стадии отмечено лишь в 9,2 % наблюдений [26]. В нашей работе основным фактором увеличения стадии заболевания было выявление опухолевых клеток в перитонеальных смывах или жидкости из брюшной полости (19 % случаев) (IC3 стадия по классификации FIGO 2014) либо обнаружение микроскопических очагов в большом сальнике (4,9 % случаев), что подчеркивает значимость проведения тщательного цито- и гистологического исследования. Показательно, что у 60 (55 %) пациенток, оперированных первоначально за пределами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, был выполнен централизованный повторный анализ готовых гистологических препаратов, в результате которого в 21 (28,3 %) наблюдении подтип опухоли был изменен. При этом у 11 (6 %) пациенток изменение морфологического типа опухоли позволи-

ло отказаться от выполнения забрюшинной лимфаденэктомии. В ретроспективном исследовании N. Bizzarri и соавт. (2020) на основании анализа результатов лечения 639 больных проведена оценка клинической значимости забрюшинной лимфаденэктомии при раннем РЯ. Авторы продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в частоте выявления регионарных метастазов между группами пациенток, которым проводили классический объем забрюшинной лимфаденэктомии, и пациенток, которым выполняли биопсию ЛУ. Показатель составил 12,8 % после полной лимфодиссекции против 8,0 % при изолированной биопсии ($p = 0,129$) [27].

Удаление достаточного количества ЛУ при стадирующих операциях у пациенток с ранним РЯ имеет двойное значение. С одной стороны, чем больше ЛУ исследовано, тем выше вероятность выявления метастазов и тем точнее стадия заболевания, с другой — чрезмерное расширение объема диссекции увеличивает травматичность операции и долю послеоперационных осложнений, не всегда ассоциируясь с получением онкологических преимуществ для пациентки. Результаты крупного ретроспективного когортного исследования ($n = 3658$), опубликованного в 2016 г. M. Kleppe и соавт., продемонстрировали положительную корреляцию между количеством удаленных ЛУ и ОВ больных РЯ при I–IIA стадиях. Проведение тазовой и поясничной лимфаденэктомии с удалением по меньшей мере 10, предпочтительнее ≥ 20 ЛУ увеличило 5-летнюю ОВ с 82 до 89 % ($p = 0,64$). Однако в этом исследовании только 39,4 % пациенток получали адъювантную химиотерапию, поэтому авторы не смогли в полной мере проанализировать влияние лимфаденэктомии на безрецидивную и общую выживаемость в данной группе больных [8]. В нашей когорте медиана числа удаленных ЛУ соответствует рекомендованным показателям, составляя 16 [12; 22] для тазовых и 9 [6; 14] для парааортальных ЛУ. Научный интерес также вызывают данные рандомизированного ретроспективного исследования 2020 г., представленные N. Bizzarri и соавт. Все пациентки, включенные в исследование ($n = 639$), имели IA–IIA1 стадию РЯ и были разделены на 2 группы: группу, в которой проводилась тазовая и парааортальная лимфаденэктомия с удалением ≥ 20 ЛУ, и группу без лимфаденэктомии. Пациентки обеих групп получили адъювантную химиотерапию. Согласно результатам научной работы, проведение лимфаденэктомии по-прежнему было ассоциировано с повышением выживаемости без прогрессирования и не влияло на ОВ, но приводило к увеличению частоты интра- и послеоперационных осложнений до 6,4 % в группе тазовой и парааортальной лимфаденэктомии [27].

Результаты представленного нами исследования следует интерпретировать с учетом ограничений ретроспективного дизайна. Тем не менее в совокупности

с данными мировой литературы наша работа достаточно четко показывает морфологические особенности и паттерны метастазирования серозного, эндометриоидного, муцинозного, светлоклеточного раннего РЯ I–IIA стадии по классификации FIGO 2014 и поднимает вопрос о целесообразности выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии при хирургическом лечении раннего РЯ.

Выводы

1. Полное хирургическое стадирование, включающее забрюшинную лимфаденэктомию, у пациенток с ранним РЯ изменило стадию заболевания в сторону увеличения в 32,7 % случаев.
2. Метастазы в забрюшинных ЛУ обнаружены лишь у 4,9 % больных, тогда как микроскопические опухолевые отсевы в сальнике — у 4,9 %, в биоптатах брюшины — у 3,8 %, в матке — у 3,8 %, в контралатеральном яичнике — у 12 %, в маточных трубах — у 8,7 %, в смывах/жидкости из брюшной полости — у 19 %.

3. У пациенток с клинически ранним РЯ диагностическая ценность стадирующей лимфаденэктомии различается в зависимости от гистологического типа карциномы яичников. Только при серозном и светлоклеточном морфологическом типе опухоли в удаленных ЛУ выявлены метастазы в 4,9 % случаев. У больных с муцинозными и эндометриоидными аденокарциномами яичников лимфогенные метастазы не обнаружены.

Таким образом, выполнение хирургического стадирования является неотъемлемой частью лечения раннего РЯ. Несмотря на это, необходимо дальнейшее накопление клинических данных, направленных на оценку особенностей метастазирования различных гистологических вариантов РЯ, для окончательного разрешения дискуссии об объеме хирургического стадирования, особенно в аспекте выполнения забрюшинной лимфаденэктомии и реального влияния этой процедуры на тактику лечения и выживаемость пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/547_3. Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/547_3. (In Russ.).
2. Покатаев И.А., Дудина И.А., Коломиец Л.А. и др. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO 2024;14(3s2):82–101. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-02 Pokataev I.A., Dudina I.A., Kolomiets L.A. et al. Ovarian cancer, primary peritoneal cancer, and fallopian tube cancer. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = RUSSCO Practical Guidelines 2024;14(3s2):82–101. (In Russ.).
3. Colombo N., Sessa C., du Bois A. et al. ESGO–ESMO consensus conference recommendations on ovarian cancer (early-stage and advanced). Ann Oncol 2019;30(5):672–705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062
4. Gulzar R., Shahid R., Mumtaz S. et al. Significance of peritoneal washing cytology in the accurate staging of malignant ovarian tumors. Pak J Med Sci 2022;38(1):128–32. DOI: 10.12669/pjms.38.1.4393
5. Ariea A., McNally L., Kapp D.S. et al. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer: A reappraisal. Gynecol Oncol 2013;131(3):784–90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.013
6. Hengeveld E.M., Zusterzeel P.L.M., Lajer H. et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2019;154(2):308–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.06.006
7. Purbadi S., Anggraeni T.D., Vitria A. Early stage epithelial ovarian cancer metastasis through peritoneal fluid circulation. J Ovarian Res 2021;14(44). DOI: 10.1186/s13048-021-00795-z
8. Корнеев И.С., Зубарев П.А., Бердникова Е.С. и др. Ретроспективный анализ тактики хирургического стадирования при раннем раке яичников: значение лимфаденэктомии. Онкологический вестник 2021;10(3):45–53. DOI: 10.17650/2312-3168-2021-10-3-45-53 Korneev I.S., Zubarev P.A., Berdnikova E.S. et al. Retrospective analysis of surgical staging tactics in early ovarian cancer: the importance of lymphadenectomy. Onkologicheskii Vestnik = Oncological Bulletin 2021;10(3):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2312-3168-2021-10-3-45-53
9. Kleppe M., Wang T., Van Gorp T. et al. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. Gynecol Oncol 2011;123(3):610–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.013
10. Wimberger P., Pfisterer J., Bois A. et al. AGO Study Group. Impact of lymphadenectomy rates in the quality assurance program in early ovarian cancer of the AGO Study Group – real-world observations. Eur J Surg Oncol 2025;51(6):109696. DOI: 10.1016/j.ejso.2025.109696
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer (Version 1.2023) – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines>.
12. Heyward Q.D., Uppal S., Spencer R.J. et al. Lymphadenectomy for early-stage mucinous ovarian carcinoma: analysis of the National Cancer Database. Eur J Surg Oncol 2025;51(1):96–102. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.09.012
13. Chiyoda T., Sakurai M., Satoh T. et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. J Gynecol Oncol 2020;31(3):e67. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e67
14. Smits A., Lopes A., Bryant A. et al. Lymph node dissection for presumed early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD011453. DOI: 10.1002/14651858
15. Zhu M., Li J., Lu L. et al. Lymph node metastasis in grossly apparent early-stage epithelial ovarian cancer: A retrospective

- clinical study at a tertiary institute. *J Cancer Res Ther* 2024;20(4):1300–5. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_2489_23
16. Саевец В.В., Семенов Ю.А., Мухин А.А. и др. Лимфаденэктомия при онкологической патологии: оценка формирования лимфатических кист и выявления метастазов в зависимости от количества удаленных лимфатических узлов. *Уральский медицинский журнал* 2021;(4):22–5.
Saevets V.V., Semenov Yu.A., Mukhin A.A. et al. Lymphadenectomy in cancer pathology: assessment of the formation of lymphatic cysts and detection of metastases depending on the number of removed lymph nodes. *Uralskiy medicinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2021;(4):22–5. (In Russ.).
 17. Deng T., Huang Q., Wan T. et al. The impact of lymph node dissection on survival in patients with clinical early-stage ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2021;32(4):e40. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e40
 18. Cibula D., Roška Z., Dusek L. et al. Patients with mucinous ovarian carcinoma have a very low risk of lymph node involvement: results of a multi-center retrospective analysis. *Cancers* 2020;12(5):1174. DOI: 10.3390/cancers12051174
 19. Huybrechts S., Buysse H., Kucukyildiz I. et al. Lymph node metastases in grade 1–2 endometrioid carcinoma of the ovary confined to the ovary: impact on survival and role of lymphadenectomy. *Eur J Cancer* 2022;161:122–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.10.024
 20. Yang E.J., Lee A.J., Hwang W.Y. et al. Lymphadenectomy in clinically early epithelial ovarian cancer and survival analysis (LILAC): a Gynecologic Oncology Research Investigators Collaboration (GORILLA-3002) retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2024;35(4):e75. DOI: 10.3802/jgo.2024.35.e75
 21. Maggioni A., Benedetti Panici P., Dell'Anna T. et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Brit J Cancer* 2006;95(6):699–704. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603323
 22. Minig L., Heitz F., Cibula D. et al. Patterns of lymph node metastases in apparent stage I low-grade epithelial ovarian cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2720–6. DOI: 10.1245/s10434-017-5919-y
 23. Тихоновская М.Н., Шевчук А.С., Князев Р.И. и др. Забрюшинная лимфаденэктомия при раннем раке яичников: ретроспективный анализ опыта НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. *Вопросы онкологии* 2025;71(1):100–8. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108
Tikhonovskaya M.N., Shevchuk A.S., Knyazev R.I. et al. Retroperitoneal lymphadenectomy in early ovarian cancer: a retrospective analysis of the experience of the N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2025;71(1):100–8. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108
 24. Matsuo K., Machida H., Mandelbaum R.S. et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol* 2019;152(1):87–93. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.026
 25. Lago V., Bello P., Montero B. et al. Sentinel lymph node technique in early-stage ovarian cancer (SENTOV): a phase II clinical trial. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1390–6. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001289
 26. Yuan Z., Zhang Y., Cao D. et al. Surgical staging of apparent early-stage ovarian mucinous carcinoma. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):307. DOI: 10.1186/s12957-022-02758-0
 27. Bizzarri N., du Bois A., Fruscio R. et al. Is there any therapeutic role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in apparent early-stage epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2021;160(1):56–63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.10.028

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions. Article was prepared with equal participation of the authors.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Малышева / E.A. Malysheva: <https://orcid.org/0000-0002-5085-3947>

А.С. Шевчук / A.S. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-9259-4525>

М.Н. Тихоновская / M.N. Tikhonovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3349-0854>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 03.12.2025. **Принята к публикации:** 14.01.2026. **Опубликована онлайн:** 02.07.2026.

Article submitted: 03.12.2025. **Accepted for publication:** 14.01.2026. **Published online:** 02.07.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-93-103>

Гетерогенность ангиогенеза при рецидивах рака шейки матки и ее значение для выбора антиангиогенной или иммунной терапии

А.О. Шумейкина^{1, 2}, И.В. Майбородин³, С.Э. Красильников^{1, 4}, А.Г. Кедрова⁵, И.В. Качесов⁶

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

²Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

³ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8;

⁴ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

⁵ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁶ФБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2

Контакты: Анастасия Олеговна Шумейкина nashum99@mail.ru

Введение. Рецидивный рак шейки матки (РШМ) характеризуется неблагоприятным прогнозом и ограниченными возможностями системной терапии. Ангиогенез и интегрин-опосредованное ремоделирование внеклеточного матрикса являются ключевыми механизмами прогрессии опухоли, однако динамика микрососудистой плотности и экспрессии интегринов в паре «первичная опухоль – рецидив» изучена недостаточно.

Цель исследования – провести сравнительный морфологический анализ ангиогенеза и экспрессии интегринов $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 1$ в первичных и рецидивных очагах плоскоклеточного РШМ и оценить их значение как биологических маркеров выбора антиангиогенной и/или иммунной терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 20 пациенток с морфологически подтвержденным рецидивом плоскоклеточного РШМ (стадии IB2–IIIB по классификации FIGO), получавшие лечение в 2010–2025 гг. Выполнено сравнительное иммуногистохимическое исследование CD34 и интегринов $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 1$ в образцах первичной и рецидивной опухоли с морфометрической оценкой микрососудистой плотности и относительной площади сосудистого русла. Для интегринов рассчитывали коэффициент «рецидив/первичная опухоль», значимым считали повышение $\geq 1,5$. На основе отношения микрососудистой плотности и экспрессии интегринов разработана балльная модель ангиогенной активности (0–5 баллов). У пациенток с низкой/промежуточной ангиогенной активностью проводилось дополнительное тестирование на HER2, MSI/MMR и PD-L1 (CPS).

