

## ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

### Авторы номера

Ашрафян Л. А.  
Серов В. Н.  
Сухих Г. Т.  
Манухин И. Б.  
Роговская С. И.  
Сирота Н. А.  
Шмаков Р. Г.  
Урманчеева А. Ф.  
Карева Е. Н.  
Зароченцева Н. В.  
Берлев И. В.  
Рожкова Н. И.  
Антонова И. Б.  
Ульрих Е. А.  
Генс Г. П.  
Алешикова О. И.  
Ивашина С. В.  
Краснопольская И. В.  
Прокопенко С. П.  
Бабаева Н. А.  
и другие

### Лев Андреевич Ашрафян

Интервью с академиком РАН, директором  
Института онкогинекологии и маммологии  
Национального медицинского исследовательского  
центра акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В. И. Кулакова  
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
№ 2 (146), 2018

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология  
№ 2 (146), 2018  
Тема выпуска — Онкогинекология

Включен в Перечень рецензируемых  
научных изданий, в которых должны  
быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук,  
на соискание ученой степени  
доктора наук

Индексирован импакт-фактор РИНЦ:  
5-летний 2016 — 0,374

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология  
Хамошина М. Б., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Боженко В. К., д. м. н., профессор  
Высоцкий М. М., д. м. н., профессор  
Генс Г. П., д. м. н., профессор  
Мингалева Н. В., д. м. н.  
Оразов М. Р., д. м. н.  
Протасова А. Э., д. м. н., профессор  
Сутурина Л. В., д. м. н., профессор  
Тапильская Н. И., д. м. н., профессор

Директор журнала  
Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

Медицинский советник  
Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

Реклама  
reklama@rusmg.ru

Шеф-редактор  
Сергеева Е. Б., e.sergeeva@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е. А., design@rusmg.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4  
из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции  
107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое  
партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано Министерством  
Российской Федерации по делам печати,  
телерадиовещания и средств массовых  
коммуникаций (ПИ № 77-13286  
от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано  
Федеральной службой по надзору в сфере  
массовых коммуникаций, связи и охраны  
культурного наследия (ПИ № ФС77-31946  
от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

За точность сведений об авторах,  
правильность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ»  
Периодичность: 11 номеров в год  
Тираж: 10 000 экз.

На сайте [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) и в научной  
электронной библиотеке eLIBRARY.RU  
доступны полные тексты статей

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

№ 2 (146), 2018

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Академик РАН Л. А. Ашрафян:** «Горжусь нашими учеными, которые сделали очень многое не только для российской, но и для мировой онкогинекологии»

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- 6–9 **Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы**  
Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Кузнецов И. Н.
- 11–14 **Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов**  
Серов В. Н.
- 15–19 **Рак шейки матки и беременность: основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности**  
Голицына Ю. С., Шмаков Р. Г., Хабас Г. Н., Оводенко Д. Л.
- 20–25 **Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки**  
Бабаева Н. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Ивашина С. В., Ашрафян Л. А., Оводенко Д. Л.
- 26–34 **«Подводные камни» цервикального скрининга**  
Фириченко С. В., Манухин И. Б., Роговская С. И., Манухина Е. И.
- 35–40 **Диагностика и лечение рака молочной железы: что изменилось за 20 лет**  
Рожкова Н. И., Прокопенко С. П., Мазо М. Л.
- 41–45 **Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианин зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки**  
Мкртчян Г. Б., Ибрагимов З. Н., Бежанова Е. Г., Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В.
- 46–51 **Расширенные экстирпации матки после химиотерапии у больных раком шейки матки стадии IIB**  
Оводенко Д. Л., Хабас Г. Н., Макарова А. С., Бабаева Н. А., Алешикова О. И., Ашрафян Л. А.
- 52–58 **Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний**  
Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Джиджихия Л. К.
- 59–62 **Дистресс у больных раком яичников**  
Генс Г. П., Сирота Н. А., Олейникова И. Н., Шикина В. Е., Киркин В. В.
- 63–68 **Оценка уровней цитокинов в асцитической жидкости при раке яичников на фоне неoadъювантной химиотерапии**  
Алешикова О. И., Антонова И. Б., Бабаева Н. А., Герфанова Е. В., Шендер В. О., Ашрафян Л. А.
- 69–74 **Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки**  
Смирнова О. А., Бондарев Н. Э., Микая Н. А., Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В.
- 75–79 **Экспрессия рецепторов половых стероидов в парауретральной ткани пациенток с дисфункцией тазового дна**  
Краснопольская И. В., Карева Е. Н., Тихонов Д. А.
- 79 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**
- 80 **НОВОСТИ**

## INTERVIEW

- 4–5 **Academician L. A. Ashrafyan, Russian Academy of Sciences:** "I am proud of our scientists, who have done so much not only for the Russian gynecologic oncology community, but also for their international colleagues"

## GYNECOLOGY

- 6–9 **Early Diagnosis of the Most Common Female Reproductive Cancers: Challenges and Prospects**  
G. T. Sukhikh, L. A. Ashrafyan, I. N. Kuznetsov
- 11–14 **Hormonal and Metabolic Changes in Proliferative Processes and Precancerous Lesions of the Female Reproductive Organs**  
V. N. Serov
- 15–19 **Cervical Cancer and Pregnancy: Main Principles of Cancer Diagnosis and Treatment and Pregnancy Management**  
Yu. S. Golitsyna, R. G. Shmakov, G. N. Khabas, D. L. Ovodenko
- 20–25 **The Role of the Selective Uterine Artery Chemoembolization in Combination Therapy of locally Advanced Cervical Cancer**  
N. A. Babaeva, I. B. Antonova, O. I. Aleshikova, S. V. Ivashina, L. A. Ashrafyan, D. L. Ovodenko
- 26–34 **Pitfalls in Cervical Screening**  
S. V. Firichenko, I. B. Manukhin, S. I. Rogovskaya, E. I. Manukhina
- 35–40 **Diagnosis and Treatment of Breast Cancer: What Has Changed over 20 Years**  
N. I. Rozhkova, S. P. Prokopenko, M. L. Mazo
- 41–45 **Effectiveness of the Indocyanine Green Fluorescence Method for Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Cancer Patients**  
G. B. Mkrtchyan, Z. N. Ibragimov, E. G. Bezhanova, E. A. Ulrich, A. F. Urmancheeva, I. V. Berlev
- 46–51 **Radical Hysterectomy following Chemotherapy in Patients with Stage IIB Cervical Cancer**  
D. L. Ovodenko, G. N. Khabas, A. S. Makarova, N. A. Babaeva, O. I. Aleshikova, L. A. Ashrafyan
- 52–58 **Preventive Vaccination against Cervical Cancer and HPV-associated Disorders: International and National Data**  
N. V. Zarochentseva, Yu. M. Belaya, L. K. Dzhidzhikhiya
- 59–62 **Distress in Ovarian Cancer Patients**  
G. P. Guens, N. A. Sirota, I. N. Oleinikova, V. E. Shikina, V. V. Kirkin
- 63–68 **Assessment of Cytokine Levels in Ascitic Fluid in Patients with Ovarian Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy**  
O. I. Aleshikova, I. B. Antonova, N. A. Babaeva, E. V. Gerfanova, V. O. Shender, L. A. Ashrafyan
- 69–74 **Direct Results of Neoadjuvant Dose-Intensive Chemotherapy with Doxorubicin and Cisplatin in Combination Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer**  
O. A. Smirnova, N. E. Bondarev, N. A. Mikaya, E. A. Ulrich, A. F. Urmancheeva, I. V. Berlev
- 75–79 **Sex Steroid Receptor Expression in the Paraurethral Tissue of Pelvic Floor Dysfunction Patients**  
I. V. Krasnopolskaya, E. N. Kareva, D. A. Tikhonov

## 79 LIST OF ABBREVIATIONS

## 80 NEWS

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology  
No. 2 (146), 2018  
Featured Topic: Gynecologic Oncology

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
5-year impact factor (2016): 0.374

Editor-in-Chief  
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology  
M. B. Khamoshina

### Science Editors:

V. K. Bozhenko  
M. M. Vysotsky  
G. P. Guens  
N. V. Mingaleva  
M. R. Orazov  
A. E. Protasova  
L. V. Suturina  
N. I. Tapilskaya

### Journal Director

E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

### Medical Counselor

O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:  
reklama@rusmg.ru

### Managing Editor

E. B. Sergeeva, e.sergeeva@rusmg.ru

### Journal layout and color scheme

E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

### Photos

Front cover and page 4: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

### Journal Central Office:

23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: 000 MORE Agency

Frequency: 11 issues a year

Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва

**Антиониadi Е. Г.**, г. Москва; **Геппе Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малявин А. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### ■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

**Боровик Т. Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ильина Н. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Короткий Н. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петров Р. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревякина В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сизьякина Л. П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

### ■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

**Ар्यों В. В.**, д. м. н., г. Москва  
**Губайдуллин Р. Р.**, д. м. н., г. Москва  
**Кочетков А. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Овечкин А. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Проценко Д. Н.**, к. м. н., г. Москва  
**Рассулова М. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турова Е. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Бакулин И. Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Бордин Д. С.**, д. м. н., г. Москва  
**Веселов В. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Нечипай А. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Осипенко М. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Старков Ю. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Цуканов В. В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск  
**Шептулин А. А.**, д. м. н., г. Москва  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

### ■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Андреева Е. Н.**, д. м. н., г. Москва  
**Анциферов М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дедов И. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мельниченко Г. А.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петунина Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Прилепская В. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Радзинский В. Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Савельева Г. М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Серов В. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сутурин Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск  
**Фаткуллин И. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань  
**Шестакова М. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

**Авдеев С. Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Аксёнова В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Боева О. И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь  
**Бокерия О. Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Васильева Е. Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Вёрткин А. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Генс Г. П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Илькович М. М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Калинкин А. Л.**, к. м. н., г. Москва  
**Карпова Е. П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Маев И. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мазуров В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург

**Мартынов А. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мисникова И. В.**, д. м. н., г. Москва  
**Степанян И. Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Фитце И.**, д. м. н., профессор, Германия  
**Чазова И. Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Чернеховская Н. Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Школьникова М. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шульженко Л. В.**, д. м. н., г. Краснодар

### ■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

**Гусев Е. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Одинак М. М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Тиганов А. С.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турбина Л. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шамрей В. К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Яхно Н. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ПЕДИАТРИЯ

**Бельмер С. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Горелов А. В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дронов И. А.**, к. м. н., г. Москва  
**Заболотских Т. В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск  
**Козлова Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск  
**Кондюрина Е. Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Конь И. Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Лукушкина Е. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород  
**Малахов А. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Подчерняева Н. С.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревякина В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Студеникин В. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Таточенко В. К.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Щербакова М. Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V. N. Krasnov

E. G. Antoniadis, N. A. Geppe, Yu. A. Karpov, L. V. Luss, A. G. Malayvin, I. N. Pasechnik, A. N. Razumov, M. B. Khamoshina, E. I. Shmelev, P. L. Shcherbakov

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

#### Allergology and Dermatology

T. E. Borovik, N. I. Il'ina, N. G. Korotky, R. V. Petrov, V. A. Revyakina, L. P. Sizyakina

#### Anesthesiology and Critical Care Medicine Medical Rehabilitation

V. V. Arkov, R. R. Gubaidullin, A. V. Kochetkov, A. M. Ovechkin, D. N. Protzenko, M. A. Rassulova, E. A. Turova

#### Gastroenterology

I. G. Bakulin, D. S. Bordin, V. V. Veselov, A. M. Nepochai, M. F. Osipenko, Yu. G. Starkov,

V. V. Tsukanov, A. A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

#### Gynecology and Endocrinology

E. N. Andreeva, M. B. Antsiferov, I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, N. A. Petunina, V. N. Pripleskaya, V. E. Radzinsky, G. M. Savelieva, V. N. Serov, L. V. Suturina, I. F. Fatkullin, M. V. Shestakova

#### Cardiology Internal Medicine

S. N. Avdeev, V. A. Aksyonova, O. I. Boeva, O. L. Bokeria, E. Yu. Vasilieva, A. L. Vyortkin, G. P. Guens, M. M. Il'kovich, A. L. Kalinkin, E. P. Karpova, I. V. Maev, V. I. Mazurov,

A. I. Martynov, I. V. Misnikova, I. E. Stepanyan, I. Fietze, I. E. Chazova, N. E. Tchernekhovskaya, M. A. Shkolnikova, L. V. Shulzhenko

#### Neurology and Psychiatry

E. I. Gusev, M. M. Oдинак, A. S. Tiganov, L. G. Turbina, V. K. Shamrey, N. N. Yakhno

#### Pediatrics

S. V. Belmer, A. V. Gorelov, I. A. Dronov, T. V. Zabolotskiy, L. V. Kozlova, E. G. Kondyurina, I. Ya. Kon', E. F. Lukushkina, A. B. Malakhov, N. S. Podtchernyaeva, V. A. Revyakina, V. M. Studenikin, V. K. Tatochenko, M. Yu. Shcherbakova



## «Горжусь нашими учеными, которые сделали очень многое не только для российской, но и для мировой онкогинекологии»



*Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. Член ассоциации онкологов России, Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации радиологов, Европейской ассоциации гинекологов-онкологов, президент Российского общества специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОРС).*

*Автор более 350 научных статей, 6 монографий, 16 глав в монографиях. Под его руководством защищены 7 докторских и 34 кандидатских диссертации.*

— **Глубокоуважаемый Лев Андреевич, как получилось, что Вы стали онкогинекологом?**

— Совершенно случайно. Я хотел стать хирургом и уже с третьего курса института дежурил в клинике, ассистировал на операциях. При распределении в интернатуру мест по специальности «хирургия» не было, поэтому я выбрал специальность «акушерство и гинекология», также относящуюся к хирургическим. После окончания института поехал по распределению работать в роддом, в котором не оказалось свободных ставок акушера-гинеколога. Зато в онкологическом диспансере была вакантная должность онкогинеколога. Впоследствии в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П. А. Герцена я окончил ординатуру и аспирантуру и с 1982 года начал работать младшим научным сотрудником, а с 1986 года — старшим научным сотрудником Московского научно-исследовательского института рентгенодиагностики (ныне Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России).