Результаты. В первичных опухолях средняя микрососудистая плотность CD34+ сосудов составила ~ 127 сосудов/ мм^2 , что соответствовало опубликованным данным для плоскоклеточного РШМ. При сравнении с рецидивами выделено 3 варианта ангиогенного ответа: значимое усиление ангиогенеза (10/20, 50 %), отсутствие существенных изменений (4/20, 20 %) и снижение микрососудистой плотности (6/20, 30 %). Клинические примеры демонстрируют, что высокая суммарная ангиогенная активность ассоциируется с выраженной васкуляризацией рецидива и ответом на анти-VEGF-терапию, тогда как при низком ангиогенезе предпочтение может быть отдано иммунотерапии.

Выводы. Рецидивный РШМ характеризуется выраженной гетерогенностью ангиогенеза и интегрин-опосредованных изменений, что определяет различную степень ангиогенной зависимости опухоли. Количественная оценка микрососудистой плотности CD34 и экспрессии интегринов $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 1$ в сочетании с молекулярным профилированием (HER2, MSI/MMR, PD-L1) позволяет стратифицировать пациенток и использовать разработанную балльную модель как морфологический инструмент для персонализированного выбора антиангиогенной терапии, иммунотерапии или их комбинации при рецидивном РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, рецидивный рак шейки матки, ангиогенез, микрососудистая плотность, CD34, интегрины $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 1$, PD-L1, MSI/MMR, антиангиогенная терапия, иммунотерапия, персонализированное лечение

Для цитирования: Шумейкина А.О., Майбородин И.В., Красильников С.Э. и др. Гетерогенность ангиогенеза при рецидивах рака шейки матки и ее значение для выбора антиангиогенной или иммунной терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):93–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-93-103>

Heterogeneity of angiogenesis in recurrent cervical cancer and its significance for the choice of antiangiogenic or immune therapy

A.O. Shumeykina^{1,2}, I.V. Mayborodin³, S.E. Krasilnikov^{1,4}, A.G. Kedrova⁵, I.V. Kachesov⁶

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russia;

²Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Prospekt Akademika Lavrentyeva, Novosibirsk 630090, Russia;

⁴Novosibirsk National Research State University; 2 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

⁵Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁶Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia

Contacts: Anastasiya Olegovna Shumeykina nashum99@mail.ru

Background. Recurrent cervical cancer (CC) is characterized by a poor prognosis and limited systemic therapy options. Angiogenesis and integrin-mediated extracellular matrix remodeling are key mechanisms of tumor progression, but the dynamics of microvascular density and integrin expression in the primary tumor – relapse pair remain poorly understood.

Aim. To conduct a comparative morphological analysis of angiogenesis and the expression of integrins $\alpha 3$, $\alpha 5$, and $\beta 1$ in primary and recurrent lesions of squamous cell CC and evaluate their value as biological markers for the selection of antiangiogenic and/or immunotherapy.

Materials and methods. This prospective study included 20 patients with morphologically confirmed recurrent squamous cell CC (FIGO IB2–IIIB) treated between 2010 and 2025. A comparative immunohistochemical study of CD34 and integrins $\alpha 3$, $\alpha 5$, and $\beta 1$ was performed in primary and recurrent tumor samples, along with morphometric assessment of microvascular density and relative vascular area. A recurrence/primary tumor ratio was calculated for integrins, with an increase of ≥ 1.5 considered significant. A scoring model for angiogenic activity (0–5 points) was developed based on the microvessel density ratio and integrin expression. In patients with low/intermediate angiogenic activity, additional testing for HER2, MSI/MMR, and PD-L1 (CPS) was performed.

Results. In primary tumors, the average microvessel density of CD34+ vessels was ~ 127 vessels/mm², consistent with published data for squamous cell CC. When compared with relapses, three types of angiogenic response were identified: significant increase in angiogenesis (10/20, 50 %), no significant changes (4/20, 20 %), and decreased microvessel density (6/20, 30 %). Clinical examples demonstrate that high total angiogenic activity is associated with pronounced vascularization of relapses and a response to anti-VEGF therapy, whereas with low angiogenesis, immunotherapy may be preferable.

Conclusion. Relapsed CC is characterized by pronounced heterogeneity of angiogenesis and integrin-mediated changes, which determines varying degrees of tumor angiogenic dependence. Quantitative assessment of CD34 microvessel density and $\alpha 3$, $\alpha 5$, and $\beta 1$ integrin expression in combination with molecular profiling (HER2, MSI/MMR, PD-L1) enables patient stratification and the use of the developed scoring model as a morphological tool for personalized selection of antiangiogenic therapy, immunotherapy, or a combination of both in recurrent CC.

Keywords: cervical cancer, recurrent cervical cancer, angiogenesis, microvessel density, CD34, integrins $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 1$, PD-L1, MSI/MMR, antiangiogenic therapy, immunotherapy, personalized treatment

For citation: Shumeykina A.O., Mayborodin I.V., Krasilnikov S.E. et al. Heterogeneity of angiogenesis in recurrent cervical cancer and its significance for the choice of antiangiogenic or immune therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2026;22(1):93–103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-93-103>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из ведущих причин смертности среди женщин репродуктивного возраста. По данным GLOBOCAN, ежегодно регистрируется более 600 тыс. новых случаев и свыше 340 тыс. смертей, причем значительная часть неблагоприятных исходов связана с рецидивами заболевания [1]. Несмотря на стандартизацию химиолучевой терапии, частота местных рецидивов составляет 20–30 %, что определяет необходимость поиска надежных морфологических и молекулярных критериев для последующей персонализации лечения [2].

Ангиогенез рассматривается как центральный биологический механизм прогрессирования РШМ. Повышенная микрососудистая плотность (microvessel density, MVD), определяемая с использованием CD34, ассоциирована с гипоксией, активацией HIF-1 α и VEGF-зависимых путей и неблагоприятным прогнозом. Исследования С.С. West и соавт. и другие крупные морфологические серии демонстрируют, что высокая сосудистость опухоли коррелирует с более агрессивным течением, снижением чувствительности к лучевой терапии и повышенным риском рецидива [3]. Дополнительное значение имеет анализ интегринов $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 1$, участвующих в адгезии, миграции опухолевых клеток и ремоделировании внеклеточного матрикса. Их гиперэкспрессия в рецидивных очагах ассоциируется с усилением ангиогенеза и формированием незрелой, функционально активной сосудистой сети. CD34 остается наиболее надежным маркером MVD, позволяющим количественно оценить степень ангиогенной активности опухоли и использовать как морфологический ориентир при выборе антиангиогенной терапии. Однако практически отсутствуют работы, оценивающие динамику ангиогенеза у одних и тех же пациенток — в первичной опухоли и в ее рецидиве.

Между тем рецидивные опухоли шейки матки формируются в условиях существенно измененного микроокружения, включающего постлучевые фиброзы, хроническую гипоксию, нарушения перфузии, выраженные воспалительные реакции. Эти факторы могут приводить как к усилению ангиогенеза, так и к его подавлению [4]. Следовательно, оценка MVD в рецидиве не может рассматриваться как прямое продолжение характеристик первичной опухоли и требует самостоятельного морфологического исследования.

Современные подходы к терапии рецидивного РШМ включают 2 больших направления: антиангиогенную терапию и иммунотерапию [5, 6]. Эффективность анти-VEGF-препаратов логически связана с выраженностью ангиогенеза, тогда как при низкой или отсутствующей васкуляризации большее значение приобретают иммунологические и молекулярные маркеры: экспрессия PD-L1, наличие высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H)/MMR-дефицита,

а также HER2-положительный статус. Выбор соответствующей стратегии лечения предполагает наличие объективных морфологических критериев, однако интегрированного алгоритма на основе сравнительной оценки первичной и рецидивной опухоли в доступной литературе не представлено.

Цель исследования — провести сравнительный морфологический анализ ангиогенеза в первичных и рецидивных очагах плоскоклеточного РШМ и оценить его роль как биологического маркера терапевтического маршрута.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику MVD (CD34) в первичных и рецидивных очагах плоскоклеточного РШМ для выявления направленности ангиогенных изменений и их потенциальной прогностической значимости.
2. Проанализировать изменение экспрессии интегринов $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 1$ в рецидивной опухоли по сравнению с первичной и определить их роль в формировании ангиогенного фенотипа и возможной чувствительности к антиангиогенной терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 пациенток с морфологически подтвержденным рецидивом плоскоклеточного РШМ, проходившие лечение в период с 2010 по 2025 г. Возраст пациенток составил от 38 до 62 лет (медиана — 49 лет). Первичные опухоли соответствовали стадиям IB2–IIIB по классификации FIGO, распределение по стадиям было следующим: IB2 — 7, IIA — 1, IIB — 6, IIIA — 1, IIIB — 5 пациенток. Клиническая характеристика группы пациенток представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток ($n = 15$)
Table 1. Clinical characteristics of patients ($n = 15$)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет Age, years	Диапазон: 38–62; медиана — 49 Range: 38–62; median — 49
Стадия первичной опухоли по классификации FIGO, n : Stage of the primary tumor according to the FIGO classification, n :	
IB2	7
IIA	1
IIB	6
IIIA	1
IIIB	5

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Гистологический тип, <i>n</i> (%): Histological type, <i>n</i> (%): плоскоклеточный неороговевающий рак nonkeratinizing squamous cell carcinoma	20 (100)
Первичное лечение, <i>n</i> : Primary treatment, <i>n</i> : химиолучевая терапия chemoradiation therapy хирургическое лечение (расширенная тотальная гистерэктомия с придатками по PIVER III) surgical treatment (extended total hysterectomy with appendages according to PIVER III)	13 7
Интервал между первичным лечением и рецидивом, мес Interval between primary treatment and relapse, months	Диапазон: 8–32; медиана – 18 Range: 8–32; median – 18
Локализация рецидива, <i>n</i> : Localization of relapse, <i>n</i> : культи влагалища vaginal stump яичник ovary канцероматоз брюшины peritoneal carcinomatosis	18 1 1
Динамика ангиогенеза (CD34), <i>n</i> : Dynamics of angiogenesis (CD34), <i>n</i> : повышение increase отсутствие значимых изменений no significant changes снижение decrease	10 4 6
Дополнительное иммуногистохимическое исследование при низком/стабильном ангиогенезе, <i>n</i> Additional immunohistochemical examination in low/stable angiogenesis, <i>n</i>	10
HER2-статус HER2-status	0–10 (100 %)
MSI-статус, <i>n</i> (%): MSI-status, <i>n</i> (%): MSS	10 (100)
PD-L1, CPS: CPS ≥ 1 CPS ≥ 10	7 3

Во всех наблюдениях морфологическая структура рецидива соответствовала плоскоклеточному неороговевающему раку.

Для каждой пациентки проводили сравнительное морфологическое исследование 2 типов материала: образцов первичной опухоли и образцов рецидива,

полученных при повторных биопсиях или оперативных вмешательствах. Все образцы фиксировали в 10 % нейтральном формалине, проводили стандартную парафиную проводку и изготавливали серийные срезы толщиной 3–4 мкм. Гистологическую верификацию осуществляли на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование выполняли на последовательных срезах с использованием моноклональных антител к CD34, а также к интегрину α3, α5 и β1. Методика включала стандартные этапы депарафинизации, репарации эпитопов, инкубации с первичными антителами и детекции с использованием полимерной системы с визуализацией DAB-хромогеном. Для CD34 внутренним контролем служил эндотелий нормальных сосудов, для интегринов – ткани с известной экспрессией. В отрицательных контролях первичное антитело исключали.

Оценку ангиогенеза проводили согласно методике, включавшей определение 3 зон максимальной MVD («горячие точки») при малом увеличении микроскопа (×40). Подсчет CD34-положительных микрососудов выполняли при увеличении ×200. Микрососудом считали любую CD34-положительную структуру, не содержащую в просвете других элементов. Среднюю MVD выражали как количество микрососудов на 1 мм², вычисляя ее как среднее значение 3 полей зрения. Для повышения воспроизводимости подсчет проводили на нескольких последовательных срезах. Дополнительно определяли относительную площадь сосудистого русла в процентах от площади поля зрения с использованием морфометрических программ.

Экспрессию интегринов α3, α5 и β1 оценивали по 4-балльной шкале интенсивности иммуногистохимического окрашивания: 0 – отсутствие или ≤5 % положительных клеток, 1 – 6–20 %, 2 – 21–50 %, 3 – 51–100 % клеток. Для каждого маркера рассчитывали коэффициент изменения экспрессии в рецидиве относительно первичной опухоли; повышение трактовали как значимое при коэффициенте ≥1,5.

Статистическую обработку выполняли с использованием парного критерия Стьюдента или критерия Уилкоксона при отсутствии нормального распределения показателей. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Микрососудистая плотность в первичных опухолях.

Относительная плотность CD34-положительных микрососудов в первичных опухолях варьировала от 2,93 до 8,58 %, составляя в среднем около 5 %. Абсолютная плотность сосудов находилась в диапазоне 111–135 микрососудов на 1 мм² (среднее значение ~127 микрососудов на 1 мм²). Полученные значения соответствуют данным литературы, согласно которым MVD при

плоскоклеточном РШМ обычно составляет от 33,5 до 160 микрососудов на 1 мм².

Динамика ангиогенеза при рецидиве. Сравнение MVD между первичными и рецидивными опухолями позволило выделить 3 типа сосудистой реакции.

1. Группа с повышением ангиогенеза. У 10 (50 %) пациенток отмечено резко выраженное увеличение MVD. Абсолютная плотность сосудов в рецидиве возрастала в 8–12 раз, относительная — до 30–35 %, что отражало формирование плотной сети новообразованных микрососудов.

Клинический случай 1

Пациентка Б., 1963 г.р. В августе 2018 г. выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала. По результатам гистологического исследования верифицирован плоскоклеточный неороговевающий РШМ с инвазией 1,0–1,5 мм. Уровень онкомаркера SCC составил 1,2 ЕД/мл (в пределах нормы). Установлен диагноз: РШМ T3bNxM0, эндофитно-язвенная форма, влагалищно-маточно-параметральный вариант (рис. 1).

Пациентке проведено 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин (AUC 5). В октябре 2018 г. начата сочетанная лучевая терапия с дистанционным и внутриматочным компонентом, завершенная в ноябре 2018 г. Пациентка находилась под диспансерным наблюдением, без признаков прогрессирования заболевания (рис. 2).

В ноябре 2020 г. (через 2 года после завершения лечения) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости выявлены множественные опухолевые депозиты: в поддиафрагмальном пространстве, по ходу малого сальника, в области передней брюшины и под левой долей печени, а также увеличенные лимфатические узлы (парааортальные, в воротах печени),

метастазы в яичниках. В структуре рецидивной опухоли при динамической МРТ с контрастным усилением выявлены выраженное контрастное усиление и высокая васкуляризация, свидетельствующие об активном ангиогенезе.

В феврале 2021 г. с целью верификации диагноза выполнены лапароскопия, двусторонняя аднексэктомия и биопсия брюшины. По гистологическому заключению подтверждены метастазы низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы.

По результатам иммуногистохимического окрашивания с использованием антител к CD34 получены следующие результаты: средняя плотность микрососудов в первичной опухоли — $134 \pm 30,3$ микрососуда на 1 мм², в рецидивной опухоли — 1395 ± 181 микрососуда на 1 мм², отношение данного показателя в рецидивной опухоли к таковому первичной равно 10,4, что соответствует 2 баллам (рис. 3, 4).

По результатам иммуногистохимического окрашивания с использованием антител к интегрину $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 1$ и оценки экспрессии данных генов получены следующие результаты: отношение экспрессии интегрин $\alpha 5$ в рецидивной опухоли к таковой первичной равно 3,2; $\alpha 3$ — 2,8; $\beta 1$ — 2,5, что соответствует 1 баллу по каждому интегрину и свидетельствует об усиленной ангиогенной активности и ремоделировании сосудов рецидивной опухоли. Общая сумма баллов равна 5. Сделан прогноз о высокой эффективности антиангиогенной терапии.

Пациентке проведено 6 курсов полихимиотерапии (паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин (AUC 5)) в сочетании с антиангиогенной терапией (бевацизумаб 15 мг/кг). Полихимиотерапия прервана из-за развития острой респираторной вирусной инфекции, однако пациентке продолжили поддерживающую антиангиогенную терапию бевацизумабом до 13 курсов. Отмечены стабилизация опухолевого процесса и отсутствие признаков его прогрессирования, что было подтверждено клинически и морфологически по снижению средней плотности



Рис. 1. Результаты кольпоскопии пациентки Б. от августа 2018 г.
Fig. 1. Results of colposcopy of patient B. from August 2018



Рис. 2. Результаты кольпоскопии пациентки Б. от декабря 2018 г.
Fig. 2. Results of colposcopy of patient B. from December 2018

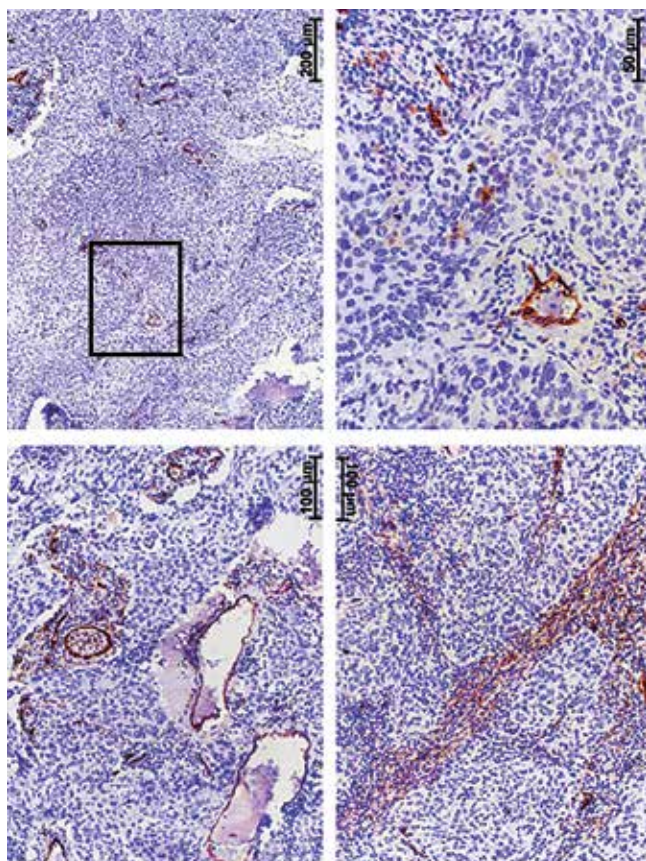


Рис. 3. Первичный рак шейки матки у пациентки Б., 1963 г.р. Реакция с антителами к CD34-антигену. Незначительное количество CD34-положительных сосудов как на большой площади среза, так и в области максимальной васкуляризации

Fig. 3. Primary cervical cancer of patient B., born in 1963. Reaction with antibodies to the CD34 antigen. A small number of CD34-positive vessels both over a large section area and in the area of maximum vascularization

микрососудов в рецидивирующей опухоли с 1395 до 296 микрососудов на 1 мм², что соответствует снижению отношения данного показателя в рецидивирующей опухоли к таковому первичной с 10,4 до 2,0.

Данный пример демонстрирует клиническую значимость предлагаемого способа, так как он позволил прогнозировать эффективность антиангиогенной терапии и своевременно персонализировать лечение. В феврале 2023 г. у пациентки был диагностирован абсцесс малого таза, в отделении гнойной хирургии смерть наступила в связи с развитием полиорганной недостаточности.

2. Группа с отсутствием значимых изменений ангиогенеза. У 4 пациенток различия в реакции с антителами к антигенам CD34, интегринов β1, α3, α5 между первичной и рецидивной опухолью находились в пределах аналитической вариации. Относительная плотность оставалась в пределах 8,5–8,8 %, абсолютная — между 80–111 микрососудов на 1 мм², без статистически значимых изменений.

3. Группа со снижением ангиогенеза. У 6 пациенток выявлено выраженное снижение относительной

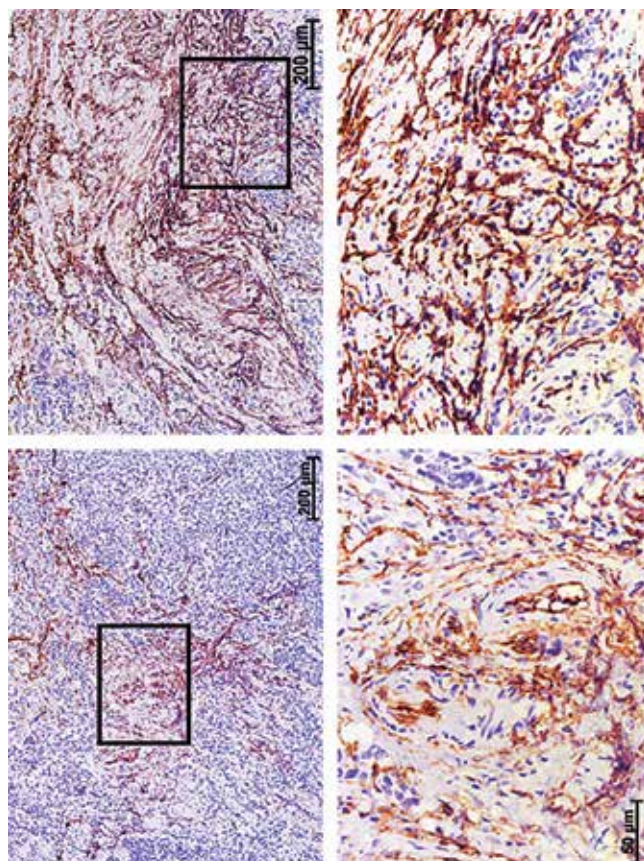


Рис. 4. Рецидивный рак шейки матки пациентки Б., 1963 г.р. Реакция с антителами к CD34-антигену. Резкое возрастание относительной и абсолютной численности CD34-положительных объектов

Fig. 4. Recurrent cervical cancer in patient B., born in 1963. Reaction with antibodies to CD34 antigen. A sharp increase in the relative and absolute number of CD34-positive objects

плотности сосудов в реакции с антителами к антигенам CD34, интегринов β1, α3, α5 между первичной и рецидивной опухолью. Относительная плотность снижалась с ~3,4 до ~2 %, абсолютная — с 135 до 79 микрососудов на 1 мм², что соответствовало уменьшению на ~70–75 %.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 1971 г.р. В феврале 2021 г. — кровянистые выделения из половых путей, по результатам биопсии шейки матки диагностирована эндоцервикальная карцинома. МРТ органов брюшной полости: парааортальная лимфаденопатия. Установлен диагноз: РШМ T3bN1M0, экзофитная форма, влагалищно-параметральный вариант, метастазы в тазовые и парааортальные лимфатические узлы.

Выполнена эндоваскулярная эмболизация маточных сосудов. В октябре 2021 г. завершен курс химиолучевой терапии. В июне 2022 г. при контрольной кольпоскопии и онкоцитологии признаков местного рецидива не выявлено (рис. 5). Однако в августе 2022 г. диагностированы метастазы в надключичные лимфатические узлы, диагноз

верифицирован морфологически (рис. 6). В октябре 2022 г. проведена стереотаксическая лучевая терапия на область поражения.

В январе 2023 г. при МРТ органов малого таза обнаружены объемное новообразование шейки и тела матки с признаками инфильтрации, утолщение стенок влагалища, соответствующее локальному рецидиву (рис. 7). Проведена биопсия опухоли влагалища; гистологическое исследование показало плоскоклеточный рак. Проведено исследование по предлагаемому способу. Получены следующие результаты:

1. Средняя плотность микрососудов в рецидивной опухоли статистически значимо снизилась с $135,0 \pm 19,7$ до $79,0 \pm 19,4$ микрососуда на 1 мм^2 (рис. 8, 9), их отношение равно 0,6, т. е. < 2 , что соответствует 0 баллов.

1. Результаты оценки экспрессии интегринов $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 1$ в рецидивной опухоли относительно первичной по результатам иммуногистохимического окрашивания:

- отношение экспрессии интегрин $\alpha 5$ в рецидивной опухоли относительно первичной $< 1,5$ — 0 баллов;
 - отношение экспрессии интегрин $\alpha 3$ в рецидивной опухоли относительно первичной $< 1,5$ — 0 баллов;
 - снижение экспрессии интегрин $\beta 1$ в рецидивной опухоли относительно первичной $< 1,5$ — 0 баллов.
- Общая сумма баллов — 0.

Сделан прогноз о низкой эффективности антиангиогенной терапии. Пациентке не была назначена антиангиогенная терапия. Проведено исследование на PD-L1, CPS > 10 . Принято решение о применении поддерживающей иммунотерапии препаратом пембролизумаб.

Данный пример демонстрирует возможности прогностического подхода и персонализации терапии, позволяющие избежать неэффективного назначения антиангиогенных препаратов.

Применение балльной прогностической модели. Для оценки ангиогенной активности рецидивных опухолей

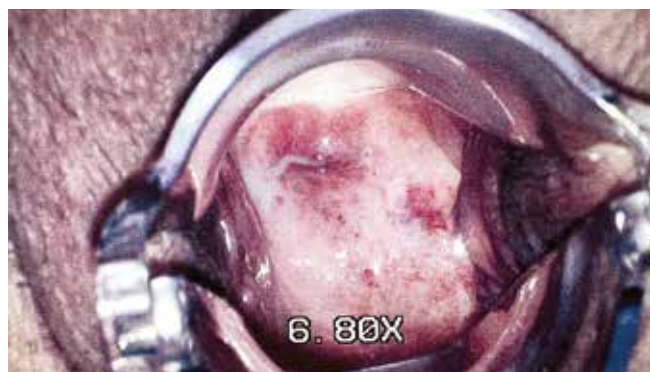


Рис. 5. Результаты кольпоскопии пациентки Р. от июня 2022 г. Данных, указывающих на рецидив рака шейки матки, нет

Fig. 5. Results of colposcopy of patient R. from June 2022. There is no data on recurrence of cervical cancer



Рис. 6. Результаты ультразвукового исследования увеличенного надключичного лимфатического узла пациентки Р. от августа 2022 г. Признаки метастатического поражения органа

Fig. 6. Results of ultrasound examination of the enlarged supraclavicular lymph node of patient R. in August 2022. Signs of metastatic organ damage

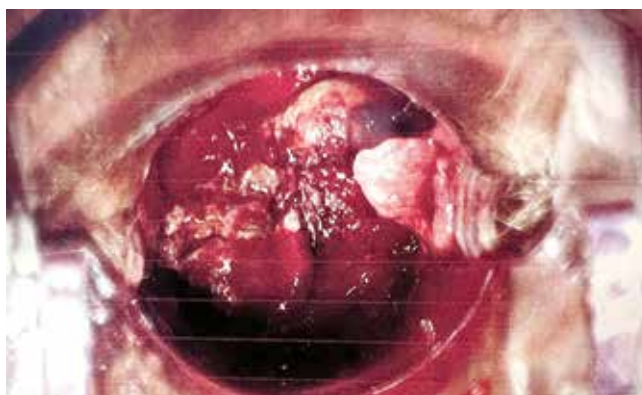


Рис. 7. Результаты кольпоскопии пациентки Р. от января 2023 г. Признаки местного рецидива рака шейки матки

Fig. 7. Results of colposcopy of patient R. in January 2023. Signs of local recurrence of cervical cancer

применялась балльная модель, разработанная авторами и зарегистрированная в виде заявки на изобретение. Каждый параметр оценивался количественно по отношению «рецидив/первичная опухоль» с последующим присвоением баллов согласно табл. 2.