— **Какими отечественными достижениями в области онкогинекологии Вы гордитесь?**

— Горжусь нашими учеными, которые сделали очень многое не только для российской, но и для мировой онкогинекологии. Их имена хорошо известны. Ян Владимирович Бохман раньше других пришел к истокам понимания патогенеза рака матки; Лев Александрович

Зильбер сформулировал вирусную теорию происхождения рака, которая является частью нашего знания о развитии злокачественного процесса. Немало выдающихся ученых вышло из Санкт-Петербургской (Ленинградской) школы. Один из них — Владимир Михайлович Дильман — известнейший отечественный онкоэндокринолог и геронтолог, его имя прочно вошло в историю медицинской науки.

— **Можно ли сказать, что в последнее время распространенность онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы возросла? С чем это связано?**

— Распространенность онкологических заболеваний женской репродуктивной системы постоянно растет. В 1980–90-е годы появилась тенденция к снижению заболеваемости раком шейки матки, но уже с 2000-х годов она вновь стала медленно, но уверенно расти. Одногодичная летальность по каждой локализации (шейка матки, тело матки и яичники) по сравнению с показателями 20–30-летней давности продолжает оставаться высокой. Кроме того, сформировалась крайне неблагоприятная тенденция — в популяции больных со злокачественным процессом стала увеличиваться доля пациентов молодого (до 40 лет) возраста. Особенно это заметно при раке шейки матки. Рак у молодых — серьезная проблема для государства. Мы теряем потенциальных матерей, многие из которых не раз могли бы родить. Только

от рака репродуктивных органов четырех локализаций мы ежегодно теряем 7500 женщин до 40 лет. Эти потери следует рассматривать как материнскую смертность.

С чем это связано? С плохой экологией, неправильным питанием, увеличением частоты встречаемости у женщин метаболического синдрома, с ранней сексуальной жизнью, что резко увеличило в популяции молодых женщин присутствие вируса папилломы человека, непосредственного этиологического фактора рака шейки матки.

— **В чем Вы видите проблемы онкологической запущенности в России?**

— Причины в формальном отношении к диспансеризациям, скрининговым программам ранней диагностики онкологических заболеваний. Показатель одногодичной летальности сегодня характеризует уровень ранней диагностики. Ведь если поздно начать терапию, шансов излечить пациента очень мало.

— **Какие методы диагностики сегодня актуальны для выявления онкогинекологических заболеваний на ранней стадии?**

— Если говорить о раке шейки матки, то уже три четверти века для скрининга и ранней диагностики применяется цитологический метод. Его трудно назвать инновационным, но он сохраняет актуальность до сегодняшнего дня.

Выстроена система раннего выявления рака молочной железы. Сейчас

доступны цифровая маммография, различные аппараты с новыми техническими возможностями, их следует широко использовать. Методология известна, необходима соответствующая организация.

**— В чем плюсы и минусы скрининговых программ?**

— Минус один — подобные программы ложатся тяжелым бременем на бюджет нашего здравоохранения, что тормозит их системное и широкое внедрение. Однако подсчитано, что сегодня профилактика и ранняя диагностика способны существенно снизить бремя затрат на лечение онкологических больных. Ежегодно в России количество больных раком молочной железы увеличивается в среднем на 2000. Через 5 лет по сравнению с сегодняшним днем это число возрастет до 10 000. Существующий коечный фонд не рассчитан на такую «прибавку».

**— Что, по Вашему мнению, необходимо изменить в организации медицинской помощи населению, чтобы снизить распространенность онкогинекологических заболеваний?**

— В первую очередь нам необходимо изменить отношение государства к этой проблеме, особенно в той ее области, где мы имеем потери в группе больных молодого возраста. Уровень смертности от онкологических заболеваний — второй в нашей стране. Любая программа здравоохранения, тот же скрининг — большей частью социально-экономическая проблема. Если общество концентрируется на том или ином вопросе, то обеспечиваются и соответствующая организация, финансирование, появляется административный ресурс, без которого, к сожалению, в нашей стране мало что удастся сделать быстро и эффективно. Проблема начинает решаться. Пока нет осознания того, что она существует, мы ничего не можем сделать.

Следующий момент — это внедрение новых разработок в клиническую практику. Наука развивается быстрыми темпами, а внедрение достижений по ряду организационных причин отстает.

**— Чем обусловлено создание Института онкогинекологии и маммологии, организованного на базе НИИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова?**

— Необходимость создания такого института продиктована тем, что сейчас многие онкологические проблемы

решаются не онкологами, а акушерами-гинекологами. Так, решение вопросов, связанных с онкофертильностью, с органосохраняющими операциями, требует интеграции усилий акушера-гинеколога, репродуктолога, онколога.

Работая в недрах акушерско-гинекологической службы, онкологам проще участвовать в реализации скрининговых программ, контролировать и обеспечивать мероприятия по профилактике и реабилитации.

В Центре уже функционируют отделение инновационной онкогинекологии и отделение патологии молочной железы. В планах — открытие отделения профилактики, диагностики и лечения рака яичников. Ежегодно в России регистрируют порядка 12–13 тысяч пациенток с этим заболеванием. Нам удалось понять его патогенетическую сущность и выстроить очень эффективную систему терапии, превышающую по результативности мировые аналоги.

**— Есть ли такое понятие, как индивидуальная программа в онкогинекологии?**

— Любое заболевание по своему механизму развития уникально. Онкологический процесс — не исключение. В медицине отработаны стандарты лечения практически всех заболеваний. Искусство врача — опираясь на эти стандарты, разглядеть те особенности у больного, которое способно сделать излечение быстрым, эффективным, функционально щадящим по возможности и менее затратным. В современной клинической онкологии понятия лечения и реабилитации неразрывны. Миссия лечащего врача не должна завершаться после выполнения основного лечения. По большому счету, и пусть это не покажется пафосным, он — «ангел-хранитель» еще на многие годы.

**— Расскажите, пожалуйста, о перспективах развития превентивной онкогинекологии в России.**

— Превентивная онкогинекология включает комплекс мероприятий по профилактике и ранней верификации генитального рака, предотвращению его рецидивов. Профилактика очень важна в современном обществе, она затрагивает проблемы, связанные с питанием, двигательной активностью человека. Онкогинекологи сегодня не занимаются профилактикой, это задача акушера-гинеколога. Следует отметить, что российские ученые одними из первых

в мире стали задумываться о профилактике. Еще в середине прошлого века об этом говорили академики Н. Н. Петров, Л. М. Шабад. Россия — огромная страна, и модели ранней диагностики должны быть разными с учетом народонаселения, развития здравоохранения региона, материально-технической базы, социально-экономической структуры и так далее. В каждом регионе своя специфика.

Сегодня эффективную систему профилактики можно выстроить с помощью вакцинации, неформальной диспансеризации. Такие меры уже дали некоторые положительные результаты.

**— Какие перемены необходимы в системе образования врачей?**

— Вторая по величине смертности проблема в медицине — онкологические заболевания. Но, несмотря на это, в высшей школе ее преподают в течение короткого времени.

Онкология — такая наука, где интегрированы знания многих медицинских дисциплин. Каждая из них непрерывно прогрессирует, новые диагностические тесты, лечебные методологии, препараты появляются в арсенале врачей. Быть в курсе этих новых достижений очень важно для современного успешного онколога. Поэтому необходима продуманная система непрерывного образования. Отчасти сегодня эту задачу выполняют многочисленные конгрессы и конференции.

По инициативе РОСОРС с 14 по 16 февраля в Москве пройдет II Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы», где на одной площадке соберутся акушеры-гинекологи, онкогинекологи и маммологи.

**— Что бы Вы хотели сказать в качестве напутствия Вашим коллегам — нашим читателям?**

— Помимо скальпеля, лучевой и химиотерапии, используемых в онкогинекологии, есть еще очень важный элемент лечения — милосердие. Онкологический больной — очень своеобразный и тяжелый, с подавленным внутренним миром. Один из залогов успеха — личный контакт врача с больным, которого нужно настроить на успех лечения и по возможности сохранение прежнего образа жизни, социальной и трудовой активности.

Специально для *Доктор.Ру*  
Антониади Е. Г.

# Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы

Г. Т. Сухих, Л. А. Ашрафян, И. Н. Кузнецов

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

**Цель статьи:** обозначение и описание принципов и возможностей ранней диагностики рака женских репродуктивных органов трех локализаций (молочная железа, шейка матки, эндометрий), позволяющей существенно снизить распространенность запущенных стадий рака.

**Основные положения.** В статье рассмотрены основные условия, обеспечивающие раннюю диагностику рака молочной железы (РМЖ), шейки матки (РШМ), эндометрия (РЭ), а также наиболее значимые трудности, существующие на этапе скрининга. Представлены необходимые расчетные показатели в рамках скрининга по всем трем локализациям.

**Заключение.** Реализация результативного скрининга и эффективная ранняя диагностика открывают перспективы выявления наиболее частых локализаций рака органов женской репродуктивной системы (РМЖ, РШМ, РЭ) на относительно ранних стадиях, что в первую очередь позволит снизить одногодичную летальность и повысит 5-летнее излечение.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак шейки матки, рак эндометрия, скрининг, ранняя диагностика, маммография, цитологический метод, М-эхо.

## Early Diagnosis of the Most Common Female Reproductive Cancers: Challenges and Prospects

G. T. Sukhikh, L. A. Ashrafyan, I. N. Kuznetsov

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

**Objective of the Paper:** To identify and describe the principles and potential of early diagnosis for three female reproductive cancers (breast, cervical, and endometrial cancer), which helps significantly reduce the prevalence of advanced stage cancers.

**Key Points:** This paper outlines key prerequisites for early diagnosis of breast, cervical, and endometrial cancers, and discusses the most significant challenges encountered during screening. Also included is a list of estimated parameters for use in screening for all three cancers.

**Conclusion:** Effective screening and early diagnosis open up new possibilities for detecting the most common female reproductive cancers (breast, cervical, and endometrial cancer) at relatively early stages, with the most important results being the reduction of one-year mortality and increases in five-year cure rates.

**Keywords:** breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer, screening, early diagnosis, mammography, cytology, M-mode ultrasound.

В качестве основных локализаций в рамках проблемы ранней диагностики рака органов репродуктивной системы женщины следует обозначить молочную железу, шейку матки и эндометрий. Именно эти три локализации формируют основной пул заболеваемости (более 80%) и смертности (более 76%). Но самое главное, именно при этих трех локализациях разработаны и апробированы методы, обеспечивающие раннюю диагностику. Современный взгляд на проблему сводится к необходимости не избирательного, а комплексного (включающего основные локализации) подхода к ранней диагностике рака органов женской репродуктивной системы.

### МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

В Российской Федерации в 2016 г. выявлены более 69 тыс. новых случаев рака молочной железы (РМЖ) [1]. Около трети больных (29,7%) поступают на лечение с III–IV стадией заболевания, а смертность в течение первого года с момента установления диагноза достигает 6,4%. Ежегодно в России от РМЖ умирают более 22,7 тыс. женщин

(в 1983 г. — 12,5 тыс.). В структуре смертности от злокачественных процессов доля РМЖ составляет 17,1% [2–4].

Повышение риска РМЖ зависит от самых разнообразных факторов. К их числу относят репродуктивный анамнез (раннее менархе, поздняя менопауза, бесплодие), активность яичников — длительный репродуктивный период (число овуляций более 350–400), генетические особенности, характер питания и специфические эндокринные факторы.

*Маммография как метод скрининга РМЖ и ее эффективность.* Опыт западноевропейских стран показывает, что после широкого внедрения маммографического обследования структура стадийности существенно изменилась в сторону увеличения выявления начальных форм заболевания. Это привело к уменьшению показателей смертности. В тех регионах мира, где маммологический скрининг отсутствует, смертность продолжает увеличиваться.

Основная цель маммографического скрининга — снижение удельного веса запущенных стадий заболевания, что, в свою очередь, уменьшает смертность от рака. Опыт, накопленный за прошедшие 20 лет, показывает, что задачи

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: L\_ashrafyan@oparina4.ru  
Кузнецов Игорь Николаевич — к. б. н., заместитель директора Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i\_kuznetsov@oparina4.ru  
Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: g\_sukhikh@oparina4.ru



маммологического скрининга могут быть гораздо более обширными. Возможность обнаружения рака на доклинической стадии (карцинома *in situ*) открывает реальную перспективу для органосохраняющих вариантов лечения.

Рассмотрим ряд аргументов, обосновывающих необходимость ранней диагностики РМЖ. Темпы роста при злокачественном процессе в молочной железе сильно варьируют, но в среднем размеры опухоли увеличиваются вдвое за 100 дней. Таким образом, одна злокачественная клетка превращается в клинически определяемую массу (около 1 см<sup>3</sup>) за 10 лет [5]. За этот период происходит от 30 до 40 удвоений. Чаще всего пациентки сами нащупывают опухоль, лишь когда размеры ее достигают 2,5 см. При этом варианте почти у 50% пациенток уже заинтересованы лимфатические узлы.

Маммография позволяет обнаружить опухоль гораздо меньшего объема. Кроме того, маммография остается единственным методом, показывающим скопления микроскопических кальциевых отложений (менее 1 мм), которые часто ассоциированы со злокачественным процессом. Отмечено, что при 5 и более микрокальцинатах РМЖ диагностируют более чем у 25% женщин. Ложноотрицательные результаты при маммографии отмечают в 5–10% наблюдений, т. е. пальпируемые уплотнения оказываются рентгенологически невидимыми. В подобных ситуациях необходима биопсия вне зависимости от данных маммографии.

Как уже было отмечено, маммография позволяет снизить смертность от РМЖ. Так, ежегодное ее проведение у женщин старше 35 лет, проживающих в Нейменгене, способствовало уменьшению этого показателя на 50% [6]. Первое рандомизированное контролируемое исследование эффективности маммографии было предпринято в Швеции в 1977 году [7]. Оно продемонстрировало общее снижение смертности на 24%, а среди женщин 50–69 лет — на 29%, причем эти результаты были получены при повторении маммографии с интервалом 3 года и проведении ее только в медиолатеральной косой позиции. Скрининговая маммография, по прогностическим данным, способна снижать смертность женщин старше 50 лет на 30% [8].