Максимально возможная сумма составляла 5 баллов. Значения ≥ 4 балла расценивались как высокая ангиогенная активность, 3 балла — как промежуточная зона, требующая дополнительного уточнения (при сумме 3 балла в модель включался динамический показатель динамической МРТ с контрастным усилением), ≤ 2 баллов — как низкая ангиогенная активность.

У пациенток с низкой и промежуточной ангиогенной активностью (сумма баллов ≤ 3) было выполнено расширенное иммуногистохимическое и молекулярное тестирование. Дополнительные маркеры (HER2, MSI/MMR, PD-L1) определены у 10 из 20 пациенток, что соответствовало доле

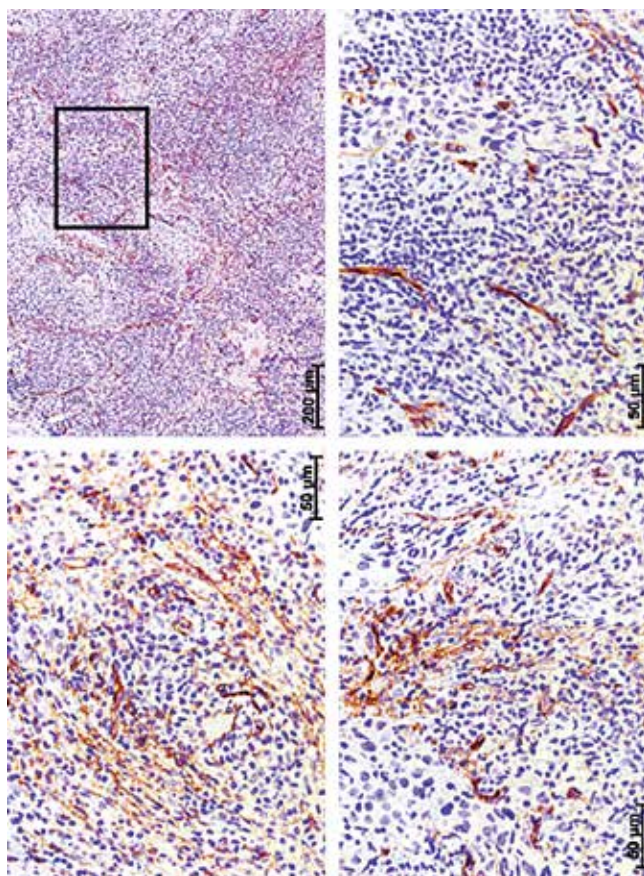


Рис. 8. Первичный рак шейки матки пациентки Р., 1971 г.р. Реакция с антителами к CD34-антигену. CD34-положительные сосуды практически равномерно распределены по всей опухоли

Fig. 8. Primary cervical cancer of patient R., born in 1971. Reaction with antibodies to the CD34 antigen. CD34-positive vessels are almost uniformly distributed throughout the tumor

случаев, в которых отсутствовал рост MVD при рецидиве. Среди них HER2-положительный статус не выявлен ни у одной пациентки (0 случаев), MSI-H/MMR-дефицит также не обнаружен (0 случаев). Экспрессия PD-L1 с порогом CPS ≥ 1 определена у 7 пациенток, с уровнем CPS ≥ 10 — у 3 пациенток. Данные результаты использовались для последующей терапевтической стратификации.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают выраженную биологическую гетерогенность рецидивного РШМ. Выявленные 3 варианта динамики ангиогенеза — усиление, стабильность и снижение MVD — отражают различную степень ангиогенной зависимости рецидивных опухолей после химиолучевой терапии.

Повышение MVD в рецидивных очагах следует рассматривать как маркер реактивации ангиогенеза на фоне постлучевой гипоксии. Стабилизация HIF-1 α и индукция VEGF являются ключевыми драйверами этого процесса и согласуются с данными литературы,

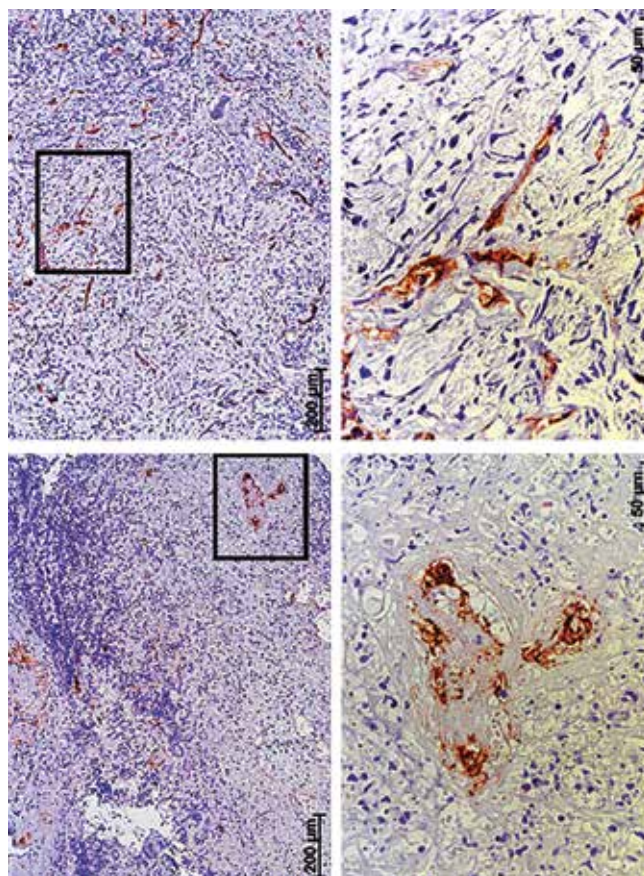


Рис. 9. Рецидивный рак шейки матки пациентки Р., 1971 г.р. Реакция с антителами к CD34-антигену. Резкое снижение количества CD34-положительных объектов на всей площади среза, присутствуют только единичные сосуды среди групп опухолевых клеток

Fig. 9. Recurrent cervical cancer in patient R., born in 1971. Reaction with antibodies to the CD34 antigen. A sharp decrease in the number of CD34-positive objects over the entire section area; only isolated vessels are present among groups of tumor cells

демонстрирующими ассоциацию высокой MVD с более агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Снижение ангиогенеза у части пациенток, вероятно, обусловлено особенностями микроокружения рецидива, включая выраженный фиброз и ухудшение перфузии тканей. Такие опухоли демонстрируют фенотип «неангиогенной прогрессии» и в меньшей степени зависят от неоваскуляризации. Данный вариант роста описан в литературе и характеризуется альтернативными механизмами инвазии при низком ангиогенном потенциале [7, 8].

Изученные интегрины ($\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 1$) показывают связь с сосудистым профилем рецидива. Повышение экспрессии $\alpha 5 \beta 1$, наблюдаемое преимущественно в группах с высоким ангиогенезом, согласуется с экспериментальными данными о его роли в фибронектин-опосредованной миграции, ремоделировании матрикса и формировании незрелых сосудистых структур [9, 10].

Таблица 2. Балльная система оценки ангиогенной активности рецидивного рака шейки матки

Table 2. Scoring system for assessing the angiogenic activity of recurrent cervical cancer

Параметр Parameter	Баллы Points
Отношение средней плотности микрососудов (CD34) в рецидивной опухоли к таковой первичной ≥ 2 The ratio of the mean microvessel density (CD34) in the recurrent tumor to that of the primary tumor is ≥ 2	1
Отношение средней плотности микрососудов (CD34) в рецидивной опухоли к таковой первичной < 2 The ratio of the mean microvessel density (CD34) in the recurrent tumor to that of the primary tumor is < 2	0
Отношение экспрессии интегрин $\alpha 5$ (рецидив/первичная) $\geq 1,5$ Integrin $\alpha 5$ expression ratio (relapse/primary) ≥ 1.5	1
Отношение экспрессии интегрин $\alpha 5$ $< 1,5$ Integrin $\alpha 5$ expression ratio < 1.5	0
Отношение экспрессии интегрин $\alpha 3$ $\geq 1,5$ Integrin $\alpha 3$ expression ratio ≥ 1.5	1
Отношение экспрессии интегрин $\alpha 3$ $< 1,5$ Integrin $\alpha 3$ expression ratio < 1.5	0
Отношение экспрессии интегрин $\beta 1$ $\geq 1,5$ Integrin $\beta 1$ expression ratio ≥ 1.5	1
Отношение экспрессии интегрин $\beta 1$ $< 1,5$ Integrin $\beta 1$ expression ratio < 1.5	0

Таблица 3. Алгоритм выбора лекарственной терапии при лечении рецидивов рака шейки матки

Table 3. Algorithm for choosing drug therapy for the treatment of recurrent cervical cancer

Результат иммуногистохимического исследования первичной и рецидивной опухоли The result of immunohistochemical examination of the primary and recurrent tumor	Тактика Tactics
Маркеры ангиогенеза (CD34, интегрин $\alpha 3/\alpha 5/\beta 1$) значительно увеличены в рецидивной опухоли по сравнению с первичной; PD-L1, CPS ≥ 1 и/или выявлены MSI-H/MMR-дефицит Angiogenesis markers (CD34, integrins $\alpha 3/\alpha 5/\beta 1$) are significantly increased in the recurrent tumor compared to the primary tumor; PD-L1, CPS ≥ 1 and/or MSI-H/MMR deficiency is detected	Пембролизумаб + бевацизумаб: пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 нед или 400 мг внутривенно каждые 6 нед; бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно каждые 3 нед Pembrolizumab + bevacizumab: pembrolizumab 200 mg intravenously every 3 weeks or 400 mg intravenously every 6 weeks; bevacizumab 15 mg/kg intravenously every 3 weeks
Маркеры ангиогенеза снижены или не отличаются в рецидивной опухоли по сравнению с первичной; PD-L1, CPS ≥ 1 и/или выявлены MSI-H/MMR-дефицит Angiogenesis markers are decreased or do not differ in the recurrent tumor compared to the primary tumor; PD-L1, CPS ≥ 1 , and/or MSI-H/MMR deficiency is detected	Пембролизумаб (монотерапия) 200 мг внутривенно каждые 3 нед или 400 мг внутривенно каждые 6 нед Pembrolizumab (monotherapy) 200 mg intravenously every 3 weeks or 400 mg intravenously every 6 weeks
Маркеры ангиогенеза значительно увеличены в рецидивной опухоли; PD-L1, CPS < 1 , статус MSI – MSS Angiogenesis markers are significantly increased in recurrent tumors; PD-L1, CPS < 1 , MSI status – MSS	Бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно каждые 3 нед Bevacizumab 15 mg/kg intravenously every 3 weeks

Применение балльной модели позволило количественно стратифицировать рецидивы по уровню ангиогенной активности. Пациентки с суммой ≥ 4 баллов формировали группу с высокой ангиогенной зависимостью и потенциальной чувствительностью к анти-

VEGF-терапии. При сумме ≤ 3 баллов ангиогенная зависимость была минимальной, что потребовало перехода к расширенному иммуногистохимическому и молекулярному профилированию. У этих пациенток HER2-положительный статус и MSI-H/MMR-дефицит

не выявлены, однако экспрессия PD-L1 обнаружена у значительной части, что поддерживает применение иммунотерапии в этой группе пациенток.

Таким образом, ангиогенный ответ рецидивного РШМ является неоднородным и отражает различающиеся пути опухолевой адаптации. Комбинация количественной оценки ангиогенеза, анализа интегринов и молекулярного профилирования обеспечивает более точную стратификацию пациенток и может служить основанием для выбора между антиангиогенной терапией и иммунотерапией.

Мы предлагаем следующий алгоритм выбора лекарственной терапии при лечении рецидивов РШМ (табл. 3).

Выводы

1. Рецидивный РШМ характеризуется выраженной гетерогенностью ангиогенного ответа. У пациенток выявлены 3 различных варианта динамики MVD: ее значительное усиление, отсутствие изменений либо снижение по сравнению с первичной опухолью.
2. Повышение MVD в рецидивной опухоли отражает активированный гипоксией ангиогенез и ассоциируется с биологически агрессивным вариантом течения. Снижение ангиогенеза, напротив, связано с постлучевым фиброзом и ограниченной сосудистой инвазией, что формирует низкоангиогенный фенотип.
3. Экспрессия интегринов $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 1$ коррелирует с ангиогенным профилем рецидива: ее повышение преимущественно наблюдается при усилении ангиогенеза и отражает участие интегрин-опосредованных механизмов в ремоделировании матрикса и сосудистой инвазии.
4. Разработанная балльная модель позволяет количественно стратифицировать пациенток по уровню ангиогенной активности и выделять группы с потенциалом чувствительности к антиангиогенной терапии (≥ 4 баллов) либо с низкой ангиогенной зависимостью ($\leq 2-3$ баллов).
5. В группе низкого и промежуточного ангиогенеза расширенное молекулярное тестирование (HER2, MSI/MMR, PD-L1) показало отсутствие HER2-положительного статуса и MSI-H/MMR-дефицита, но выявило экспрессию PD-L1 у части пациенток, что делает иммунотерапию предпочтительным терапевтическим подходом для этой группы пациенток.
6. Интеграция оценки ангиогенеза, анализа интегринов и молекулярного профиля рецидива обеспечивает биологически обоснованную персонализацию лечения, позволяя дифференцированно выбирать между антиангиогенной терапией и иммунотерапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F.I., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Tomao F., Papa A., Rossi L. et al. Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer. *Onco Targets Ther* 2014;7:2237–48 DOI: 10.2147/OTT.S68286
3. Lin Y., Li Z., Liu M. et al. CD34 and Bcl-2 as predictors for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304:495–501. DOI: 10.1007/s00404-020-05921-8
4. Li S., Sampson C., Liu C. et al. Integrin signaling in cancer: bidirectional mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Commun Signal* 2023;21:266. DOI: 10.1186/s12964-023-01264-4
5. Hou J., Yan D., Liu Y. et al. The roles of integrin $\alpha 5 \beta 1$ in human cancer. *Onco Targets Ther* 2020;13:13329–44 DOI: 10.2147/OTT.S273803
6. Xu X., Shen L., Li W. et al. ITGA5 promotes tumor angiogenesis in cervical cancer. *Cancer Med* 2023;12(10):11983–99. DOI: 10.1002/cam4.5873
7. Nandi A., Ghosh A., Sil S.K. The interplay between angiogenesis and cervical cancer: a comprehensive review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2025;25(6):633–42. DOI: 10.1080/14737140.2025.2501073
8. Faria P.C.L., Resende R.S., Cardoso A.M. Metastasis and angiogenesis in cervical cancer: key aspects of purinergic signaling in platelets and possible therapeutic targets. *Purinergic Signal* 2024;20(6):607–16. DOI: 10.1007/s11302-024-10020-3
9. Krill L.S., Tewari K.S. Exploring the therapeutic rationale for angiogenesis blockade in cervical cancer. *Clin Ther* 2015;37(1):9–19. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.11.012
10. Garcia-Montoya I.A., López-Córdova K.B., Marrero-Rodríguez D. et al. Five cellular genes as candidates for cervical adenocarcinoma molecular markers. *Cancers (Basel)* 2025;17(9):1558. DOI: 10.3390/cancers17091558

Вклад авторов

А.О. Шумейкина: анализ полученных данных, написание текста статьи;

И.В. Майбородин, И.В. Качесов: анализ полученных данных;

С.Э. Красильников: разработка концепции научной работы, получение данных для анализа;

А.Г. Кедрова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.O. Shumeykina: data analysis, article writing;

I.V. Mayborodin, I.V. Kachesov: data analysis;

S.E. Krasilnikov: research concept development, data acquisition;

A.G. Kedrova: data acquisition, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Шумейкина / A.O. Shumeykina: <https://orcid.org/0009-0008-1839-071X>

И.В. Майбородин / I.V. Mayborodin: <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнялась по госзаданию № 125031203556-7, название темы: «Постгеномные высокотехнологичные исследования механизмов развития социально значимых заболеваний и стресс-индуцированных состояний».

Funding. The work was carried out under state assignment № 125031203556-7, topic title: "Postgenomic high-tech studies of the mechanisms of development of socially significant diseases and stress-induced conditions".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Novosibirsk National Research State University. The patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-104-111>

Факторы риска преждевременных родов и выкидышей у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью

П.А. Кошулько, Ю.А. Кузина, М.М. Мальцева, М.З. Квиникадзе, П.В. Кравцова, В.С. Ромашина, П.А. Беломятцева, А.А. Зеленов, О.И. Андрейцева, А.Ю. Недопекин, Г.И. Володичев, М.Ш. Халипаев, Ф.В. Карасев, К.А. Медведев, Т.А. Яричук, Д.С. Черноморова, П.П. Митрошкин, Г.И. Фомовский, М.В. Нefeldова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1

Контакты: Павел Александрович Кошулько nikolconnik@gmail.com

Цель исследования – определить факторы риска развития преждевременных родов и самопроизвольного выкидыша у беременных пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 300 пациенток (20–30 лет) с установленным диагнозом ИЦН, которые впоследствии были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациентки с самопроизвольным выкидышем вследствие ИЦН, 2-я группа – пациентки с преждевременными родами вследствие ИЦН, 3-я группа – пациентки со срочными родами и ИЦН. Контрольную группу составили 100 пациенток (20–30 лет) со срочными родами без ИЦН.

Результаты. Выявлено, что пациентки с ИЦН имеют значительно более высокий уровень акушерского и гинекологического отягощения. Наличие ИЦН в анамнезе (до 29 %), укорочение шейки матки уже на 16-й неделе ($22,7 \pm 2,2$ мм против $45,7 \pm 3,6$ мм в контрольной группе; $p < 0,05$), высокая частота дисплазии соединительной ткани (до 48 %) и хронических воспалительных заболеваний шейки матки (до 51 %) достоверно повышали риск самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов. Существенно чаще регистрировались акушерские осложнения, включая преждевременный разрыв плодных оболочек (до 12 %), острую гипоксию плода (до 7 %), разрывы промежности (15 %) и рождение крупного плода (12 %). Корреляционный анализ подтвердил сильную связь между неблагоприятными исходами и ИЦН в анамнезе ($r = 0,85$), дисплазией соединительной ткани ($r = 0,78$), многократными родами ($r = 0,80$) и длиной шейки матки ≤ 25 мм во II триместре (r до 0,70).

Выводы. ИЦН является значимым многофакторным состоянием, при котором сочетание анатомических, соединительнотканых и воспалительных факторов формирует высокий риск преждевременного прерывания беременности. Результаты исследования подчеркивают необходимость раннего динамического цервикометрического мониторинга, тщательной оценки анамнеза и индивидуализированного выбора профилактических мер у пациенток группы риска.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, репродуктивное здоровье, фактор риска, самопроизвольный аборт, преждевременные роды, срочные роды

Для цитирования: Кошулько П.А., Кузина Ю.А., Мальцева М.М. и др. Факторы риска преждевременных родов и выкидышей у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):104–11.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-104-111>

Risk factors for preterm birth and miscarriage in patients with cervical insufficiency

P.A. Koshulko, Yu.A. Kuzina, M.M. Maltseva, M.Z. Kvinikadze, P.V. Kravtsova, V.S. Romashina, P.A. Belomytceva, A.A. Zelenov, O.I. Andreytseva, A.Yu. Nedopekin, G.I. Volodichev, M.S. Khalipaev, Ph.V. Karasev, K.A. Medvedev, T.A. Iarichuk, D.S. Chernomorova, P.P. Mitroshkin, G.I. Fomovskiy, M.V. Nefeldova

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Ploshchad Minina and Pozharskogo, Nizhny Novgorod 603005, Russia

Contacts: Pavel Aleksandrovich Koshulko nikolconnik@gmail.com

Aim. To identify risk factors for preterm birth and spontaneous miscarriage in pregnant patients with cervical insufficiency (CI).

Materials and methods. The study included 300 patients (aged 20–30 years) with a confirmed diagnosis of CI, who were subsequently divided into three groups: group 1 – patients with spontaneous miscarriage due to CI; group 2 – patients with preterm birth due to CI; group 3 – patients with term delivery and CI. The control group consisted of 100 patients (aged 20–30 years) with term delivery without CI.

Results. Women with CI demonstrated a markedly higher burden of obstetric and gynecological risk factors. A history of CI (up to 29 %), significant cervical shortening by 16 weeks (22.7 ± 2.2 mm vs. 45.7 ± 3.6 mm in controls; $p < 0.05$), a high prevalence of connective tissue dysplasia (up to 48 %), and chronic cervical inflammation (up to 51 %) were strongly associated with spontaneous miscarriage and preterm birth. Obstetric complications, including premature rupture of membranes (up to 12 %), acute fetal hypoxia (up to 7 %), perineal tears (15 %), and macrosomia (12 %), occurred significantly more often. Correlation analysis confirmed strong associations between adverse outcomes and a history of CI ($r = 0.85$), connective tissue dysplasia ($r = 0.78$), multiparity ($r = 0.80$), and cervical length ≤ 25 mm in the second trimester (r up to 0.70).

Conclusion. CI is a multifactorial condition in which the combination of anatomical, connective tissue, and inflammatory alterations substantially increases the risk of pregnancy loss and preterm birth. The findings highlight the importance of early cervical length monitoring, detailed reproductive history assessment, and individualized preventive strategies for women at high risk.

Keywords: cervical insufficiency, reproductive health, risk factor, spontaneous abortion, preterm birth, term birth

For citation: Koshulko P.A., Kuzina Yu.A., Maltseva M.M. et al. Risk factors for preterm birth and miscarriage in patients with cervical insufficiency. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2026;22(1): 104–11. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-104-111>

Введение

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – это патологическое состояние, характеризующееся функциональной несостоятельностью шейки матки, проявляющейся ее преждевременным укорочением и раскрытием под воздействием внутриматочного давления. Это состояние приводит к утрате способности шейки матки удерживать плодное яйцо в полости матки, что значительно повышает риск самопроизвольного выкидыша или преждевременных родов, особенно во II триместре беременности [1, 2].

Среди ключевых факторов, способствующих развитию ИЦН, наибольшее значение имеют акушерские травмы шейки матки, возникающие в результате хирургических вмешательств, таких как конизация, дилатация или зашивание шейки после разрывов. Врожденные аномалии матки, включая гипоплазию и пороки развития, также значительно повышают риск развития недостаточности шейки. Гормональный дисбаланс, в частности дефицит прогестерона, усугубляет состояние, нарушая регуляцию функции шейки матки [3–5].

Немаловажную роль играют воспалительные изменения, обусловленные хроническими инфекциями нижнего отдела половой тракта. Эти процессы приводят к нарушению структурной целостности тканей и их ослаблению. Кроме того, многоплодная беременность оказывает значительное механическое давление на шейку матки, что также увеличивает вероятность ее преждевременного раскрытия. На-

следственные факторы и семейный анамнез преждевременных родов или ИЦН дополнительно повышают риск [6, 7].

Ранняя диагностика и своевременная коррекция патологического состояния шейки матки у пациенток с ИЦН имеют ключевое значение для профилактики неблагоприятных исходов беременности.

Цель исследования – определить факторы риска развития преждевременных родов и самопроизвольного выкидыша у беременных пациенток с ИЦН.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 300 пациенток (20–30 лет) с установленным диагнозом ИЦН, которые впоследствии были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациентки с самопроизвольным выкидышем вследствие ИЦН, 2-я группа – пациентки с преждевременными родами вследствие ИЦН, 3-я группа – пациентки со срочными родами и ИЦН. Контрольную группу составили 100 пациенток (20–30 лет) со срочными родами без ИЦН.

Диагноз ИЦН устанавливался на основании следующих критериев: длина шейки матки < 25 мм и дилатация цервикального канала > 10 мм по данным ультразвуковой цервикометрии; размягчение и укорочение вагинальной порции шейки матки по результатам гинекологического осмотра.

Пациентки с декомпенсированными, инфекционными или аутоиммунными заболеваниями, а также не подписавшие добровольное информированное

согласие на участие в исследовании были исключены из кандидаток на участие в исследовании.

Обследование пациенток проводилось на базе Городского клинического роддома № 5 и ГБУЗ НО «Городская больница № 28 Московского района г. Нижнего Новгорода», дальнейший анализ полученных результатов — на базе кафедры акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica. Оценка характера распределения данных проводилась при помощи критериев Шапиро—Уилка, что позволило судить о нормальном распределении наших данных. Полученные данные были представлены в виде средней квадратической ошибки (m) и среднего значения (M). Для определения статической значимости различий между сравнимыми показателями использовались

критерии Стьюдента (t -критерий) для независимых выборок. В дальнейшем результаты оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки, включенные в исследование, не имели различий по ростовым и возрастным показателям.

Анализ акушерского анамнеза продемонстрировал выраженные различия между группами пациенток с различными исходами беременности на фоне ИЦН. Наиболее отягощенный анамнез был в группе самопроизвольных выкидышей вследствие ИЦН: доля женщин с 3 и более родами составляла 17 %, тогда как во 2-й группе — 11 %, в 3-й — 6 %, а в контрольной — лишь 1 % ($p < 0,05$). Частота самопроизвольных аборт в прошлом также была значительно выше у пациенток 1-й подгруппы — 16 %, чем во 2-й (28 %) и 3-й (22 %) подгруппах, что подчеркивает важную

Таблица 1. Анализ акушерского анамнеза исследуемых групп

Table 1. Analysis of the obstetric history of the study groups

Показатель Parameter	Группы исследования, n (%) Study groups, n (%)			P_{1-3}	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	$P_{\text{исследование—контроль}}$ $P_{\text{study groups—control}}$	$P_{\text{общ}}$ P_{total}
	1	2	3				
3 и более родов в анамнезе 3 or more childbirths in history	17 (17)	11 (11)	6 (6)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	1 (1)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$
Первая беременность First pregnancy	27 (27)	28 (28)	25 (25)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	25 (25)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$> 0,05$
Медицинские аборты в анамнезе History of medical abortions	4 (4)	5 (5)	3 (3)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	5 (5)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$> 0,05$
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе History of spontaneous miscarriages	16 (16)	28 (28)	22 (22)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	4 (4)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$
Несостоявшиеся выкидыши в анамнезе History of missed miscarriages	12 (12)	14 (14)	16 (16)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	13 (13)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$> 0,05$
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе History of cervical insufficiency	29 (29)	16 (16)	9 (9)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	3 (3)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$
Кесарево сечение в анамнезе History of cesarean section	12 (12)	7 (7)	2 (2)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	18 (18)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: p_{1-2} — различия между группами 1 и 2; p_{1-3} — различия между группами 1 и 3; p_{2-3} — различия между группами 2 и 3; p_{1-k} — различия между группой 1 и контрольной группой; p_{2-k} — различия между группой 2 и контрольной группой; p_{3-k} — различия между группой 3 и контрольной группой; $p_{\text{общ}}$ — различия между основной (группы 1–3) и контрольной группами.