Возникает вопрос об эффективности скрининговой маммографии у женщин моложе 50 лет. Исследования в рамках Американского проекта по ранней диагностике РМЖ показали, что у не достигших этого возраста данный метод столь же эффективен, как и у женщин старше 50 лет [9, 10].

В чем заключается трудность маммографического скрининга РМЖ у молодых женщин? Трудность интерпретации при маммографии заключена в различной плотности ткани железы, периодически меняющейся как на протяжении менструального цикла, так и с годами (3–5 лет), в то время как в постменопаузе формирующаяся жировая инволюция уменьшает маммографическую плотность, тем самым создавая более благоприятные условия для оценки минимальных изменений в молочной железе.

По нашему мнению, маммографию следует настоятельно рекомендовать женщинам моложе 50 лет, относящимся к группам повышенного риска. Женщины, среди ближайших родственниц которых были случаи этого заболевания, должны ежегодно проходить маммографию, начиная за 5 лет до того возраста, когда рак был диагностирован у родственницы. Молодые женщины без явных факторов риска должны знать, что у 50 из 1000 женщин обнаруживаются изменения, требующие дальнейших диагностических исследований, при которых выявляется один случай инвазивного рака и один — неинвазивной опухоли [11].

Особые проблемы возникают у пожилых женщин. Они реже проходят маммографию в силу своих ошибочных убеждений или же упущений врача, курирующего их. Эффективность и экономическая целесообразность маммографии у женщин старше 75 является элементом дискуссии, и точка зрения многих исследователей свидетельствует о равнозначной эффективности ее проведения раз в один и раз в два года. Ни для кого не секрет, что опасность РМЖ возрастает по мере старения.

Еще раз обозначим ряд рекомендаций по скринингу РМЖ:

- все женщины, достигшие 18 лет, должны научиться самостоятельно обследовать свою молочную железу;
- всем женщинам старше 35 лет ежегодно следует проходить осмотр у врача;
- женщины, среди ближайших родственниц которых были случаи этого заболевания, должны ежегодно проходить маммографию;
- маммографию у женщин в возрасте от 40 до 50 лет необходимо проводить каждые 2 года, если отсутствуют факторы риска, и ежегодно — при их наличии;
- маммографический скрининг женщин старше 50 лет нужно производить каждые 2 года (при условии отсутствия факторов риска).

*Некоторые расчетные показатели по скринингу РМЖ в РФ.* Общее число женщин, подлежащих скринингу по РФ, — 34 млн 774 тыс., ежегодно (с интервалом в 3 года) необходимо выполнить обследование 11 млн 591 тыс. Это потребует ежедневного выполнения 51 515 маммографических исследований. По нормативным данным, за одну смену врач-маммолог должен осмотреть и обследовать 14 женщин, а рентгенолаборант — выполнить 24 маммограммы. Для обследования женского населения в 100 000 человек в возрастном интервале 35–65 лет в течение одного года необходимо предусмотреть 32 врачебные ставки и 18,5 ставок рентгенолаборанта.

## РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Как ни при какой другой локализации, цитологический метод при диагностике рака шейки матки (РШМ) дает возможность практического исключения запущенных вариантов заболевания. Сочетая цитологический скрининг с широким использованием вторичной профилактики, некоторые страны (например, Финляндия) свели к минимуму смертность от него. Опыт Финляндии показывает, что только государственная поддержка при продуманной организации и эффективной методологии могут обеспечить положительный результат.

Многие аспекты РШМ хорошо изучены. Это одна из немногих локализаций, где четко обозначен этиологический фактор (ВПЧ), достаточно изучен первый каскад молекулярно-генетических процессов (белки E6, E7, теломеразная активность). Данные достижения позволяют наряду с цитологическим скринингом осуществлять ряд молекулярно-биологических тестов, указывающих на канцерогенную направленность при различных вариантах дисплазий шейки матки.

Этот аспект проблемы достаточно важен, так как дает возможность дифференцировать лечебные мероприятия при предраке шейки матки. Обратимся к цифрам, которые представлены в работе М. Е. Sherman и соавт. [12]. Они свидетельствуют о том, что клинические проявления ВПЧ-инфекции в популяции американских женщин имеют место более чем в 10 млн наблюдений. При этом только у 2 млн диагностируют *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) 1–2, у 60 тыс. — CIN 3, и лишь у 15 тыс. развивается инвазивная



карцинома. Более того, только у 3% пациенток CIN 1–2 далее прогрессирует в рак, а CIN 3 — менее чем у 12%.

Отсюда возникают немаловажные вопросы: какова лечебная тактика при выявлении дисплазии, каков принцип отбора больных, у которых вероятность прогрессии в рак достаточно велика? Иными словами, реализация широкомасштабного цитологического скрининга при РШМ неминуемо приведет к необходимости увеличения коечного фонда гинекологических клиник, в то время как использование молекулярно-биологических тестов в сочетании с цитологическим методом станет сдерживающим фактором и снимет необоснованное напряжение в работе гинекологической службы и коечного фонда.

Другая важная часть проблемы — наличие специалистов-цитологов. К сожалению, прошедшие 20 лет стали годами потерь, когда многие цитологи вынуждены были уйти из профессии, а пополнения практически не было. Без достаточного количества высококлассных цитологов проблему ранней диагностики РШМ будет очень трудно решить.

Цитологические исследования, направленные на выявление ранних стадий неопластических процессов шейки матки, по-прежнему являются основным лабораторным элементом скрининговых программ и самым массовым анализом в гинекологии и онкогинекологии. Основные недостатки цитологического исследования — высокая степень субъективности и трудоемкость анализа. Качество интерпретации его результатов в значительной степени зависит от опыта и квалификации персонала. Поэтому данный тип анализа не отвечает главным требованиям к оптимальному скрининговому тесту — унификации методов оценки и минимизации субъективной составляющей описания результатов. Другими словами, массовые лабораторные исследования должны быть не индивидуальным творчеством высококлассного специалиста, а понятным, технологически воспроизводимым процессом.

Широкое распространение получил метод типирования ВПЧ с помощью ПЦР. Он имеет большую диагностическую значимость и позволяет идентифицировать отдельные типы ВПЧ. Однако его использование приводит к значительной гипердиагностике, так как примерно в 80% наблюдений инфицирование ВПЧ имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией вируса. Таким образом, положительный результат при ПЦР на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака.

Несовершенство существующих лабораторных методов раннего выявления цервикальных неоплазий заставляет снова и снова искать маркер, обозначающий патологический процесс, обладающий высокими специфичностью и прогностической значимостью. Таким тестом, по нашему глубокому убеждению, может служить определение уровня онкобелка E7.

Наличие онкобелка E7 в цервикальных пробах может рассматриваться как однозначное свидетельство начавшегося процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ. Неоспоримым достоинством E7 как онкомаркера является и то, что в норме этот белок в тканях не синтезируется. Его происхождение полностью связано с жизненным циклом интегративной формы ВПЧ-инфекции. Преимущество метода заключается также и в том, что он легко воспроизводим и максимально независим от человеческого фактора. Следует особо отметить, что разработка этого направления ранней диагностики РШМ представляет собой достижение российской науки [13, 14].

*Некоторые расчетные показатели по скринингу РШМ в РФ.* Возрастной интервал — 20–65 лет, общее число женщин, подлежащих скринингу по РФ, — 51 млн 892 тыс. Ежегодно необходимо (с интервалом в 3 года) выполнить обследование 17 млн 297 тыс. женщин. Это потребует ежедневного выполнения 276 877 цитологических исследований. По нормативным данным, за одну смену врач-цитолог должен просмотреть 29 мазков, лаборант — подготовить 72 стекла-препарата. Для обследования женского населения в 100 000 человек в возрастном интервале 20–65 лет в течение одного года необходимо предусмотреть 16 врачебных ставок и 6 ставок лаборанта.

## РАК ЭНДОМЕТРИЯ

В 2016 г. в РФ были диагностированы более 25 тыс. новых случаев заболевания раком тела матки, III–IV стадии диагностируют лишь в 15,2% наблюдений. Однако если учесть особенности классификации рака тела матки, то некоторые случаи, относящиеся к I стадии (варианты заболевания, имеющие глубокую инфильтрацию миометрия), и практически полностью II стадия являются запущенными, с неблагоприятным прогнозом болезни. Учитывая эти категории, удельный вес пациенток с запущенными вариантами рака эндометрия (РЭ) объективно составляет 40–45%. Смертность в течение первого года с момента установления диагноза — 9,1%.

Среди больных раком тела матки преобладают женщины старше 50 лет (86,9%). Средний возраст пациенток составляет 59–62 года. Иными словами, РЭ — это прежде всего постменопаузальный рак. Данный фактор чрезвычайно важен, так как именно состояние постменопаузального эндометрия (линейный тип М-эхо) формирует некоторое понятие нормы при ультразвуковом сканировании, что может и должно быть использовано в качестве скринингового теста. Исследования по ультразвуковому скринингу РЭ наиболее интенсивно проводили в 1990-х гг. [15–17]. В итоге многие исследователи пришли к единому мнению, что чувствительность (более 90%) и специфичность (около 90%) трансвагинального ультразвукового сканирования у пациенток постменопаузального периода позволяет рекомендовать его в качестве эффективного метода ранней диагностики рака тела матки.

*Некоторые расчетные показатели по скринингу РЭ в РФ.* Общее число женщин, подлежащих скринингу по РФ, — 18 млн 220 тыс. Ежегодно (с интервалом в 3 года) необходимо выполнить обследование 6 млн 73 тыс. Это потребует ежедневного выполнения 26 991 УЗИ. По нормативным данным, за одну смену врач ультразвуковой диагностики должен произвести 17 исследований. Для обследования женского населения в 100 000 человек в возрастном интервале 45–65 лет в течение одного года необходимо предусмотреть 26 врачебных ставок специалистов ультразвуковой диагностики и 13 ставок лаборантов.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные принципы ранней диагностики по трем локализациям рака репродуктивных органов у женщин способны создать предпосылки для выявления онкологического процесса на относительно ранних стадиях, что в первую очередь может позволить снизить одногодичную летальность и повысит 5-летнее излечение. Как известно, методология ранней диагностики в отношении трех локализаций рака женской репродуктивной системы отработана в разные периоды еще в прошлом веке. Сегодня мы четко

представляем слабые звенья ее практической реализации и предлагаем ряд разработанных приемов ее усовершенствования (маммография, цитологический скрининг, ВПЧ-

тест, тест-система на белок E7 для рака шейки матки, УЗИ и биопсия эндометрия), соответствующих принципам скрининга ВОЗ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.; 2018. 249 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.; 2018. 249 s. (in Russian)]
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2010. 196 с. [Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2009 godu. M.: FGU "MNIOI im. P. A. Gertsena"; 2010. 196 s. (in Russian)]
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2010. 256 с. [Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2008 godu. M.: FGU "MNIOI im. P. A. Gertsena"; 2010. 256 s. (in Russian)]
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2007. 252 с. [Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2005 godu. M.: FGU "MNIOI im. P. A. Gertsena"; 2007. 252 s. (in Russian)]
- Wertheimer M. D., Costanza M. E., Dodson T. F., D'Orsi C., Pastides H., Zapka J. G. Increasing the effort toward breast cancer detection. *JAMA*. 1986; 255(10): 1311–5.
- Verbeek A. L. M., Holland R., Sturmans F., Hendriks J. H. C. L., Miravunac M., Day N. E. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975–1981. *Lancet*. 1984; 1(8388): 1222–4.
- Nyström L., Rutqvist L. E., Wall S., Lindgren A., Lindqvist M., Ryden S. et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. *Lancet*. 1993; 341(8851): 973–8.
- Рожкова Н. И. Современное состояние маммологической службы в Российской Федерации. М., 2009. [Rozhkova N. I. Sovremennoe sostoyanie mammologicheskoi sluzhby v Rossiiskoi Federatsii. M., 2009. (in Russian)]
- Eddy D. M., Hasselblad V., McGivney W., Hendee W. The value of mammography screening in women under age 50 years. *JAMA*. 1988; 259(10): 1512–9.
- Miller A. B., Baines C. J., To T., Wall C. Canadian National Breast Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can. Med. Assoc. J*. 1992; 147(10): 1459–76.
- Kerlikowske K., Grady D., Barclay J., Sickles E. A., Eaton A., Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and history of breast cancer. *JAMA*. 1993; 270(20): 2444–50.
- Sherman M. E., Schiffman M., Cox J. T.; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94(2): 102–7.
- Киселев В. И., Свешников П. Г., Барановский П. М., Лунова Е. В., Глазко И. И., Ашрафян Л. А. Онкобелок E7 вируса папилломы человека — новый маркер ранних стадий канцерогенеза. *Terra Medica*. 2011; 1: 35–9. [Kiselev V. I., Sveshnikov P. G., Baranovskii P. M., Lipova E. V., Glazko I. I., Ashrafyan L. A. Onkobelok E7 virusa papillomy cheloveka — novyi marker rannikh stadii kantserogeneza. *Terra Medica*. 2011; 1: 35–9. (in Russian)]
- Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Babaeva N. A., Khunova L. Z. Diagnostic and predictive value of oncoprotein E7 in cervical intraepithelial neoplasia. In: *EUROGIN 2012*, July 8–11. Prague; 2012: 177.
- Ашрафян Л. А. Современные принципы раннего выявления рака эндометрия. Методические рекомендации. М.; 1990. 23 с. [Ashrafyan L. A. Sovremennye printsipy rannego vyuyavleniya raka endometriya. Metodicheskie rekomendatsii. M.; 1990. 23 s. (in Russian)]
- Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова В. Л. Современные возможности сонографии в первичной и уточняющей диагностике рака эндометрия. *Вопр. онкологии*. 1999; 45(1): 87–92. [Ashrafyan L. A., Kharchenko N. V., Ogryzkova V. L. Sovremennye vozmozhnosti sonografii v pervichnoi i utochnyayushchei diagnostike raka endometriya. *Vopr. onkologii*. 1999; 45(1): 87–92. (in Russian)]
- Dordoni D., Groli C., Polo C., Tassi P. G. The possible role of transvaginal sonography (TVS) in case of postmenopausal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1992; 2(suppl.1): 93. 