Note. Here and in tables 2–5: p_{1-2} — differences between groups 1 and 2; p_{1-3} — differences between groups 1 and 3; p_{2-3} — differences between groups 2 and 3; p_{1-k} — differences between group 1 and the control group; p_{2-k} — differences between group 2 and the control group; p_{3-k} — differences between group 3 and the control group; p_{total} — differences between the main (groups 1–3) and control groups.

Таблица 2. Анализ гинекологического анамнеза исследуемых групп

Table 2. Analysis of the gynecological history of the study groups

Показатель Parameter	Группы исследования, n (%) Study groups, n (%)			p_{1-3}	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	$p_{\text{исследование—контроль}}$ $p_{\text{study groups—control}}$	$p_{\text{общ}}$ p_{total}
	1	2	3				
Хронический кольпит Chronic colpitis	51 (51)	32 (32)	17 (17)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	10 (10)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Хронический цервицит Chronic cervicitis	26 (26)	19 (19)	10 (10)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	3 (3)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Хронический аднексит Chronic adnexitis	2 (2)	23 (23)	15 (15)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	8 (8)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Миома матки Uterine fibroids	6 (6)	8 (8)	7 (7)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	5 (5)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$> 0,05$
Эндометриоз Endometriosis	7 (7)	18 (18)	12 (12)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	2 (2)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Гиперплазия эндометрия Endometrial hyperplasia	2 (2)	3 (3)	4 (4)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	1 (1)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$> 0,05$
Нарушения менструального цикла Menstrual irregularities	24 (24)	2 (2)	7 (7)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	13 (13)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Дисплазия шейки матки Cervical dysplasia	16 (16)	11 (11)	6 (6)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	1 (1)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$

роль прежней репродуктивной нагрузки в формировании риска развития ИЦН. Особенно показательно, что ИЦН в анамнезе выявлялась у 29 % пациенток 1-й группы, 16 % пациенток 2-й группы и 9 % пациенток 3-й группы, в то время как в контрольной группе этот показатель составил лишь 3 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким образом, наличие ИЦН в прошлом можно рассматривать как один из наиболее выраженных предикторов последующих репродуктивных неудач.

Гинекологический анамнез также демонстрировал значительные различия. Женщины с выкидышами вследствие ИЦН чаще имели хронические воспалительные заболевания: хронический кольпит выявлен у 51 % пациенток в 1-й группе и 32 % пациенток во 2-й, тогда как в контрольной группе — только у 10 %. Дисплазия шейки матки встречалась у 16 % пациенток в 1-й группе, 11 % — во 2-й, 6 % — в 3-й и лишь у 1 % пациенток в контрольной группе ($p < 0,05$). Частота эндометриоза — 7, 18 и 12 % — также указывает на его роль в нарушении структуры цервикального стромального комплекса и ухудшении имплантационных

процессов (табл. 2). Эти данные подчеркивают, что хронические заболевания шейки матки и придатков формируют патофизиологическую основу для ИЦН, а в сочетании с акушерскими травмами значительно усиливают риск.

Оценка соматической заболеваемости показала наличие дополнительных системных факторов риска. В 1-й группе болезни органов дыхания были зарегистрированы у 15 % пациенток, тогда как в контрольной — у 28 %, что, вероятно, связано с различиями в маршрутизации и частотой обращения за помощью. При этом дисплазия соединительной ткани оказалась одним из наиболее мощных маркеров риска: она выявлена у 34 % пациенток 1-й группы, 41 % пациенток 2-й группы и 48 % пациенток 3-й группы, тогда как в контрольной группе — всего у 26 % женщин ($p < 0,05$) (табл. 3). Это подтверждает роль соединительнотканых нарушений в несостоятельности шейки матки.

Заболевания во время беременности демонстрировали выраженные различия между группами. Частота анемии была выше в 1-й группе (31 %) и во 2-й (26 %),

Таблица 3. Анализ соматической заболеваемости исследуемых групп
Table 3. Analysis of somatic morbidity in the study groups

Показатель Parameter	Группы исследования, n (%) Study groups, n (%)			P_{1-3}	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	$P_{\text{исследование—контроль}}$ $P_{\text{study groups—control}}$	$P_{\text{общ}}$ P_{total}
	1	2	3				
Болезни органов дыхания Respiratory diseases	15 (15)	3 (3)	10 (10)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	28 (28)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$
Хронический холецистит Chronic cholecystitis	23 (23)	17 (17)	11 (11)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	4 (4)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$
Хронический гастрит Chronic gastritis	6 (6)	7 (7)	7 (7)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	5 (5)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$> 0,05$
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	11 (11)	9 (9)	7 (7)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	9 (9)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$> 0,05$
Миопия Myopia	21 (21)	24 (24)	23 (23)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	24 (24)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$> 0,05$
Дисплазия соединительной ткани Connective tissue dysplasia	34 (34)	41 (41)	48 (48)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	26 (26)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$

тогда как в контрольной достигала 38 %, что может объясняться различиями в сроках регистрации и стратегии диагностики. Однако гестационная артериальная гипертензия значительно чаще встречалась у пациенток 2-й подгруппы – в 19 % случаев, что согласуется с повышенным риском нарушений маточно-плацентарного кровотока при укороченной шейке матки. Особое значение имеет синдром задержки роста плода, который регистрировался у 17 % пациенток 2-й группы и 12 % пациенток 3-й группы против 6 % случаев в контрольной группе (табл. 4). Эти данные подтвер-

ждают патогенетическую связь между функциональной несостоятельностью шейки матки, системными сосудистыми нарушениями и плацентарной недостаточностью.

Динамика длины шейки матки по данным цервикометрии демонстрировала закономерное уменьшение по мере прогрессирования гестации у пациенток основной группы. На сроке 16 нед средняя длина шейки составляла $22,70 \pm 2,20$ мм в группе выкидышей, $32,20 \pm 2,50$ мм – в группе преждевременных родов и $26,60 \pm 2,30$ мм – у женщин, достигших срока. В контрольной

Таблица 4. Заболевания во время беременности в исследуемых группах
Table 4. Diseases during pregnancy in the study groups

Показатель Parameter	Группы исследования, n (%) Study groups, n (%)			P_{1-3}	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	$P_{\text{исследование—контроль}}$ $P_{\text{study groups—control}}$	$P_{\text{общ}}$ P_{total}
	1	2	3				
Анемия Anemia	31 (31)	26 (26)	17 (17)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	38 (38)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$
Рвота Vomit	16 (16)	22 (22)	10 (10)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	27 (27)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$
Отеки Swelling	1 (1)	7 (7)	12 (12)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	18 (18)	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$	$< 0,05$

Окончание табл. 4

End of the table 4

Показатель Parameter	Группы исследования, n (%) Study groups, n (%)			p_{1-3}	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	$p_{\text{исследование—контроль}}$ $p_{\text{study groups—control}}$	$p_{\text{общ}}$ p_{total}
	1	2	3				
Гестационная артериальная гипертензия Gestational hypertension	6 (6)	19 (19)	13 (13)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	1 (1)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Синдром задержки роста плода Fetal growth restriction syndrome	1 (1)	17 (17)	12 (12)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	6 (6)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Кольпит Colpitis	42 (42)	29 (29)	35 (35)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	63 (63)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Дисплазия шейки матки Cervical dysplasia	21 (21)	1 (1)	14 (14)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	7 (7)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Преждевременный разрыв плодных оболочек Premature rupture of membranes	23 (23)	4 (4)	15 (15)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	32 (32)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
Бессимптомная бактериурия Asymptomatic bacteriuria	21 (21)	13 (13)	7 (7)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	1 (1)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$

Таблица 5. Динамика длины шейки матки

Table 5. Dynamics of cervical length

Срок беременности Pregnancy period	Группы исследования, мм, M ± SD Study groups, mm, M ± SD			p_{1-3}	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	$p_{\text{исследование—контроль}}$ $p_{\text{study groups—control}}$	$p_{\text{общ}}$ p_{total}
	1	2	3				
16 нед 16 weeks	22,70 ± 2,20	32,20 ± 2,50	26,60 ± 2,30	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	45,70 ± 3,60	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
18 нед 18 weeks	19,50 ± 3,20	29,70 ± 2,20	27,10 ± 2,50	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	44,30 ± 3,30	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
20 нед 20 weeks	16,80 ± 2,10	24,80 ± 2,20	27,10 ± 2,70	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	42,70 ± 2,90	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
22 нед 22 weeks	—	25,20 ± 3,30	27,10 ± 3,40	$p_{2-3} < 0,05$	43,20 ± 2,40	$p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
24 нед 24 weeks	—	24,70 ± 2,70	25,0 ± 1,30	$p_{2-3} < 0,05$	41,30 ± 2,20	$p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
26 нед 26 weeks	—	22,80 ± 2,20	24,20 ± 1,60	$p_{2-3} < 0,05$	39,40 ± 2,40	$p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
28 нед 28 weeks	—	20,40 ± 1,90	22,20 ± 2,80	$p_{2-3} < 0,05$	38,90 ± 2,20	$p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
30 нед 30 weeks	—	19,20 ± 2,0	21,50 ± 2,30	$p_{2-3} < 0,05$	35,80 ± 2,60	$p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$
32 нед 32 weeks	—	18,90 ± 1,90	22,10 ± 2,40	$p_{2-3} < 0,05$	35,30 ± 2,50	$p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$	$< 0,05$

группе длина шейки матки на тех же сроках была почти вдвое больше — $45,70 \pm 3,60$ мм ($p < 0,05$). Аналогичные различия сохранялись на протяжении всей беременности: на сроке 24 нед длина шейки матки составляла $24,70 \pm 2,70$ мм во 2-й группе и $25,0 \pm 1,30$ мм в 3-й группе, тогда как в контрольной достигала $41,30 \pm 2,20$ мм (табл. 5). Эти данные подтверждают центральную роль укорочения шейки матки как ведущего фактора риска ИЦН-ассоциированных осложнений.

Корреляционный анализ позволил определить наиболее значимые взаимосвязи между ИЦН и факторами риска. Наиболее сильная корреляция выявлена между ИЦН и ИЦН в анамнезе ($r = 0,85$), дисплазией соединительной ткани ($r = 0,78$), медицинскими абортami ($r = 0,69$), что подчеркивает роль исторических и структурных факторов в формировании несостоятельности шейки матки (табл. 6). Наиболее значимые предикторы самопроизвольного выкидыша включали ИЦН в анамнезе ($r = 0,81$), 3 и более родов ($r = 0,80$), дисплазию соединительной ткани ($r = 0,75$) и длину шейки матки ≤ 25 мм на сроке 16 нед ($r = 0,64$) (табл. 7). Преждевременные роды наиболее сильно ассоциировались с длиной шейки матки ≤ 25 мм на 22-й неделе ($r = 0,70$) и дисплазией соединительной ткани ($r = 0,72$) (табл. 8). Эти данные демонстрируют четкий количественный профиль риска, который может быть использован в клинической практике для прогнозирования неблагоприятных исходов.

Выводы

Истмико-цервикальная недостаточность является многофакторным состоянием, формирующим выраженный риск самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов. Укорочение шейки матки, наличие ИЦН в анамнезе, дисплазия соединительной

Таблица 6. Корреляционные связи истмико-цервикальной недостаточности с исследуемыми показателями у пациенток

Table 6. Correlational relationships of cervical insufficiency with the studied indicators in patients

Показатель Parameter	Коэффициент корреляции, r Correlation coefficient, r
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе History of cervical insufficiency	0,85
Дисплазия соединительной ткани Connective tissue dysplasia	0,78
Медицинские аборты в анамнезе History of medical abortions	0,69

Таблица 7. Корреляционные связи самопроизвольного выкидыша на фоне истмико-цервикальной недостаточности с исследуемыми показателями у пациенток

Table 7. Correlational relationships of spontaneous miscarriage associated with cervical insufficiency with the studied indicators in patients

Показатель Parameter	Коэффициент корреляции, r Correlation coefficient, r
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе History of cervical insufficiency	0,81
3 и более родов в анамнезе 3 or more childbirths in history	0,80
Дисплазия соединительной ткани Connective tissue dysplasia	0,75
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе History of spontaneous miscarriages	0,70
Бессимптомная бактериурия Asymptomatic bacteriuria	0,68
Длина шейки матки ≤ 25 мм на сроке 16 нед Cervical length ≤ 25 mm at 16 weeks	0,64

Таблица 8. Корреляционные связи преждевременных родов на фоне истмико-цервикальной недостаточности с исследуемыми показателями у пациенток

Table 8. Correlational relationships of preterm birth associated with cervical insufficiency with the studied indicators in patients

Показатель Parameter	Коэффициент корреляции, r Correlation coefficient, r
Истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе History of cervical insufficiency	0,79
Дисплазия соединительной ткани Connective tissue dysplasia	0,72
Длина шейки матки ≤ 25 мм на сроке 22 нед Cervical length ≤ 25 mm at 22 weeks	0,70

ткани, хронические воспалительные заболевания нижних половых путей и акушерские травмы выступают как ключевые предикторы осложненного течения беременности. Полученные данные подтверждают необходимость ранней диагностики, динамического контроля длины шейки матки и индивидуализированного подбора профилактических мер у пациенток группы риска.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Троицкая Е.Р., Прасолова Л.В. Истмико-цервикальная недостаточность: современные подходы к диагностике и профилактике. *Акушерство и гинекология* 2021;(3):45–53.
Troitskaya E.R., Prasolova L.V. Cervical insufficiency: modern approaches to diagnosis and prevention. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2021;(3):45–53. (In Russ.).
2. Ehsanipoor R.M., Seligman N.S. Cervical shortening: mechanisms and clinical significance. *Semin Perinatol* 2019;43(4):237–44.
3. Радзинский В.Е., Кулаков В.И., Савельева Г.М. Акушерские осложнения при истмико-цервикальной недостаточности. М.: МЕДпресс-информ, 2019.
4. Radzinskiy V.E., Kulakov V.I., Savelieva G.M. Obstetric complications in cervical insufficiency. Moscow: MEDpress-inform, 2019. (In Russ.).
5. Iams J.D., Romero R. Preterm birth and cervical insufficiency. *Lancet* 2016;87(10018):2160–72.
6. Alfrevic Z., Owen J. Vaginal progesterone for prevention of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2021.
7. Berghella V., Ciardulli A. Cervical insufficiency and short cervix. Evidence-based management. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(3):219–32.
8. Conde-Agudelo A., Romero R. History of preterm birth as a predictor of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2018;131(5):909–21.

Вклад авторов

П.А. Кошулько: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;

Ю.А. Кузина, П.П. Митрошкин: концепция и дизайн исследования;

М.М. Мальцева, М.З. Квиникадзе, П.В. Кравцова, В.С. Ромашина, П.А. Беломытцева, Г.И. Фомовский: сбор и обработка материала;

А.А. Зеленов, О.И. Андрейцева, А.Ю. Недопекин, Г.И. Володичев, М.Ш. Халипаев, Ф.В. Карасев, М.В. Нефедова: статистическая обработка данных;

К.А. Медведев, Т.А. Яричук: написание статьи;

Д.С. Черноморова: редактирование статьи.

Authors' contributions

P.A. Koshulko: study concept and design, article editing;

Yu.A. Kuzina, P.P. Mitroshkin: study concept and design;

M.M. Maltseva, M.Z. Kvinikadze, P.V. Kravtsova, V.S. Romashina, P.A. Belomytseva, G.I. Fomovskiy: collection and processing of material;

A.A. Zelenov, O.I. Andreytseva, A.Yu. Nedopekin, G.I. Volodichev, M.Sh. Khalipaev, F.V. Karasev, M.V. Nefedova: statistical data processing;

K.A. Medvedev, T.A. Iarichuk: article writing;

D.S. Chernomorova: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Кошулько / P.A. Koshulko: <https://orcid.org/0000-0003-2806-4017>

Ю.А. Кузина / Yu.A. Kuzina: <https://orcid.org/0009-0000-7809-3655>

М.М. Мальцева / M.M. Maltseva: <https://orcid.org/0009-0000-9834-0852>

М.З. Квиникадзе / M.Z. Kvinikadze: <https://orcid.org/0009-0002-0754-9568>

П.В. Кравцова / P.V. Kravtsova: <https://orcid.org/0009-0008-9584-7859>

В.С. Ромашина / V.S. Romashina: <https://orcid.org/0009-0007-3588-2815>

П.А. Беломытцева / P.A. Belomytseva: <https://orcid.org/0009-0008-3863-6916>

А.А. Зеленов / A.A. Zelenov: <https://orcid.org/0009-0007-4338-8761>

О.И. Андрейцева / O.I. Andreytseva: <https://orcid.org/0009-0006-5017-0560>

А.Ю. Недопекин / A.Yu. Nedopekin: <https://orcid.org/0009-0005-4329-1308>

Г.И. Володичев / G.I. Volodichev: <https://orcid.org/0009-0006-4033-3901>

М.Ш. Халипаев / M.S. Khalipaev: <https://orcid.org/0009-0003-6128-1870>

Ф.В. Карасев / F.V. Karasev: <https://orcid.org/0009-0000-6190-858X>

К.А. Медведев / K.A. Medvedev: <https://orcid.org/0009-0008-4842-591X>

Т.А. Яричук / T.A. Iarichuk: <https://orcid.org/0009-0009-5621-858X>

Д.С. Черноморова / D.S. Chernomorova: <https://orcid.org/0009-0003-7785-0599>

П.П. Митрошкин / P.P. Mitroshkin: <https://orcid.org/0009-0008-1975-0887>

Г.И. Фомовский / G.I. Fomovskiy: <https://orcid.org/0009-0007-2615-4189>

М.В. Нефедова / M.V. Nefedova: <https://orcid.org/0009-0007-1684-2893>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.12.2025. **Принята к публикации:** 12.01.2026. **Опубликована онлайн:** 02.07.2026.

Article submitted: 21.12.2025. **Accepted for publication:** 12.01.2026. **Published online:** 02.07.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-112-116>

Перитонеальный канцероматоз при рецидивирующем раке шейки матки. Клинический случай

Е.Е. Бобер, И.Г. Фролова, Л.А. Коломиец, М.О. Очиров, П.В. Суркова, С.А. Табакаев*Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5***Контакты:** Екатерина Евгеньевна Бобер katerina.tomsk85@mail.ru

Перитонеальный канцероматоз – одна из сложных проблем современной онкологии ввиду наиболее неблагоприятного варианта прогрессирования злокачественных опухолей различных локализаций, а также достаточно редкое явление при прогрессировании рака шейки матки и более характерен для опухолей других локализаций. Прогностическая значимость поражения брюшины при опухоли шейки матки до сих пор не ясна. Мало изучено влияние неoadъювантной химиотерапии на перитонеальную область и распространение опухоли. Перитонеальный канцероматоз, по данным разных авторов, выявляется в 1–6 % случаев у пациенток со злокачественными опухолями шейки матки. В данном наблюдении мы хотели представить редкий случай перитонеального канцероматоза при рецидивирующем раке шейки матки.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, рак шейки матки, неoadъювантная химиотерапия

Для цитирования: Бобер Е.Е., Фролова И.Г., Коломиец Л.А. и др. Перитонеальный канцероматоз при рецидивирующем раке шейки матки. Клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2026;22(1):112–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-112-116>

Peritoneal carcinomatosis in recurrent cervical cancer. Clinical case

E.E. Bober, I.G. Frolova, L.A. Kolomiets, M.O. Ochirov, P.V. Surkova, S.A. Tabakaev*Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia***Contacts:** Ekaterina Evgenyevna Bober katerina.tomsk85@mail.ru

Peritoneal carcinomatosis is one of the most challenging problems in modern oncology, due to its unfavorable progression pattern for malignant tumors in various locations. It is also a relatively rare occurrence in the progression of cervical cancer and is more common in tumors in other locations.

The prognostic significance of peritoneal involvement in cervical cancer remains unclear. The impact of neoadjuvant chemotherapy on the peritoneal area and tumor spread also remains poorly understood. According to various authors, peritoneal carcinomatosis occurs in 1–6 % of patients with malignant cervical tumors. In this case report, we presented a rare case of peritoneal carcinomatosis associated with recurrent cervical cancer.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Bober E.E., Frolova I.G., Kolomiets L.A. et al. Peritoneal carcinomatosis in recurrent cervical cancer. Clinical case. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2026;22(1):112–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2026-22-1-112-116>

Рак шейки матки (РШМ) является 4-м по распространенности злокачественным новообразованием у женщин. Пятилетняя общая выживаемость напрямую коррелирует со стадией опухолевого процесса и со-

ставляет 67,4 % [1]. Рецидив заболевания наблюдается у 11–64 % пациенток обычно в течение первых 2 лет после завершения первичной терапии и имеет неблагоприятный прогноз.

Традиционным методом лечения РШМ является хирургический, а также химиолучевая терапия. Выживаемость больных РШМ, прогноз эффективности противоопухолевого лечения связаны со стадией заболевания, выбранным способом терапии, сроками возникновения рецидивов и метастазов [2].

Перитонеальный канцероматоз (ПК) является редким событием при анализе случаев заболеваемости РШМ. Прогностическая значимость поражения брюшины опухолью до сих пор не ясна, корреляция с характеристиками опухоли у пациенток, перенесших лапаротомию после клинического ответа на неоадьювантную химиотерапию, несколько противоречива, и мало что известно о влиянии неоадьювантной химиотерапии на перитонеальную область и распространение опухоли [3].

В популяционном исследовании, проведенном в Нидерландах в 2020 г., ПК был выявлен в 1 % случаев. В 55 % случаев он оказался единственным отдаленным проявлением заболевания. В 38 % случаев ПК был выявлен у пациенток с аденокарциномой шейки матки, в 44 % случаев — с плоскоклеточной карциномой. Отмечен рост грубой и скорректированной по возрасту заболеваемости ПК при РШМ. Риск развития ПК у больных РШМ был выше при аденокарциноме, чем при плоскоклеточной карциноме [4].

В исследовании В.М. Sert и соавт., целью которого было оценить долгосрочные онкологические результаты у пациенток, подвергшихся минимально инвазивной радикальной гистерэктомии и абдоминальной радикальной гистерэктомии, ПК наблюдался у 12 (6,3 %) из 192 пациенток в группе с минимально инвазивной хирургией. Он не наблюдался у пациенток с IA или IB стадией заболевания, перенесших конизацию шейки матки с чистыми краями резекции. Всего рецидив заболевания был выявлен у 60 (10,3 %) пациенток. Частота локально-регионарных рецидивов с наличием ПК составила 12 из 29 (41,3 %) случаев в группе с минимально инвазивной радикальной гистерэктомией [5].

В данной статье мы хотим представить редкий случай ПК при рецидивирующем РШМ.

Клинический случай

Пациентка К., 1971 г.р., в июне 2023 г. обратилась в женскую консультацию по месту жительства с жалобами на кровотечение из половых путей. Выявлен РШМ ПА1 (T2a1NxM0). Диагноз подтвержден морфологически по данным гистологического исследования № Орт992/23 от 10.05.2023: инвазивная умереннодифференцированная неороговевающая плоскоклеточная карцинома G₂ (глубина инвазии на всю толщину самого крупного фрагмента — 4 мм), код ICD-O — 8070/3.

По месту жительства 03.05.2023 проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого

таза с контрастированием: шейка матки увеличена в размерах за счет наличия опухоли, циркулярно инфильтрирующей все стенки, в большей степени переднюю и правую боковую, с неровными бугристыми контурами, общими размерами 42 × 34 × 80 мм. Новообразование распространяется на тело матки, инфильтрируя заднюю стенку практически на всю толщину. Опухоль инфильтрирует верхнюю треть влагалища по передней стенке. Справа в верхней трети шейки матки наружный контур новообразования местами нечеткий, нельзя исключить инфильтрацию параметральной клетчатки на этом уровне. Распространение инфильтрации на прямую кишку и мочевой пузырь не выявлено. При внутривенном контрастировании отмечается интенсивное и неоднородное накопление парамагнетика опухолью. По ходу общих подвздошных сосудов слева определяются лимфатические узлы (ЛУ) размерами 12 × 7 мм. В запирательных ямках с обеих сторон ЛУ размерами 9 × 8 мм. По ходу наружных подвздошных сосудов с обеих сторон ЛУ размерами 10 × 7 мм.

Заключение по данным МРТ: картина опухоли шейки матки с распространением на тело матки и свод влагалища, лимфаденопатия подвздошных ЛУ (рис. 1).



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза пациентки К., режим T2-взвешенных изображений, сагиттальная проекция. Первичная опухоль шейки матки до лечения (указана стрелкой). Шейка матки увеличена в размерах за счет наличия опухоли, циркулярно инфильтрирующей все стенки, с неровными бугристыми контурами, размерами 42 × 34 × 80 мм, с распространением на тело матки и верхнюю треть влагалища

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs of patient K., T2-weighted imaging, sagittal projection. Primary tumor of the cervix before treatment (arrow). The cervix is enlarged due to the presence of a tumor circularly infiltrating all walls, with uneven, bumpy contours, measuring 42 × 34 × 80 mm, with extension to the body of the uterus and the upper third of the vagina

Пациентке было проведено 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 6, курсовая доза паклитаксела 320 мг внутривенно в 1-й день, курсовая доза карбоплатина 774 мг внутривенно в 1-й день. При проведении интервального обследования выявлен частичный регресс опухоли. Затем была проведена сочетанная лучевая терапия на фоне радиомодификации цисплатином. Лечение было завершено в октябре 2023 г. Отмечен полный регресс опухоли. Пациентка находилась под диспансерным наблюдением. За период наблюдения признаков опухоли не выявлялось.

Через 13 мес после завершения первичного лечения пациентка отметила появление уплотнения в околопупочной области.

При осмотре в околопупочной области определяется плотное тугоэластическое новообразование до 20 мм в диаметре. Выполнена биопсия новообразования в околопупочной области. Гистология соответствует плоскоклеточной неороговевающей карциноме, G₂ (код ICD-O — 8070/3). PD-L1-статус опухоли отрицательный (рис. 2).