### Библиографическая ссылка:

Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Кузнецов И. Н. Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 6–9.

### Citation format for this article:

Sukhikh G. T., Ashrafyan L. A., Kuznetsov I. N. Early Diagnosis of the Most Common Female Reproductive Cancers: Challenges and Prospects. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 6–9.

# Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов

В. Н. Серов

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Полиэтиологичность рака как бы исключает возможность существования общих условий для каждой его формы. Однако анализ гормонального канцерогенеза позволил В. М. Дильману (1983) выделить три общих условия, способствующих развитию рака: это увеличение числа делящихся клеток, снижение антираковой иммунной активности, уменьшение активности репарации ДНК. Под влиянием эстрогенов, особенно в условиях дефицита прогестагенов (прогестерона), число делящихся клеток и возможность их перерождения возрастают. Абсолютная или относительная гиперэстрогения способствует пролиферации клеток. Особая роль в нарушении обмена эстрогенов отводится эстрогенам, синтезированным в жировой ткани. Дело не столько в ожирении, сколько в измененном метаболизме. Можно с уверенностью говорить о том, что метаболические нарушения — тот эпигенетический фон, на котором все чаще появляются гиперпластические и предраковые изменения.

Метаболический синдром ведет к иммунодепрессии. Последняя является вторым, наряду с гиперэстрогенией, фактором, вызывающим канкрофилию. Понятие канкрофилии определяет предрасположенность к развитию злокачественного заболевания.

**Ключевые слова:** гиперэстрогения, метаболические нарушения, гиперпластические и предраковые изменения, эпигенетический фон, канкрофилия.

## Hormonal and Metabolic Changes in Proliferative Processes and Precancerous Lesions of the Female Reproductive Organs

V. N. Serov

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

The multifactorial nature of cancer would appear to exclude any common preconditions for all forms of the disease. In a 1983 analysis of hormonal carcinogenesis, however, V. M. Dilman distinguished three common features promoting the development of cancer: an increase in the number of proliferating cells, reduced anticancer immune activity, and a decline in DNA repair activity. Estrogens, especially under progestin (progesterone)-limiting conditions, increase the number of proliferating cells and the probability of their transformation. An absolute or relative excess of estrogen contributes to cell proliferation. Estrogens synthesized in fat cells are thought to play a particularly important role in estrogen metabolism disturbances. The disturbed metabolism is more important than obesity per se. It is certain that metabolic impairment acts as the epigenetic setting in which hyperplastic and precancerous lesions occur with increasing frequency.

Metabolic syndrome contributes to immunosuppression, which is the second most important causal factor, after hyperestrogenism, in cancrophilia. Cancrophilia refers to a susceptibility to carcinogenesis.

**Keywords:** hyperestrogenism, metabolic disturbances, hyperplastic and precancerous lesions, epigenetic background, cancrophilia.

**П**роблема предупреждения, распознавания и лечения злокачественных опухолей является одной из наиболее важных в медицине. Современный уровень знаний дает возможность не только рано ставить диагноз злокачественного заболевания, но и проводить профилактику. Профилактика проводится путем улучшения общегигиенических условий внешней среды. Последние годы показали нарастающие трудности в сохранении и улучшении среды обитания. Заметный рост влияния промышленной деятельности на климат, запасы воды, загрязнение почвы и естественных водоемов свидетельствуют о необходимости интенсификации усилий по сохранению экологии и ее улучшению.

Индивидуальная профилактика основана на выявлении состояний, предшествующих развитию злокачественных заболеваний. Профилактические мероприятия во многом определяются учением о предраке.

В соответствии с концепцией предрака Л. М. Шабад утверждал: «Каждый рак имеет свой предрак» [1]. Однако каждый рак имеет свою уникальную причину, и предрак эндометрия отличается от предрака шейки матки или молочных желез.

Кроме того, представление о полиэтиологичности рака, основанное на разграничении вирусного, гормонального,

химического, физического канцерогенеза, как бы исключает возможность существования общих условий для каждой формы рака.

Однако анализ гормонального канцерогенеза позволил В. М. Дильману (1983) выделить три общих условия, способствующих развитию рака [2]. Одно из них — это увеличение числа делящихся клеток, второе — снижение антираковой иммунной активности, третье — уменьшение активности репарации ДНК.

Рост числа делящихся клеток способствует появлению аномалий развития, накоплению дефектов ДНК и раковых изменений.

Концепция противоопухолевого иммунитета наиболее четко сформулирована в представлении об иммунологическом надзоре, который направлен на удаление измененных, прежде всего опухолевых, клеток [3].

Под влиянием эстрогенов, особенно в условиях дефицита прогестагенов (прогестерона), число делящихся клеток и возможность их перерождения возрастают.

Дисфункциональные состояния в системе репродукции проявляются дефицитом прогестерона вследствие нарушения овуляции или недостаточности 2-й фазы менструального цикла. Рост числа больных миомой матки и эндометриозом

половых органов, раком тела и шейки матки, раком молочной железы может быть связан с дисфункциональными состояниями репродуктивной системы.

Если ранее в течение репродуктивного периода у женщин было 60–70 менструаций, то в настоящее время — 300–400. В связи с высокой эндокринной активностью в системе репродукции возникает большая вероятность аномального развития пула пролиферирующих клеток.

Происходит постепенное, но значительное увеличение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы со снижением чувствительности к влиянию периферических гормонов, прежде всего эстрогенов. Следовательно, функция гипоталамуса повышается, и возрастает количество стимулирующих веществ — либеринов гипоталамического и гипофизарного происхождения. Саморазвитие генеративной функции во многом детерминировано тем, что стимулирующие факторы преобладают над ингибирующими. Обеспечение генеративной функции контролируется не только состоянием гипофизарно-яичниковой системы, но и дополнительными стимулирующими влияниями со стороны надпочечников, лимбических образований. В то же время ингибирующие факторы преимущественно представлены гормонами эпифиза. Создается состояние некоторой физиологической «асимметрии» в системе регуляции репродуктивного комплекса, обуславливающее персистирующую стимуляцию и обеспечивающее саморазвитие генеративной функции.

В гипоталамусе 7 либеринов и только 3 статина. С возрастом гипоталамическая активность возрастает, и в итоге функция яичников «выключается». В то же время повышенное количество эстрогенов индуцирует пролиферативные процессы в тех органах, где расположены эстрогенные рецепторы, преимущественно в эндометрии, молочной железе, миометрии, яичниках. Вначале функциональные изменения компенсируются и могут ликвидироваться, в дальнейшем способны переходить в патологию.

Преобладание стимулирующих факторов можно определить как асимметрию в системе репродукции [4]. Регуляция менструальной функции находится под возрастающим стимулирующим влиянием. Однако естественным тормозящим фактором является беременность. Сама беременность и лактация обеспечивают естественный «отдых» в системе репродукции. Повторение беременности и лактации 3–4 раза дает период в 10–12 лет «торможения» репродукции. Вследствие этого уменьшается активность гипоталамо-гипофизарной системы и периферических эндокринных желез.

Отсутствие беременности определяет продолжающуюся овуляцию, менструацию, возрастающую стимуляцию репродуктивной системы. В современных условиях у женщины чаще бывает 1–2 беременности и несколько аборт. Малое число родов, повторные аборты, производственные вредности создают эколого-репродуктивный дисбаланс [4], неблагоприятно воздействующий на репродуктивную функцию.

Изучая отрицательное влияние повторных аборт и патологических родов, мы показали развитие у некоторых женщин метаболического синдрома с типичными клиническими проявлениями — ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью [5–7]. Он вызывает недостаточность 2-й фазы менструального цикла, дефицит прогестерона с относительной или абсолютной гиперэстрогенией. Возникает гиперплазия эндометрия и миометрия. Изменяются яичники, чаще по типу поликистозных или преимущественно гипертекоза. Поликистозные

яичники развиваются через 4–5 лет после стресса или на фоне хронического стресса.

Подобный механизм образования поликистозных яичников был нами подтвержден в эксперименте [4]. У подопытных крыс на фоне круглосуточного освещения, периодического бездвижения или помещения в ванночку с водой всегда нарушался овариальный цикл, и развивались поликистозные яичники. В 70–80-е годы прошлого века и в настоящее время поликистозные яичники рассматривают как фактор риска предрака. Это справедливо лишь частично, т. к. сами поликистозные яичники вторичны по отношению к метаболическому синдрому. Последний, неуклонно развиваясь, вызывает гипертоническую болезнь, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, дислипидемию, поликистозные яичники и ряд других заболеваний.

Распространенное мнение о роли поликистозных яичников в развитии ожирения, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонической болезни, ошибочно. Поликистозные яичники возникают в результате метаболического синдрома.

Можно с уверенностью говорить о том, что метаболические нарушения являются тем эпигенетическим фоном, на котором все чаще появляются гиперпластические и предраковые изменения. Сама по себе жировая ткань вырабатывает эстрогены. Дело не столько в ожирении, сколько в измененном метаболизме.

Абсолютная или относительная гиперэстрогения способствует пролиферации клеток. Метаболический синдром ведет к иммунодепрессии. Повышение функции надпочечников, инсулинорезистентность, гиперлипидемия ведут к иммунодепрессии. Последняя является вторым, наряду с гиперэстрогенией, фактором, вызывающим канкрофилию [8].

Понятие канкрофилии определяет предрасположенность к развитию злокачественного заболевания. Факторы генетической предрасположенности особенно активно проявляются при наличии канкрофилии. Понятие предрака чаще рассматривается при морфологическом изменении тканей — гиперплазии эндометрия, дисплазии плоского эпителия шейки матки, атипии эпителия протоков молочных желез.

Особая роль в нарушении обмена эстрогенов отводится эстрогенам, синтезированным в жировой ткани. В жировой ткани синтезируются андрогены, эстрадиол, дегидроэпиандростерон, тестостерон; с помощью ароматазы, дегидрогеназы, 5 $\alpha$ -редуктазы все преобразуется в эстрогены и эстрогеноподобные феностероиды.

В печени с помощью фермента цитохрома P450 эстрогены преобразуются в несколько метаболитов. Метаболит 2-гидроксиэстрон (2-OHEI) действует на клетки-мишени физиологически. Метаболит 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -OHEI) связывают с повышенной пролиферацией клеток и возникновением гиперплазии доброкачественных опухолей. Метаболит 4-гидроксиэстрон (4-OHEI) ответственен за развитие злокачественных заболеваний.

В норме уровень 2-OHEI превышает таковой 16 $\alpha$ -OHEI в 2–6 раз; преобладание 16-го метаболита над вторым создает повышенный риск развития злокачественных заболеваний.

Во многих странах с 2001 г. с целью выделения групп риска и оценки эффективности эстрогенового баланса определяется отношение 2-OHEI/16 $\alpha$ -OHEI. Соотношение метаболитов эстрогенов является надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей [9].



Клинические изменения также позволяют выявить факторы риска злокачественных заболеваний. Всеми признано, что возраст, несомненно, играет существенную роль в развитии предраковых состояний. После 50 лет в результате возрастных изменений иммунной системы снижается антираковый контроль, сохраняются и могут пролиферировать аномальные клетки.

В настоящее время известна роль метаболических изменений (ожирения, гипертензии, инсулинорезистентности), создающих клинику предраковых состояний, особенно для гормонально-зависимых злокачественных заболеваний — рака эндометрия, молочной железы, толстой кишки.

Гиперплазия эндометрия и рак матки чаще (до 70%) имеют метаболический фон — нарушения овуляции и менструации, изменения в яичниках по типу склерокистозных.

Наблюдая большую группу больных с простой и сложной гиперплазией эндометрия, раком матки, мы регулярно отмечали у них метаболический синдром. Пациентки с атипией эндометрия и раком без метаболического фона представляют собой особую группу. Согласно мнению Я. В. Бохмана [8], рак эндометрия имеет две клинические формы — с ожирением, артериальной гипертензией, диабетом и без выраженных метаболических изменений. Вторая форма рака как бы проходит без гормональной зависимости. Правда, обращают особое внимание на склерокистозные яичники как источник прямой или относительной гиперэстрогемии.

В наших работах показано, что поликистозные яичники возникают вторично, вследствие метаболических изменений [5, 7]. По сути, поликистозные яичники являются одним из проявлений метаболического (нейроэндокринного) синдрома. Однако следует иметь в виду динамику формирования поликистозных яичников. Метаболический синдром имеет тенденцию к развитию, не сразу возникают и изменения в яичниках. По нашим данным, после осложненной беременности и родов поликистозные яичники развиваются в течение 5–7 лет.

Менструальная функция претерпевает закономерные изменения — недостаточность 2-й фазы менструального цикла сопровождается относительной гиперэстрогемией, т. е. нейтрализующее действие прогестерона снижается. У некоторых больных возникают маточные кровотечения на фоне опсоменореи. Нередко изменения менструального цикла совпадают с менопаузой, и клиника рассматривается как проявления климактерического синдрома.

Нельзя забывать, что в переходном периоде простая гиперплазия эндометрия является физиологическим состоянием и проходит самостоятельно. У женщин с метаболическим синдромом чаще развивается сложная и атипическая гиперплазия эндометрия, в половине случаев переходящая в рак эндометрия. Согласно нашим данным, у женщин с метаболическим синдромом на фоне аменореи может развиваться рак эндометрия [10].

В последние годы активно изучаются особенности клеточных сигналов, обусловленных эстрогенами на уровне генетики, фармакологии, биохимии. Еще В. М. Дильман [2, 11] отмечал необычное действие эстрогенов, несмотря на их низкое содержание в крови. Он выделял группу «неклассических» эстрогенов, не определяющихся обычными методами лабораторной диагностики, но проявляющих выраженную пролиферативную активность.

Повышение уровня 16 $\alpha$ -ОНЕ1 увеличивает риск развития опухолей в эстроген-зависимых тканях, при росте уровня 2-ОНЕ1 отмечается тенденция к гибели опухолевых клеток и уменьшению их дальнейшего образования.

Клиницисты обращают внимание на то, что эстроген-зависимые опухоли у женщин возникают в пери- и постменопаузальном периоде, когда функция яичников снижена и синтез эстрогенов в яичниках незначителен. Оказалось, что резко увеличивается синтез эстрогенов жировой тканью, кроме того, увеличивается продукция 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и понижается уровень 2-ОНЕ1. Тем самым нарушается взаимоотношение метаболитов с преобладанием 16 $\alpha$ -ОНЕ1. Предполагают ведущую роль производного эстрадиола 16 $\alpha$ -ОНЕ1 в запуске механизмов развития опухолевых процессов в гормон-чувствительных тканях. Зависимость риска развития опухоли молочной железы от метаболитов эстрогена установлена на большом числе пациенток. Соотношение метаболитов 2/16 служит хорошим прогностическим маркером на этапе лечения рака молочных желез [2, 12].

В работах по лечению и профилактике раковых заболеваний показано положительное терапевтическое действие индол-3-карбинола, являющегося растительным препаратом, полученным из крестоцветных, особенно брокколи [13, 14].

Как известно, рак шейки матки возникает вследствие инфицирования ВПЧ, и гормональная составляющая кажется неоднозначной. Однако было отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстроген-чувствительных зонах. В зоне, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, зафиксирован высокий уровень синтеза 16 $\alpha$ -ОНЕ1, сравнимый с таковым в раковых клетках молочной железы. В норме эпителиальные клетки шейки матки не способны обеспечивать превращение эстрадиола в 16 $\alpha$ -ОНЕ1.

Активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках. Добавление в культуральную среду кератиноцитов экзогенного 16 $\alpha$ -ОНЕ1 превращает клетки в типично раковые. Ключевая роль 16 $\alpha$ -ОНЕ1 в раковом перерождении клеток, инфицированных ВПЧ, заключается в приобретении ими способности превращать эстрадиол преимущественно в 16 $\alpha$ -ОНЕ1, который является прямым активатором экспрессии гена *E7*, ответственного за опухолевую трансформацию клеток [12]. Следовательно, вирусная теория рака шейки матки не противоречит гормонально-зависимому происхождению заболевания.

На основании известных фактов можно предложить ряд профилактических мер в отношении гормонально-зависимых злокачественных заболеваний женских половых органов.

Следует признать важный биологический смысл беременности и грудного вскармливания как факторов, ингибирующих репродуктивную функцию, сохраняющих равновесие в регуляции менструальной функции.

Трех- или четырехкратная беременность в сочетании с грудным вскармливанием создают «покой» в репродуктивной системе и на 7–8 лет выключают менструацию.

Однако в современных условиях эколого-репродуктивного диссонанса женщины чаще всего вынуждены ограничиться одной-двумя беременностями. Кроме того, регуляция рождаемости нередко осуществляется с помощью абортов. Последние выступают как общий стрессорный фактор и как направленный на репродуктивную систему стрессорный удар.

Как показали наши исследования [6, 10], после осложненных родов и абортов у некоторых женщин формируется метаболический синдром и в последующем — стойкое нарушение менструальной и репродуктивной функции с образованием поликистоза яичников. Ожирение, возникающее при этом, согласно последним данным [15], значительно

изменяет гормональный баланс. Развивается дефицит прогестерона, и увеличивается выработка эстрогенов жировой тканью, причем последняя продуцирует метаболит эстрадиола 16 $\alpha$ -ОНЕ1, тем самым нарушается соотношение 2/16 метаболитов в сторону активной пролиферации тканей, имеющих рецепторы к эстрогенам.

В эксперименте мы показали [7], что стресс нарушает овариальную функцию у животных и ведет к развитию поликистоза яичников. В то же время гормональные контрацептивы после стресса обладают защитным действием и уменьшают метаболические последствия стресса.

После аборта целесообразно в течение 4–6 месяцев изменять гормональную контрацепцию в качестве реабилитационной меры.

После абортов, осложненной беременности и родов может развиваться метаболический синдром. Необходимо не допускать увеличения массы тела, даже прибавка веса на 4–5 кг свидетельствует о нарушении метаболизма [11] и возможных осложнениях со стороны эндокринной, иммунной и сердечно-сосудистой систем.

Неизбежно возникающее возрастное ожирение является причиной метаболических изменений, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, как показали клинические и экспериментальные данные, особое значение в развитии гормонально-зависимых заболеваний имеет не только количество эстрогенов при недостаточном уровне прогестерона, но и нарушение баланса метаболитов эстрогенов.

По-видимому, существенную роль в появлении пролиферации играет системная воспалительная реакция. При дефиците антиоксидантов и длительном оксидативном стрессе изменяется иммунная защита. Подобный эффект характерен для метаболического синдрома вследствие свойственного ему гиперкортицизма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шабад Л. М. О совещании экспертов ВОЗ по морфологическому определению предрака. *Вопр. онкологии*. 1973; 19(4): 117–8. [Shabad L. M. O soveshchaniy ekspertov VOZ po morfologicheskomu opredeleniyu predraka. *Vopr. onkologii*. 1973; 19(4): 117–8. (in Russian)]
2. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина; 1983. 408 с. [Dilman V. M. Endokrinologicheskaya onkologiya. L.: Meditsina; 1983. 408 s. (in Russian)]
3. Бернет М. Клеточная иммунология. М.: Мир; 1971. 542 с. [Bernet M. Kletchnaya immunologiya. M.: Mir; 1971. 542 s. (in Russian)]
4. Серов В. Н., Кожин А. А. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии. Ростов-на-Дону; 1998: 18–20. [Serov V. N., Kozhin A. A. Kliniko-fiziologicheskie osnovy ginekologicheskoi endokrinologii. Rostov-na-Donu; 1998: 18–20. (in Russian)]
5. Серов В. Н. Постеродовые нейроэндокринные заболевания. М.: Медицина; 1984. 144 с. [Serov V. N. Poslerodovye neuroendokrinnye zabolvaniya. M.: Meditsina; 1984. 144 s. (in Russian)]
6. Серов В. Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы. *Акушерство и гинекология*. 2006; приложение: 9–12. [Serov V. N. Metabolicheskii sindrom: ginekologicheskie problemy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; prilozhenie: 9–12. (in Russian)]
7. Серов В. Н. Нейрообменно-эндокринный синдром (гипоталамический синдром, метаболический синдром). В кн.: Серов В. Н., Кира Е. Ф., ред. *Гинекология. Руководство для врачей*. М.: Литерра; 2008: 143–53. [Serov V. N. Neiroobmenno-endokrinniy sindrom (gipotalamicheskii sindrom, metabolicheskii sindrom). V kn.: Serov V. N., Kira E. F., red. *Ginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. M.: Literra; 2008: 143–53. (in Russian)]
8. Бокман Я. В. Рак тела матки. Кушнев: Штимица, 1972. 220 с. [Bokhman Ya. V. Rak tela matki. Kishinev: Shtimitsa, 1972. 220 s. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Серов В. Н. Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 11–14.

Citation format for this article:

Serov V. N. Hormonal and Metabolic Changes in Proliferative Processes and Precancerous Lesions of the Female Reproductive Organs. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 11–14.

Если одновременно с нарушением соотношения 2/16 метаболитов эстрадиола имеет место снижение иммунной защиты за счет метаболического синдрома, выработки онкобелков Е6, Е7, появляется вероятность развития ракового заболевания.

Крайне важными в практическом отношении являются исследования, показавшие возможность снижать активность 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и выравнять соотношение метаболитов эстрогенов с помощью лекарственных средств, содержащих изофлавоны сои, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат, нарингин и флаволигнаны.

Для профилактики злокачественных новообразований необходима государственная программа.

По данным ВОЗ, современные знания позволяют предупредить до трети злокачественных заболеваний.

Нужно расширить определение носителей наследственной предрасположенности, имеющих гены *BRCA1/2*. Следует учитывать, что риск рака придатков матки (маточных труб и яичников) у носителей этих генов возрастает до 40–60%, риск рака молочной железы — на 40–70%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При индивидуальной профилактике злокачественных заболеваний женских репродуктивных органов необходимо принимать во внимание неблагоприятный фон в виде метаболического синдрома, ановуляции и гиперэстрогении и возрастного ожирения. Целесообразны диета с ограничением жиров, отказ от курения, умеренная физическая нагрузка. Оправданы также вакцинация от ВПЧ, применение лекарственной или биологически активных добавок, содержащих изофлавоны сои, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат.

Необходимо проводить скрининг на рак шейки матки, рак молочной железы и расширить лабораторные возможности для определения содержания метаболитов эстрогенов.

9. Киселев В. И., Ляшенко А. А. Индол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. *Молекулярная медицина*. 2005; 2: 20–6. [Kiselev V. I., Lyashenko A. A. Indol — regulator proliferativnykh protsessov v organakh reproductivnoi sistemy. *Molekulyarnaya meditsina*. 2005; 2: 20–6. (in Russian)]
10. Савельева Г. М., Серов В. Н. Предрак эндометрия. М.: Медицина; 1980. 186 с. [Savel'eva G. M., Serov V. N. Predrak endometriya. M.: Meditsina; 1980. 186 s. (in Russian)]
11. Дильман В. М. Старение, климакс и рак. Л.: Медицина; 1968. 378 с. [Dilman V. M. Starenie, klimaks i rak. L.: Meditsina; 1968. 378 s. (in Russian)]
12. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп; 2004. 179 с. [Kiselev V. I. Virusy papillomy cheloveka v razvitiy raka sheiki matki. M.: Dimitreid Grafik Grupp; 2004. 179 s. (in Russian)]
13. Brignall M. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol. *Altern. Med. Rev.* 2001; 6(6): 580–9.
14. Chatterji U., Riby J. E., Taniguchi T., Bjeldanes E. L., Bjeldanes L. F., Firestone G. L. Firestone Indole-3-carbinol stimulates transcription of the interferon gamma receptor I gene and augments interferon responsiveness in huma brest cancer cells. *Carcinogenesis*. 2004; 25(7): 1119–28.
15. Терещенко И. В. Гормональная активность жировой ткани и перспективы лечения ожирения. В кн: *Труды Российского национального конгресса «Человек и лекарство», лекции для практикующих врачей*. М.; 2014: 332–44. [Tereshchenko I. V. Gormonal'naya aktivnost' zhirovoy tkani i perspektivy lecheniya ozhireniya. V kn: *Trudy Rossiiskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo", lektzii dlya praktikuyushchikh vrachei*. M.; 2014: 332–44. (in Russian)]



# Рак шейки матки и беременность: основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности

Ю. С. Голицына, Р. Г. Шмаков, Г. Н. Хабас, Д. Л. Оводенко

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

**Цель обзора:** представить современное состояние проблемы рака шейки матки, выявленного во время беременности.

**Основные положения.** В данном обзоре рассмотрены основные принципы диагностики и лечения рака шейки матки, выявленного во время беременности, а также ведения таких пациенток. На сегодняшний день разработаны принципы противоопухолевого лечения рака шейки матки на фоне беременности, позволяющие не только получить удовлетворительные показатели выживаемости пациенток, но и сохранить беременность в большинстве случаев заболевания стадии I–IIb (International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2009). Представлены результаты ряда исследований, показывающие безопасность и эффективность применения неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении пациенток с возможностью пролонгирования беременности. Беременность на различных сроках не ухудшает результаты комплексного противоопухолевого лечения (хирургического и лекарственного) больных раком шейки матки стадии I–IIb.

**Заключение.** В основном рак шейки матки во время беременности выявляют у молодых женщин с нереализованным репродуктивным потенциалом. Применение современных цитостатиков в большинстве случаев позволяет отсрочить радикальное хирургическое лечение пациенток и даже дает возможность выполнить органосохраняющее вмешательство. Необходимое условие для успешного лечения этих женщин — их строгое динамическое наблюдение в специализированной клинике с наличием квалифицированных хирургов, акушеров и химиотерапевтов.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, беременность, химиотерапия.

## Cervical Cancer and Pregnancy: Main Principles of Cancer Diagnosis and Treatment and Pregnancy Management

Yu. S. Golitsyna, R. G. Shmakov, G. N. Khabas, D. L. Ovodenko

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

**Objective of the Review:** To provide up-to-date information about cervical cancer detected during pregnancy.

**Key Points:** This review focuses of the main principles of diagnosing and treating cervical cancer during pregnancy as well as managing pregnant women with this condition. Several main principles of anti-tumor treatment for cervical cancer in pregnant women have been identified, which do not only help achieve acceptable survival rates, but also maintain pregnancy in most patients with stage I-IIb tumor (as defined by the International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2009). The authors describe a number of studies that demonstrated the safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy as part of combined-modality treatment and its role in prolongation of pregnancy. Pregnancy at different stages of gestation does not impair the outcomes of combined-modality therapy (surgery and medication) in patients with stage I-IIb cervical cancer.

**Conclusion:** During pregnancy cervical cancer is most often diagnosed in young women who have not realized their reproductive potential. In most cases, modern cytostatic therapy makes it possible to undertake radical surgery at a later date and even to perform a conservative procedure. Careful, regular follow-up by qualified surgeons, obstetricians, and chemotherapists at a specialist clinic is essential for good treatment outcomes in this patient population.

**Keywords:** cervical cancer, pregnancy, chemotherapy.

**Р**ак шейки матки является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, диагностируемым во время беременности, частота его составляет от 0,45 до 1,0 на 1000 родов. Злокачественные новообразования шейки матки, которые выявляют в течение 6 месяцев после прерывания беременности или в период 12–18 месяцев после родов, также относят к опухолям, ассоциированным с гестацией. Это связано с тем, что клинические и морфологические проявления опухолевого процесса присутствуют, как правило, уже во время беременности.

Сообщения о том, что беременность ухудшает прогноз, в современной литературе не встречаются. Следует особо подчерк-

нуть, что показатели выживаемости беременных и небеременных женщин с инвазивным раком шейки матки аналогичны [1].

Почти 3% случаев впервые выявленного рака шейки матки обнаруживают именно во время беременности, вероятно, в связи с обязательным скринингом в этот период [2]. Рост заболеваемости раком шейки матки во время беременности также связан с быстрым распространением в последние годы высокоонкогенных штаммов ВПЧ, который является главным фактором развития тяжелых цервикальных неоплазий и рака шейки матки [3].