В ноябре 2024 г. проведена МРТ органов малого таза с контрастированием: в проекции большого сальника определяются солидные новообразования неправильной формы, с неровными нечеткими контурами, наиболее крупные размеры справа 20 × 33 × 31 мм, слева 76 × 29 × 74 мм. В правой подвздошной области по ходу листков брюшины визуализируются солидные новообразования размерами от 5 до 14 × 9 мм. Шейка матки с ровными четкими контурами, форма и размеры сохранены, сигнал от стенок неоднородно снижен на T2-взвешенных изображениях за счет фиброза, патологических изменений в шейке матки не выявлено.

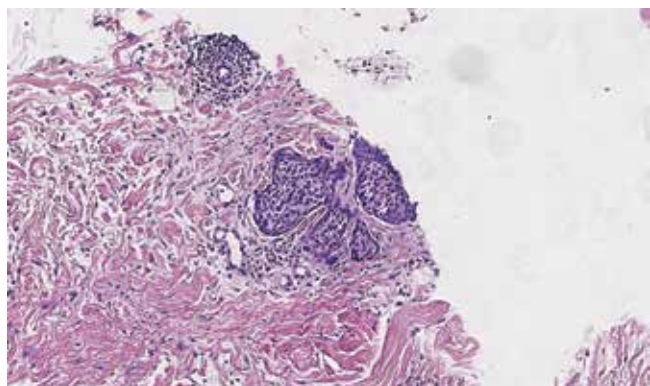


Рис. 2. Микропрепарат новообразования в пупочной области № 29906-907/24 от 26.11.2024. Обнаруженные патоморфологические изменения могут соответствовать плоскоклеточной неороговевающей карциноме, G₂ (код ICD-O — 8070/3). PD-L1-статус опухоли отрицательный
Fig. 2. Microscopic specimen of a neoplasm in the umbilical region No. 29906-907/24 from November 26, 2024. The detected pathological changes may correspond to squamous cell carcinoma, nonkeratinizing, G₂ (ICD-O code — 8070/3). The tumor's PD-L1 status is negative

Заключение по данным МРТ: состояние после химиолучевого лечения по поводу опухоли шейки матки, постлучевые изменения шейки матки, без визуализации опухоли. Метастатическое поражение большого сальника и брюшины (рис. 3, 4).

В ноябре 2024 г. пациентке была выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости с контрастированием на аппарате CT Siemens Somatom Confidence 64. Выявлено метастатическое поражение большого сальника размерами 43 × 22 и 83 × 40 × 70 мм, брюшины в правой подвздошной области размерами до 19 × 10 мм, в области селезеночного угла толстой кишки размерами 59 × 35 мм, в области пупочного кольца размерами 19 × 22 мм (рис. 5, 6).

По результатам обследования принято решение о проведении противорецидивной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день + бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день. Для проведения более углубленного морфологического и иммуногистохимического исследования в мае 2025 г. выполнены лапароскопия, ревизия, удаление

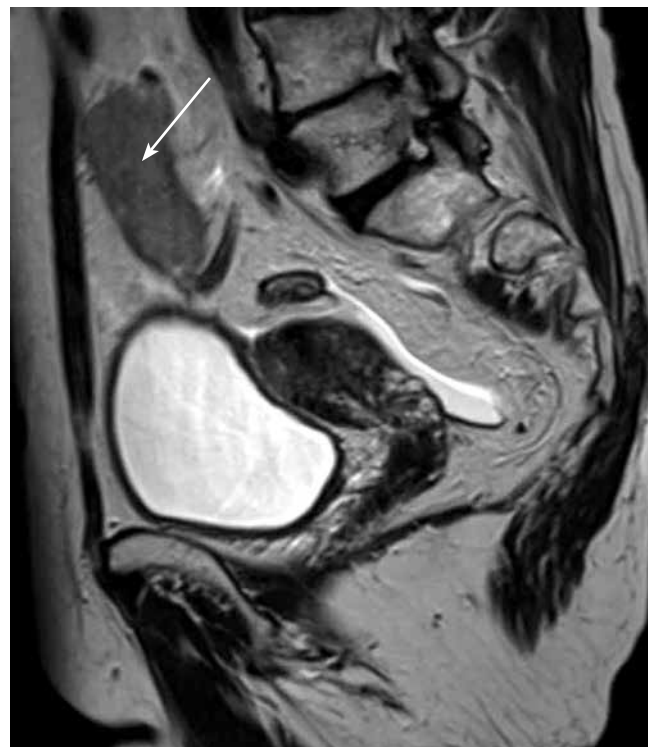


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов малого таза пациентки К., режим T2-взвешенных изображений, сагиттальная проекция. Метастатическое поражение большого сальника (указано стрелкой). В проекции большого сальника определяются солидные новообразования неправильной формы, с неровными нечеткими контурами
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs of patient K., T2-weighted imaging, sagittal projection. Metastatic lesion of the greater omentum (arrow). In the projection of the greater omentum, solid neoplasms of irregular shape with uneven, unclear contours are determined

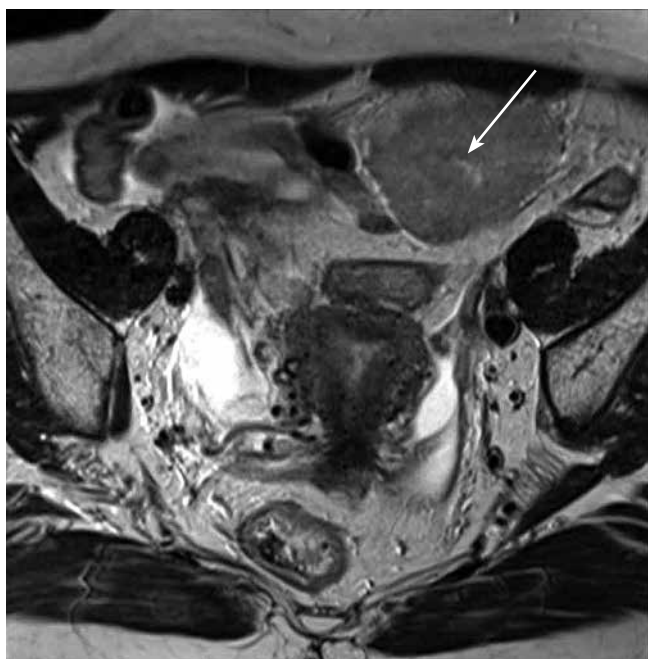


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография органов малого таза пациентки К., режим T2-взвешенных изображений, аксиальная проекция. Метастатическое поражение большого сальника (указано стрелкой). Наиболее крупный метастатический очаг в большом сальнике слева размерами до 76 мм

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs of patient K., T2-weighted imaging mode, axial projection. Metastatic lesion of the greater omentum (arrow). The largest metastatic lesion in the greater omentum on the left measures up to 76 mm

рецидивных опухолей малого таза. Гистологическое исследование после операции № 1330 (1-5)/25 от 23.05.2025: в препаратах брюшины и большого сальника — метастазы умереннодифференцированной плоскоклеточной неороговевающей карциномы (код ICD-O — 8070/6). Иммуногистохимическое исследование № 760/25 от 29.05.2025: метастазы умереннодифференцированной плоскоклеточной неороговевающей карциномы (код ICD-O — 8070/6). PD-L1-статус (clone 22c3, Dako) опухоли отрицательный (CPS <1). Анализ амплификации гена HER2 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* № 1330 (2)/25 от 30.05.2025: тест на определение амплификации гена HER2/*neu* является положительным в соответствии с критериями ASCO/CAP-2023.

Перитонеальный канцероматоз — одна из сложных проблем современной онкологии ввиду наиболее неблагоприятного варианта прогрессирования злокачественных опухолей различных локализаций. ПК является достаточно редким явлением при прогрессировании РШМ и более характерен для опухолей других локализаций: опухолей желудочно-кишечного тракта, рака яичников, первичного рака брюшины. Возникновение ПК при РШМ в литературе описано в единичных публикациях. По данным компьютерной томографии визуализация депозитов по париетальной

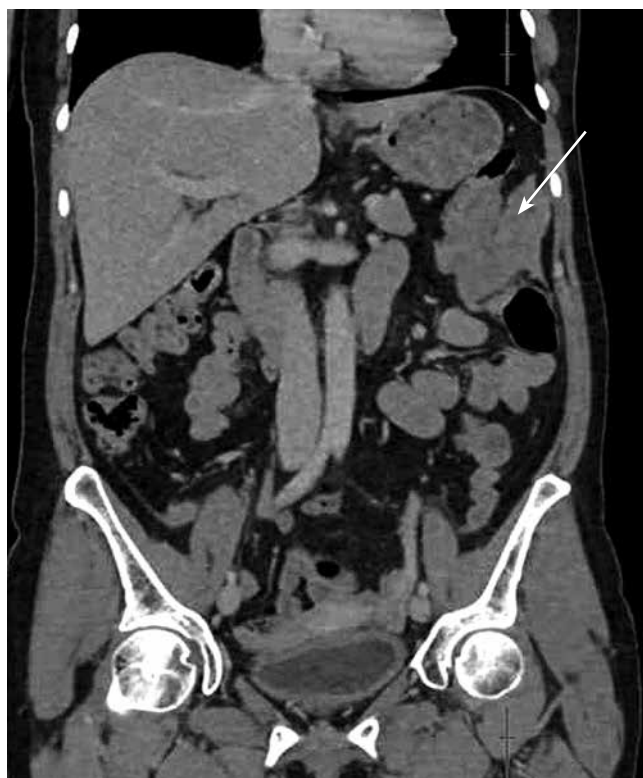


Рис. 5. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки К., корональная проекция. Метастатическое поражение брюшины в области селезеночного угла толстой кишки (указано стрелкой), размерами до 59 мм

Fig. 5. Computed tomography of the abdominal organs of patient K., coronal projection. Metastatic lesion of the peritoneum in the area of the splenic angle of the colon (arrow), measuring up to 59 mm



Рис. 6. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки К., аксиальная проекция. Метастатическое поражение большого сальника (указано стрелкой)

Fig. 6. Computed tomography of the abdominal organs of patient K., axial projection. Metastatic lesion of the greater omentum (arrow)

брюшине более доступна на фоне асцита, по висцеральной брюшине и брыжейке тонкой кишки — на фоне контрастирования кишечника и достаточного количества внутрибрюшной жировой клетчатки.

Магнитно-резонансная томография с учетом оптимальной естественной контрастности мягких тканей и наличия функциональных методик (в первую очередь диффузно-взвешенных изображений) является крайне полезным инструментом оценки ПК. Однако метастатические очаги размером <5 мм или диффузное поражение брюшины на бесконтрастных томограммах обнаружить значительно сложнее. При этом стоит учитывать, что воспалительные изменения брюшины могут симулировать злокачественный процесс: оба состояния

сопровождаются утолщением и отсроченным контрастированием. Кроме того, толщина и сигнальные характеристики перитонеальных листков могут меняться на фоне химиотерапии или после оперативных вмешательств. Поэтому знание особенностей течения заболевания является одним из основополагающих факторов правильной интерпретации изображений.

Таким образом, представленный клинический случай – достаточно редкое и нехарактерное проявление рецидива РШМ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Н.Ю. Золотарева. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, N.Yu. Zolotarev. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. (In Russ.).
2. Lantsman T., Lepe M., Garrett L. et al. Management of recurrent cervical cancer with peritoneal carcinomatosis with HIPEC. *Gynecol Oncol Rep* 2021;39:100909. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100909
3. Ганцев Ш.Х., Забелин М.В., Ганцев К.Ш. и др. Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса. *Креативная хирургия и онкология* 2021;11(1):85–91. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91
4. Gancev Sh.Kh., Zabelin M.V., Gancev K.Sh. et al. Peritoneal carcinomatosis: global scientific schools and the current state of the issue. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2021;11(1): 85–91. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91
5. Burg L., Timmermans M., van der Aa M. et al. Incidence and predictors of peritoneal metastases of gynecological origin: a population-based study in the Netherlands. *J Gynecol Oncol* 2020;31(5):e58. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e58.
6. Sert B.M., Kristensen G.B., Kleppe A., Dørum A. Long-term oncological outcomes and recurrence patterns in early-stage cervical cancer treated with minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy: The Norwegian Radium Hospital experience. *Gynecol Oncol* 2021;162(2):284–91. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.05.028

Вклад авторов

Е.Е. Бобер: сбор и обработка данных, обзор литературы, написание и оформление статьи;
И.Г. Фролова: общее руководство диагностическим процессом, редактирование статьи;
Л.А. Коломиец: общее руководство лечебным процессом, редактирование статьи;
М.О. Очиров: осуществление лечебного процесса, сбор данных, обзор литературы;
П.В. Суркова, С.А. Табакаев: осуществление диагностического процесса.

Authors' contributions

E.E. Bober: data collection and processing, literature review, article writing and designing;
I.G. Frolova: overall management of the diagnostic process, article editing;
L.A. Kolomiets: overall management of the treatment process, article editing;
M.O. Ochirov: treatment implementation, data collection, literature review;
P.V. Surkova, S.A. Tabakaev: diagnostic implementation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Е. Бобер / E.E. Bober: <https://orcid.org/0000-0002-6235-5611>
И.Г. Фролова / I.G. Frolova: <https://orcid.org/0000-0001-5227-006X>
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
М.О. Очиров / M.O. Ochirov: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>
П.В. Суркова / P.V. Surkova: <https://orcid.org/0000-0001-6845-6037>
С.А. Табакаев / S.A. Tabakaev: <https://orcid.org/0000-0002-1427-0162>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 23.12.2025. **Принята к публикации:** 17.01.2026. **Опубликована онлайн:** 02.07.2026.
Article submitted: 23.12.2025. **Accepted for publication:** 17.01.2026. **Published online:** 02.07.2026.