В России среди врачей существует убеждение о необходимости прерывания беременности на любых сроках не только

Голицына Юлия Сергеевна — врач акушер-гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: [yu\\_golitsyna@orapina4.ru](mailto:yu_golitsyna@orapina4.ru)

Оводенко Дмитрий Леонидович — к. м. н., заведующий по клинической работе, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: [d\\_ovodenko@orapina4.ru](mailto:d_ovodenko@orapina4.ru)

Хабас Григорий Николаевич — к. м. н., руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: [g\\_khabas@orapina4.ru](mailto:g_khabas@orapina4.ru)

Шмаков Роман Георгиевич — д. м. н., главный врач ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: [r\\_shmakov@orapina4.ru](mailto:r_shmakov@orapina4.ru)



при подтвержденном раке шейке матки, но и даже при подозрении на него. Особенно острая ситуация складывается при обнаружении неопластического процесса в первом триместре [4]. В случае пролонгирования беременности — впереди долгий период наблюдения при невозможности исключить инвазию и возможность прогрессии неоплазии.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления предраковых заболеваний и рака шейки матки во время беременности не отличаются значительно от таковых у небеременных пациенток. Однако существуют некоторые особенности, связанные с физиологическими изменениями эпителия под воздействием изменений гормонального фона на разных сроках гестации. Это может затруднить оценку клинической ситуации и привести как к гипер-, так и к гиподиагностике.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 3 и преинвазивный рак шейки матки не имеют четкой клинической картины и обнаруживаются при проведении морфологических обследований. Они часто возникают на фоне эндоцервикозов, полипов, папиллом, эктропиона, лейкоплакии, эритроплакии, воспалительных и посттравматических процессов.

Для инвазивного рака шейки матки характерны жалобы на контактные кровяные выделения, гнойные, зловонные выделения, боли внизу живота, поясницы, лихорадку [5, 6].

Рак шейки матки во время беременности сопровождается аномальными кровотечениями у 63% пациенток, выделениями из влагалища — у 13%, контактными кровянистыми выделениями — у 4%, болями внизу живота — у 2% [7, 8]. Однако у 18–30% женщин нет определенной симптоматики. Развитие симптомов зависит от характера роста опухоли. Экзофитные опухоли проявляются кровянистыми выделениями у сексуально активных женщин после полового контакта вследствие повреждения новообразования шейки матки [4, 9, 10]. При преимущественно эндофитном росте опухоли эпителий, покрывающий поверхность шейки, может оставаться интактным достаточно долго. В связи с этим кровянистые выделения могут отсутствовать до тех пор, пока поперечный диаметр шейки матки не достигнет 5–6 см [11, 12]. Некроз, вызванный увеличением размеров новообразования и нарушением кровообращения, обуславливает появление гнилостного запаха. Болезненность при пальпации отсутствует или незначительна.

### ДИАГНОСТИКА

Цитологические образцы сложнее интерпретировать во время беременности, однако внутриэпителиальные поражения цитологически идентичны таковым у небеременных женщин. Гормональные изменения во время беременности приводят к изменениям в плоском и железистом эпителии, таким как гиперплазия и реактивная атипия. Реакция Ариас-Стеллы, гиперпластическое эпителиальное изменение, которое имитирует злокачественность, может вызвать затруднение в интерпретации результата. Децидуализация приводит к появлению больших клеток с большими ядрами, которые могут быть неверно оценены. В цитологических образцах присутствует больше воспалительных клеток, а иногда встречаются клетки цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, а также незрелые метапластические клетки в большом количестве, что может показаться похожим на внутриэпителиальные поражения. Несмотря на эти трудности диагностики, цитологическое исследование шейки

матки остается эффективным средством скрининга рака шейки матки [1, 10, 13].

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При подозрении на опухолевый процесс после цитологического скрининга и кольпоскопии необходима биопсия шейки матки. Предпочтительно проведение процедуры в акушерском стационаре специалистом онкогинекологом. При биопсии следует соблюдать крайнюю осторожность ввиду повышенной васкуляризации органа [14]. Место биопсии немедленно прижимают тампоном с перекисью водорода, используют также гемостатические губки.

Выскабливание цервикального канала во время беременности не производится. При подозрении на инвазию выполняется ножевая конизация шейки матки, которая связана с повышенным риском немедленного или отсроченного кровотечения у 14% пациенток, наиболее значительного на 27–34 неделях беременности. Конизация ассоциирована и с опасностью внутриутробной гибели плода вследствие кровотечения (3–6%), а также из-за угрозы выкидыша в связи с истмико-цервикальной недостаточностью [15].

Смещение зоны трансформации на влагалищную часть шейки матки во время беременности облегчает доступ к слизистой цервикального канала и уменьшает необходимый объем удаляемой ткани, то есть выполняется, по сути, поверхностная конизация. Уменьшить риск кровотечения позволяет также наложение гемостатических швов по периметру шейки матки [16]. Эти швы останавливают кровотечение, выворачивают переходную зону, что минимизирует повреждение цервикального канала. При больших размерах опухоли забор материала может осуществляться конхотомом.

Классификация рака шейки матки осуществляется с использованием клиническим методов обследования, согласно принятым критериям International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 г. и TNM 7-го пересмотра.

Распространение рака шейки матки в параметральное пространство может быть бессимптомным, пока не возникнет фиксация к стенке таза. При инвазивном раке шейки матки объем опухоли, состояние окружающих тканей и лимфатических узлов во время беременности оцениваются с помощью УЗИ, МРТ малого таза и брюшной полости [17]. При больших опухолях (более 4 см) в диагностические мероприятия включают цистоскопию, колоноскопию. До начала лечения нужно сделать обзорный снимок органов грудной клетки с обязательным экранированием живота, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи.

Важным представляется определение при плоскоклеточном раке опухолевого маркера SCC (антигена плоскоклеточной карциномы), позволяющего в последующем проводить эффективный мониторинг в ходе лечения заболевания [18].

### ЛЕЧЕНИЕ

На определение тактики лечения больных раком шейки матки во время беременности влияют пять факторов:

- стадия (FIGO, TNM);
- размер опухоли;
- гистологический подтип опухоли;
- срок беременности на момент установления диагноза;
- пожелания пациентки в отношении продолжения беременности.

На основании обобщенных данных предложено несколько схем лечения рака шейки матки во время беременности [2].



**Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 3-й степени и преинвазивный рак**

При формировании тактики ведения беременных пациенток с CIN 3 и преинвазивным раком наиболее важно исключить инвазивный рак. При цитологическом скрининге обнаружение атипических клеток является показанием к кольпоскопии. При кольпоскопии определяют необходимость и локализацию прицельной биопсии. При выявлении рака *in situ* для исключения инвазии совместно с патоморфологом формируются показания к конизации шейки матки.

В целом выжидательная тактика под динамическим наблюдением и цитологическим контролем допустима при преинвазивном раке или CIN 3 во время беременности. Интранатальная гистерэктомия при лечении дисплазии шейки матки нецелесообразна ввиду частой регрессии CIN после родов. При инвазивном раке требуется проведение уточняющей диагностики — расширенной биопсии шейки матки. Тактика дальнейшего лечения зависит от стадии заболевания [18, 19].

**Микроинвазивный рак шейки матки**

Первый триместр беременности:

- 1) при незаинтересованности в пролонгировании беременности, но при желании сохранить фертильность — медицинский аборт, через 4–8 недель — конизация шейки матки;
- 2) при нежелании сохранить беременность и решении завершить деторождение рекомендуется выполнение простой экстирпации матки;
- 3) при желании сохранить беременность и фертильность — сохранение беременности и через 4–8 недель после родов (влагалищных или абдоминальных) — конизация шейки матки;
- 4) при желании сохранить беременность и завершить деторождение — родоразрешение в срок, повторная конизация шейки матки через 4–8 недель после родов, дальнейшая тактика определяется в зависимости от результатов гистологического заключения.

Второй и третий триместры: см. пункты 2–4 [2, 4, 19].

**Инвазивный рак шейки матки Ia2, Ib, IIa, IIb**

До 20 недель беременности у пациенток, не желающих сохранить беременность, показана расширенная гистерэктомия (операция Вертгейма), а при ее желании сохранить беременность — лапароскопическая лимфаденэктомия. При отсутствии метастазов в лимфатические узлы возможно проведение неоадьювантной химиотерапии или трахелэктомии. При выявлении метастазов в лимфатических узлах показана расширенная гистерэктомия (операция Вертгейма).

После 20 недель рекомендовано пролонгирование беременности до 32–35 недель, затем кесарево сечение (в 32–35 недель) с одномоментной расширенной гистерэктомией (операция Вертгейма) (рис.) [4].

Адьювантная лучевая/химиолучевая терапия при выявлении факторов риска прогрессирования заболевания после гистологического исследования операционного препарата проводится в соответствии с критериями Российского общества клинической онкологии.

**Рак шейки матки III, IV стадий**

До 20 недель: наружное облучение и химиотерапия, после спонтанного аборта (при 40 Гр) — химиолучевая терапия.

После 20 недель: кесарево сечение с расширенной гистерэктомией (операция Вертгейма), затем химиолучевая терапия.

Принципы лечения больных раком шейки матки при беременности сходны с таковыми у небеременных женщин. Необходимо сочетание воздействий на первичную опухоль и зоны ее метастазирования. Во время беременности существуют условия и показания для применения как хирургического лечения, так и химио- и лучевой терапии [2].

Проведение хирургического вмешательства возможно на любом сроке беременности при раке шейки матки стадий Ia, Ib1 и IIa1. Преимуществом данного метода является возможность сохранения как беременности, так и фертильности, что особенно важно для молодых больных [6].

В последние годы появились данные об успешном выполнении радикальной трахелэктомии во время беременности. Операция осуществляется при сроке беременности до 20 недель при стадии Ia2–Ib1 (при размерах опухоли до 2 см). Радикальная абдоминальная трахелэктомия заключается в полном или частичном удалении шейки матки, верхней трети влагалища, окологеечной и паравагинальной клетчатки, пузырно-маточной, кардинальных и крестцово-маточных связей, подвздошных (общих, наружных, внутренних) и obturatorных лимфатических узлов. Операция заканчивается наложением маточно-влагалищного анастомоза, тело матки с плодом при этом сохраняются. При достижении срока жизнеспособности плода выполняется родоразрешение путем кесарева сечения [15].

**Неоадьювантная химиотерапия во время беременности**

Является сравнительно новым методом лечения рака шейки матки. Во время беременности она может применяться для предотвращения прогрессирования онкологического процесса при вынужденной отсрочке радикального лечения.

Рис. Обследование пациенток во время беременности



Эффективность использования противоопухолевых лекарственных препаратов у пациенток с инвазивным раком шейки матки продолжает изучаться [18].

Имеются многочисленные данные о восприимчивости плода к действию препаратов во время эмбриогенеза и органогенеза (до 60-го дня беременности), что оправдывает отказ от любой химиотерапии в первом триместре. После введения средств цитотоксической химиотерапии во время беременности, особенно в течение первого триместра, частота возникновения побочных эффектов у плода составляет около 20%, из которых 40% — это задержка роста плода и около 33% — панцитопения [20].

Наиболее неблагоприятными антиметаболитами являются аминоптерин, метотрексат и цитозин-арабинозид, а также хлорамбуцил, мехлорэтамин и циклофосфамид из группы алкилирующих агентов. В литературе нет информации о тератогенном действии на плод растительных алкалоидов и антрациклинов; они состоят из крупных молекул, которые, вероятно, не проникают через плаценту [21]. Производные платины могут приводить к синдрому задержки роста плода. Этопозид способен вызывать панцитопению у плода и новорожденного и увеличивает риск развития вторичного лейкоза.

Некоторые сообщения об использовании таксанов (доцетаксела и паклитаксела) во время беременности в качестве средств терапии рака шейки матки, яичников и молочной железы (во втором и третьем триместре) указывают на отсутствие тератогенного действия на плод данной группы препаратов. Если необходимо проведение химиотерапии во время беременности, наименее токсичным из препаратов платины является цисплатин (карбоплатин более токсичен для костей), в то время как среди антрациклинов рекомендуется доксорубин. Использование эпирубицина и липосомных форм антрациклинов более опасно из-за меньшего удельного веса и в связи с этим более высокой концентрации, в которой эти препараты проникают через плацентарный барьер [9].

Грудное вскармливание для беременных женщин, подвергающихся химиотерапии, противопоказано, потому что препараты выводятся из организма в том числе с грудным молоком [9]. Использование тамоксифена и ингибиторов ароматазы следует отложить до момента родоразрешения из-за их тератогенного эффекта, наблюдаемого у животных и людей [18].

В *таблице* приведены основные воздействия на плод химиотерапевтических агентов.

Главной идеей применения неоадьювантной химиотерапии при беременности является ингибирование локорегионарного распространения опухолевого процесса с целью отсрочки выполнения радикальной операции в интересах плода. Необходимое условие — информированное согласие пациентки и ее желание сохранить беременность. Кроме того, нужен тщательный мониторинг динамики опухолевого процесса на всех этапах проводимого лечения.

При наличии условий радикальное хирургическое вмешательство проводят на доношенном сроке гестации во время родоразрешения путем кесарева сечения. Объем операции — расширенная экстирпация матки 3-го типа (по методу Вертгейма). При этом обязательно соблюдение правил онкологической радикальности — полное хирургическое стадирование опухолевого процесса и достижение свободных от опухолевых клеток краев резекции препарата.

В отдельных случаях при настоятельном желании пациентки и полном регрессе опухоли шейки матки на фоне неоадьювантной химиотерапии возможно органосохраняющее лечение в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии, однако онкологическая безопасность и воспроизводимость данной тактики в настоящее время изучаются.

При отсутствии условий для хирургического вмешательства и противопоказаниях к операции при всех стадиях рака шейки матки может применяться химиолучевая терапия. Чаще всего она проводится при IIB–IV стадии злокачественного процесса. Химиолучевая терапия может сопровождаться рядом побочных явлений. Так, после нее чаще, чем после хирургического лечения, наблюдаются сексуальные расстройства, связанные с укорочением влагалища за счет фиброза и с атрофическим вагинитом. Кроме того, в ряде случаев отмечаются постлучевые ректиты, энтероколиты, а также первично-множественные метакронные злокачественные опухоли. Такие поздние постлучевые осложнения трудно поддаются лечению и могут приводить к инвалидизации пациенток [22].

### ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Сохранить фертильность при начальных стадиях рака шейки матки позволяют следующие хирургические вмешательства:

- конизация шейки матки;
- ампутация шейки матки;
- радикальная вагинальная трахелэктомия;

Таблица 9

Основные воздействия на плод химиотерапевтических агентов

Препараты	Эффекты
Алкалоиды растений: винкристин, винбластин, винорельбин	Преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода [23]. Дефект в межпредсердной перегородке [24]
Антрациклиновые антибиотики: доксорубин, даунорубин, адриамицин, идарубин, эпирубин, дактиномицин, блеомицин, митоксантрон	Прерывание беременности на любом сроке, транзиторная нейтропения новорожденных и сепсис [25]. Транзиторная миелосупрессия [24, 25]
Алкилирующие агенты: циклофосфамид, бусульфан, ифосфамид, хлорамбуцил, кармустин, дакарбазин	Отсутствие пальцев ног, аномалии глаз, расщепленное небо [26]. Атрезия пищевода, аномалия нижней полой вены [27]. Пилорический стеноз, почечная агенезия [23]
Антиметаболиты: метотрексат, 5-фторурацил, аминоптерин, цитарабин, меркаптопурин	Спонтанные аборты [9, 18]. Вентрикуломегалия, микроцефалия, синдактилия, задержка роста плода [20, 23, 26]
Препараты платины: цисплатин и карбоплатин	Потеря слуха, респираторный дистресс-синдром [20, 28]
Трастузумаб	Нарушение функции почек [20, 25]. Дыхательная недостаточность, смерть новорожденного [9]

- радикальная абдоминальная трахелэктомия;
- неоадьювантная химиотерапия + конизация.

Основное условие органосохраняющего лечения — соблюдение правил онкологической радикальности выполняемых операций, которое представляется возможным при локализации опухоли на эктоцервиксе, размерах новообразования до 2 см, плоскоклеточном раке.

Планировать наступление беременности целесообразно не ранее чем через 18 месяцев после операции. До этого срока необходимо применять контрацепцию, оптимальными являются барьерный метод или низкодозированные пероральные контрацептивы. Частота наступления беременности после органосохраняющего лечения при начальных формах рака шейки матки — 20–48,4% [15].

Частота рецидивов после органосохраняющего лечения больных начальными формами рака шейки матки варьирует при различных стадиях заболевания, в среднем составляя 3,9%.

После конизации и ампутации шейки матки возможно ведение родов через естественные родовые пути (родоразрешение путем кесарева сечения осуществляется по акушерским показаниям).

Одно из осложнений при органосохраняющем лечении у больных ранними стадиями рака шейки матки — развитие истмико-цервикальной недостаточности. При этом частота невынашивания беременности и преждевременных родов выше, чем у здоровых женщин. Показаны стандартная профилактика истмико-цервикальной недостаточности, измерение длины шейки матки с помощью трансвагинального и трансабдоминального УЗИ в 16 недель беременности. При длине шейки матки < 25 мм производится вагинальный церкляж [10, 11, 13].

После выполнения трахелэктомии во всех случаях возникает необходимость наложения абдоминального церкляжа, который может быть выполнен с использованием как лапаротомии, так и лапароскопического доступа. Последний позволяет сократить кровопотерю, облегчить болевой синдром после операции, уменьшить образование спаек, а также достигнуть быстрой реабилитации пациенток [15].

Если до беременности церкляж не был выполнен, его производят во время беременности, в сроке до 12–14 недель.

Риск осложнений оценивается в 3,4% и связан в основном с кровотечениями из сосудов параметральной клетчатки, инфицированием, прерыванием беременности [14].

## ПРОГНОЗ


Отдаленные результаты при раке шейки матки во время беременности и у небеременных пациенток примерно одинаковы, если они сопоставимы по возрасту, стадии и срокам установления диагноза. Главным фактором, определяющим прогноз, остается стадия заболевания. Показатели пятилетней выживаемости при IA стадии приближаются к 100%, при IB–IIA стадии после радикальной гистерэктомии составляют 87–92%, при IIB стадии — 62–76%, при III стадии — 30–50%, при IV стадии — 0–15% [29]. К факторам неблагоприятного прогноза относятся снижение дифференцировки и сосудистая инвазия опухоли, молодой возраст больной, двустороннее поражение параметриев, маточный вариант распространения и объем первичной опухоли более 50 см<sup>3</sup>, наличие метастазов в тазовых и/или парааортальных лимфатических узлах, наличие опухоли по краю резекции [30].

Местнораспространенный рак шейки матки связан с более высоким риском осложнений беременности и потенциально имеет более высокий риск локальных регионарных рецидивов и смерти. На поздних стадиях заболевания беременность может оказывать отрицательное влияние на прогноз вследствие несоблюдения сроков лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак шейки матки, выявленный во время беременности, представляет собой одну из актуальных проблем. В основном рак шейки матки во время беременности выявляют у молодых женщин с нереализованным репродуктивным потенциалом. Применение современных цитостатиков в большинстве случаев позволяет отсрочить радикальное хирургическое лечение пациенток и даже дает возможность выполнить органосохраняющее вмешательство. Необходимое условие для успешного лечения этих женщин — их строгое динамическое наблюдение в специализированной клинике с наличием квалифицированных хирургов, акушеров и химиотерапевтов.

## ЛИТЕРАТУРА<sup>1</sup>

1. Moran B. J., Yano H., Al Zahir N., Farquharson M. *Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. Lancet Oncol.* 2007; 8(6): 536–44.
2. Урманчеева А. Ф., Ульрих Е. А. *Опухоли женских половых органов и беременность. Пособие для врачей.* СПб.; 2011. 40 с. [Urmanceeva A. F., Ul'rikh E. A. *Opukholi zhenskikh polovoykh organov i beremennost'. Posobie dlya vrachei.* SPb.; 2011. 40 s. (in Russian)]
3. Amant F., Brepoels L., Halaska M. J., Gziri M. M., Calsteren K. V. *Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2010; 24(1): 61–79.
4. Урманчеева А. Ф. *Рак шейки матки и беременность. Практик. онкология.* 2002; 3(3): 183–93. [Urmanceeva A. F. *Rak sheiki matki i beremennost'. Prakt. onkologiya.* 2002; 3(3): 183–93. (in Russian)]
5. Pavlidis N. A. *Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist.* 2002; 7(2): 279–87.
6. Karam A., Feldman N., Holschneider C. H. *Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007; 4(6): 375–80.
7. Ehemann C., Henley S. J., Ballard-Barbash R., Jacobs E. J., Schymura M. J., Noone A. M. et al. *Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. Cancer.* 2012; 118(9): 2338–66.
8. Amant F., Loibl S., Neven P., Van Calsteren K. *Breast cancer in pregnancy. Lancet.* 2012; 379(9815): 570–9.
9. Cardonick E., Iacobucci A. *Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol.* 2004; 5(5): 283–91.
10. Smith L. H., Danielsen B., Allen M. E., Cress R. *Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189(4): 1128–35.
11. Ji Y. I., Kim K. T. *Gynecologic malignancy in pregnancy. Obstet. Gynecol. Sci.* 2013; 56: 289–300.
12. Brenner B., Avivi I., Lishner M. *Haematological cancers in pregnancy. Lancet.* 2012; 379(9815): 580–7. 

<sup>1</sup> С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

### Библиографическая ссылка:

Голицына Ю. С., Шмаков Р. Г., Хабас Г. Н., Оводенко Д. Л. Рак шейки матки и беременность: основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 15–19.

### Citation format for this article:

Golitsyna Yu. S., Shmakov R. G., Khabas G. N., Ovodenko D. L. Cervical Cancer and Pregnancy: Main Principles of Cancer Diagnosis and Treatment and Pregnancy Management. Doctor.Ru. 2018. 2(146): 15–19.



# Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки

Н. А. Бабаева<sup>1</sup>, И. Б. Антонова<sup>1</sup>, О. И. Алешикова<sup>1</sup>, С. В. Ивашина<sup>1</sup>, Л. А. Ашрафян<sup>2</sup>, Д. Л. Оводенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский научный центр рентгенодиагностики, г. Москва

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

**Цель исследования:** оценка эффективности и целесообразности селективной химиоэмболизации маточных артерий (ХЭМА) в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки (МРШМ).

**Дизайн:** оценочное суммирующее исследование.

**Материалы и методы.** Селективная ХЭМА с использованием карбоплатина AUC 4 произведена 49 больным МРШМ IB–IIIB стадий: 16 (32,7%) со стадией Ib-2a по FIGO (T1b-2aN0M0), 18 (36,7%) со стадией IIB (T2bN0M0), 15 (30,6%) со стадией IIIA-b (T1bN1V0, T2aN1M0, T2bN1M0, T3bN0M0, T3bN1M0). Средний возраст пациенток — 45,8 года. Средний объем шейки матки до лечения составил 88,3 см<sup>3</sup>. Преобладали больные с экзофитными формами роста опухоли (44%), смешанная форма роста опухоли имела место у 24% пациенток и эндофитная форма — у 32%.

Комплексное обследование включало магнитно-резонансную томографию органов малого таза с внутривенным контрастированием, ультразвуковое 3D-исследование органов малого таза, определение уровня онкомаркера SCC, цистоскопию и ректороманоскопию/колоноскопию. У всех пациенток была проведена оценка гемодинамических показателей внутриопухолевого кровотока и кровотока в маточных и яичниковых артериях до начала лечения и на 7-й, 14-й, 21-й день после ХЭМА.

**Результаты.** Установлено значительное уменьшение объема опухоли после ХЭМА — он составил от 16 см<sup>3</sup> до 63 см<sup>3</sup>, в среднем — 36,6 см<sup>3</sup>. Наибольшее снижение объема (на 76,3%) отмечено у пациенток с экзофитными формами заболевания. Выявлено существенное уменьшение количества внутриопухолевых сосудов и скорости кровотока, повышение индекса резистентности.

Через 21 день после ХЭМА 10 (20,4%) пациенткам, у которых отсутствовала инфильтрация параметральной клетчатки и объем опухоли уменьшился на 50% и более, было проведено хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками/без придатков. У 39 участниц продолжено проведение неoadъювантной полихимиотерапии — 2 курса в таксано-платиновом режиме с интервалом 21 день. После завершения 2 курсов полихимиотерапии произвели радикальное хирургическое лечение еще 25 (51,0%) пациенткам, у которых после комплексной неoadъювантной терапии удалось добиться значительного уменьшения объема опухоли и резорбции параметральных инфильтратов. У 14 (28,6%) больных с остаточной параметральной инфильтрацией или уменьшением объема опухоли шейки матки менее чем на 50% был проведен курс сочетанной лучевой терапии.

По данным гистологического исследования послеоперационного материала, лечебный патоморфоз в опухоли выявлен во всех 35 наблюдениях. Патоморфоз 1-й степени отмечен у 42,8%, 2-й степени — у 31,4%, 3–4-й степени — у 25,8% пациенток.

**Заключение.** Целесообразно включение в комплексное лечение больных МРШМ селективной ХЭМА. Использование данного метода особенно перспективно у пациенток с экзофитной формой роста опухоли, сопровождающейся кровотоком.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак шейки матки, химиоэмболизация маточных артерий.



## The Role of Selective Uterine Artery Chemoembolization in Combination Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer

N. A. Babaeva<sup>1</sup>, I. B. Antonova<sup>1</sup>, O. I. Aleshikova<sup>1</sup>, S. V. Ivashina<sup>1</sup>, L. A. Ashrafyan<sup>2</sup>, D. L. Ovodenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Scientific Center for Radiology, Moscow

<sup>2</sup> Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

**Study Objective:** To assess the efficacy and expediency of selective uterine artery chemoembolization (UACE) in combination therapy for locally advanced cervical cancer (LACC).

**Study Design:** This was a summarizing evaluation study.

**Materials and Methods:** Selective UACE using carboplatin (AUC 4) was performed for 49 patients stage IB–IIIB LACC: 16 (32.7%) with FIGO stage IB-2A (T1b-2aN0M0), 18 (36.7%) with stage IIB (T2bN0M0), and 15 (30.6%) with stage IIIA-B (T1bN1V0, T2aN1M0, T2bN1M0, T3bN0M0, T3bN1M0). Average patient age was 45.8 years. Average uterine volume prior to treatment was 88.3 cm<sup>3</sup>. The majority of the patients had exophytic tumors (44%); 24% suffered from the mixed form, and 32% had the endophytic form.

A comprehensive examination included magnetic resonance imaging of the true pelvis with IV contrast, 3D ultrasound imaging of the true pelvis, measurement of the tumor marker SCC, cystoscopy and flexible sigmoidoscopy/colonoscopy. All patients underwent dynamic assessment of intratumoral blood flow and uterine and ovarian arterial blood flow hemodynamics prior to treatment and on days 7, 14 and 21 after UACE.

**Study Results:** Significant reduction in tumor size was found after UACE; the range was from 16 cm<sup>3</sup> to 63 cm<sup>3</sup>, with an average of 36.6 cm<sup>3</sup>. The greatest shrinkage, 76.3%, was observed in patients with exophytic tumors. Notable reduction in the number of intratumoral blood vessels and in blood flow velocity was recorded, as well as an increased resistance index.

Алешикова Ольга Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: olga.aleshikova@gmail.com  
Антонова Ирина Борисовна — д. м. н., заведующая лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: iran24@yandex.ru  
Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: l\_ashrafyan@oparina4.ru (Окончание на с. 21.)



On day 21 after UACE, 10 (20.4%) patients who had not had parametrial tissue infiltration, and whose tumor had shrunk by 50% or more, underwent surgery—extended hysterectomy with/without appendages. Thirty-nine patients continued to have neoadjuvant polychemotherapy, receiving two courses of taxane-platinum therapy at intervals of 21 days. Another 25 (51.0%) of the patients had radical surgery after completion of two courses of polychemotherapy; these were patients who had achieved significant reduction of tumor size and parametrial infiltrate resorption after the combination neoadjuvant therapy. Fourteen (28.6%) patients with residual parametrial infiltration or cervical tumor shrinkage of less than 50% underwent combined radiation therapy.

Post-surgery histological examination found tumor histological response in all 35 study participants. Grade 1 tumor histological response was recorded in 42.8% of the patients, grade 2 in 31.4%, and grades 3 or 4 in 25.8%.

**Conclusion:** It is advisable for LACC patients to receive combination therapy including selective UACE. This method is especially promising for patients who have exophytic tumors with bleeding.

**Keywords:** locally advanced cervical cancer, uterine artery chemoembolization.

**Ч**астота местнораспространенного рака шейки матки (МРШМ), по данным различных исследований, колеблется от 41,2% до 70% [1, 2]. Несмотря на определенные успехи в его лечении, в этой области онкологической практики имеется целый ряд проблем и ограничений [1–5]. Прогресс в понимании причин и механизмов развития РШМ не позволил достигнуть сколько-нибудь значительного снижения показателя запущенности. Почти 50% женщин умирают в течение первого года в связи с поздней диагностикой и высоким (более 48%) удельным весом заболевания IIb–IV стадии [6, 7]. Сохраняется тенденция к росту числа больных молодого возраста. В возрасте 25–39 лет находятся более 60% пациенток, в этой группе РШМ занимает 2-е место среди злокачественных новообразований — 11,8% [4, 7, 8].

В клинике Российского научного центра рентгенорадиологии в течение последних 20 лет проводятся исследования, направленные на формирование концепции многокомпонентного лечения МРШМ с использованием неoadъювантной полихимиотерапии и последующим хирургическим вмешательством [1, 6], 199 больных получили неoadъювантную полихимиотерапию с включением препаратов таксанового ряда и платины. Из этой группы у 139 (69,8%) пациенток установлена IIIb стадия по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Целесообразность включения лекарственной терапии на начальных этапах лечения МРШМ обусловлена влиянием неoadъювантной полихимиотерапии на первичный опухолевый очаг, метастазы и опухолевые эмболы [2–4, 8]. Применение неoadъювантной полихимиотерапии способствует максимальному уменьшению объема опухоли и параметральной инфильтрации, что позволяет более адекватно удалить первичную опухоль, регионарные метастазы и потенциально резистентные очаги, облегчает возможность полноценного стадирования, снижает риск интраоперационной диссеминации опухолевых клеток [4]. Подобные комплексные подходы [1, 3, 6] позволили повысить средние показатели общей (до 70,4%) и безрецидивной (до 62,8%) выживаемости больных МРШМ.

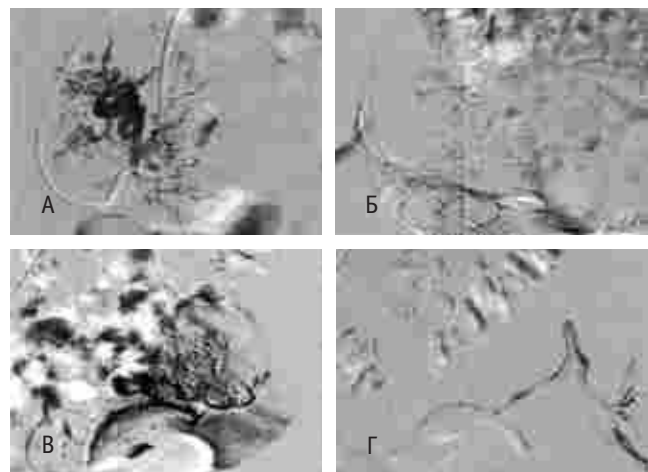
У значительной части пациенток при распространенном РШМ, особенно с экзофитными формами роста, заболевание сопровождается кровотечением из опухоли, объем которого может угрожать жизни больной. Резкое и значительное снижение уровня гемоглобина ограничивает возможности проведения специальной терапии.

Одним из методов остановки кровотечения является эмболизация маточных артерий (ЭМА). Селективная эмболизация

маточных сосудов снижает скорость кровотока и вследствие этого — кровопотерю, благодаря гипоксии уменьшается объем опухоли, а также происходит частичный некроз в ткани новообразования. В сочетании с внутриаартериальной химиотерапией методика позволяет в 1,5 раза повысить концентрацию лекарственных препаратов в опухоли и в то же время снизить токсичность химиотерапии (рис. 1) [9, 10].

Эндоваскулярные вмешательства применяются уже более 100 лет. Основополагающими в этой области были исследования S. I. Seldinger (1953), который разработал методику чрескожной пункции сосудов [11], и P. Oedman, который в 1959 г. предложил использовать рентгеноконтрастные катетеры. С 1990-х гг. рентгеноэндоваскулярные вмешательства начали применяться и в онкологии для лечения больных со злокачественными поражениями печени, почек, мочевого пузыря, а также РШМ [12, 13]. J. A. Oliver (1979) впервые применил ЭМА для остановки профузного кровотечения после родов. С 1997 г. ЭМА — один из основных эффективных методов лечения больных миомой матки.

**Рис. 1. Химиоэмболизация маточных артерий (ХЭМА) у пациентки В., 55 лет, с раком шейки матки IIIb стадии (T2bN1M0): А — правая маточная артерия до ХЭМА; Б — правая маточная артерия после ХЭМА; В — левая маточная артерия до ХЭМА; Г — левая маточная артерия после ХЭМА. Здесь и далее в статье фото из архива Российского научного центра рентгенорадиологии**



Бабаева Наталья Александровна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: natbabaeva@yandex.ru  
Ивашина Светлана Вячеславовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: s.vashina@bk.ru  
Оводенко Дмитрий Леонидович — к. м. н., заведующий по клинической работе, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: d\_ovodenko@oparina4.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 20.)

Внутриартериальная химиотерапия при РШМ используется более 20 лет. При внутриартериальном введении высокая концентрация химиопрепарата создается не только в самой опухоли, но и в регионарных лимфатических узлах и параметральной клетчатке [14].

По данным литературных источников [14–17], проведение внутриартериальной химиотерапии в сочетании с ЭМА улучшает результаты комплексного лечения и оптимизирует условия хирургических вмешательств.

Важным фактором, определяющим эффективность рентгеноэндоваскулярной окклюзии артерий, является выбор эмболизирующих препаратов. В рамках настоящего исследования были использованы эмболизационные материалы нового поколения, способные загружать, транспортировать и высвобождать цитостатики непосредственно в опухолевую ткань, что улучшает результаты лечения, создавая более высокую концентрацию препаратов в опухоли. При применении загружаемых микросфер — гепасфер, представляющих собой кополимер акрилата натрия и этилового спирта, — связывание химиопрепарата происходит как за счет ионообменного механизма, так и за счет абсорбции (рис. 2).

В настоящее время нет четко обоснованного и однозначного представления специалистов об особенностях воздействия и необходимой дозировке лекарственных препаратов, применяемых для химиоэмболизации маточных артерий (ХЭМА). В большинстве исследований представлены результаты использования препаратов платины (в основном цисплатина) в различных дозировках: гемцитабин, доксорубин, цисплатин — 75 мг/м<sup>2</sup>, доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup>, доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> по 2 цикла с интервалом 4–5 недель, карбоплатин, цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup> [5, 18–22].

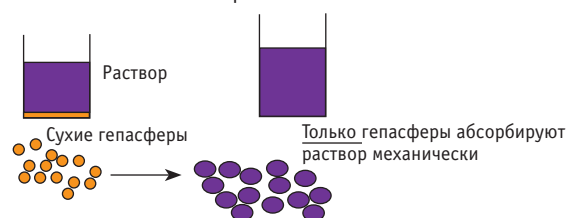
**Цель исследования:** оценка эффективности и целесообразности селективной ХЭМА в комплексном лечении МРШМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

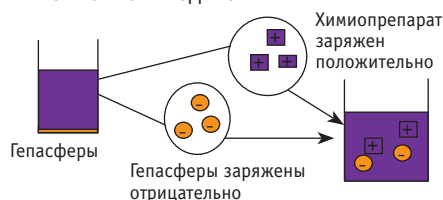
В Российском центре рентгенорадиологии и в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова накоплен собственный опыт проведения ХЭМА. С 2014 по 2017 г.

Рис. 2. Сравнение различных механизмов действия эмболизирующих материалов

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:  
МЕХАНИЧЕСКАЯ АБСОРБЦИЯ



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:  
ИОННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ



произведена селективная ХЭМА 49 больным МРШМ IB–IIIB стадий: 16 (32,7%) со стадией Ib-2a по FIGO (T1b-2aN0M0), 18 (36,7%) со стадией IIb (T2bN0M0), 15 (30,6%) со стадией IIIa-b (T1bN1V0, T2aN1M0, T2bN1M0, T3bN0M0, T3bN1M0).

Средний возраст пациенток — 45,8 года. Средний объем шейки матки до лечения составил 88,3 см<sup>3</sup>. Среди участниц преобладали больные с экзофитными формами роста опухоли (44%), смешанная форма роста опухоли имела место у 24% пациенток и эндофитная форма — у 32%. Морфологически структура опухолей была представлена плоскоклеточным раком в подавляющем большинстве наблюдений (89,7%, из них низкодифференцированный рак — 26,9%). У остальных 10,3% женщин диагностирована аденокарцинома.

Все пациентки были комплексно обследованы до начала лечения.

Проведены цистоскопия, ректороманоскопия/колоноскопия, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, ультразвуковое 3D-исследование органов малого таза, измерение уровня онкомаркера SCC. Для оценки характера и интенсивности васкуляризации опухолевого очага использовали методики ультразвуковой ангиографии с трехмерной реконструкцией сосудов, изображение которых было получено в режиме энергетического доплеровского картирования. Проводилась также оценка гемодинамических показателей внутриопухолевого кровотока и кровотока в маточных и яичниковых артериях в динамике: до начала лечения и на 7-й, 14-й, 21-й день после ХЭМА.

Всем пациенткам была произведена селективная ХЭМА с использованием карбоплатина AUC 4. После операции осуществляли еженедельный мониторинг объема шейки матки и кровотока в опухоли.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст не менее 18 лет;
- 2) наличие гистологически подтвержденного РШМ;
- 3) объем шейки матки 50 см<sup>3</sup> и более и/или кровотечение из опухоли.

Критерии исключения из исследования:

- 1) объем шейки матки менее 50 см<sup>3</sup> при отсутствии кровотечения из опухоли;
- 2) тяжелые соматические заболевания;
- 3) непереносимость используемых препаратов;
- 4) технические сложности, анатомические особенности, выявленные интраоперационно (в процессе проведения ангиографии):
  - дистальные анастомозы между маточной и пузырной артериями, требующие использования для эмболизации с целью остановки кровотечения спиралей Gianturco;
  - стеноз маточной артерии (в данном случае пациентке проводится химиоэмболизация с одной стороны);
- 5) отказ от участия в исследовании.

**Методика эмболизации.** В условиях рентгенооперационной под спинномозговой анестезией производят пункцию бедренной артерии. Поэтапно катетер типа Робертс 5F проводят и устанавливают селективно в левую внутреннюю подвздошную артерию. Выполняют ангиографию для уточнения рентгеноанатомии левой маточной артерии, после чего катетер Робертс устанавливают суперселективно в левую маточную артерию. Выполняют селективное медленное введение химиопрепарата карбоплатина AUC 4 и сразу же — химиоэмболизацию артерии микросферами Hepasphere 2 мл

(размер микросфер подбирают индивидуально в зависимости от диаметра маточных артерий), заранее загруженными химиопрепаратом карбоплатином 50 мг. После эмболизации артерии осуществляют контрольную ангиографию для подтверждения отсутствия кровотока в маточной артерии, а также выявления дополнительных источников кровоснабжения опухоли. При их отсутствии катетер Робертс проводят по проводнику с гидрофильным покрытием на ипсилатеральную сторону, и процедура повторяется (рис. 3).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У всех пациенток в течение недели после операции удалось добиться остановки или значительного снижения интенсивности кровотечения из опухоли.

При контрольном обследовании установлено значительное уменьшение объема опухоли после ХЭМА — он составил от 16 см<sup>3</sup> до 63 см<sup>3</sup>, в среднем — 36,6 см<sup>3</sup>. При этом наибольшее снижение объема (на 76,3%) отмечено у пациенток с экзофитными формами заболевания. При использовании режима энергетического доплеровского картирования было выявлено существенное снижение количества внутриопухолевых сосудов и скорости кровотока, повышение индекса резистентности.

Наибольший эффект от проведенного лечения отмечен через 14 дней после ХЭМА, что позволило именно в этот промежуток времени определить дальнейшую тактику ведения пациенток (рис. 4, 5).

Через 21 день после ХЭМА 10 (20,4%) пациенткам, у которых отсутствовала инфильтрация параметральной клетчатки и объем опухоли уменьшился на 50% и более, было произведено хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками/без придатков. У 39 участниц продолжено проведение неоадьювантной полихимиотерапии — 2 курса в таксано-платиновом режиме с интервалом 21 день. После завершения 2 курсов полихимиотерапии осуществили радикальное хирургическое лечение еще 25 (51,0%) пациенткам, у которых после комплексной неоадьювантной терапии удалось добиться значительного уменьшения объема опухоли и резорбции параметральных инфильтратов. У 14 (28,6%) участниц с остаточной параметральной инфильтрацией или уменьшением объема опухоли шейки матки менее чем на 50% провели курс сочетанной лучевой терапии.

По данным гистологического исследования послеоперационного материала прооперированных больных, лечебный патоморфоз в опухоли был выявлен во всех 35 наблюдениях. Патоморфоз 1-й степени отмечен у 42,8%, 2-й степени — у 31,4 %, 3–4-й степени — у 25,8% женщин. Таким образом,

у большинства пациенток имел место выраженный ответ на проведенное неоадьювантное лечение (рис. 6).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Несмотря на широкий спектр мнений различных авторов и существенные различия в трактовке полученных результатов лечения с использованием ХЭМА при РШМ, следует

Рис. 4. Пациентка В. Рак шейки матки ПА стадии (до лечения): А — осмотр в зеркалах, первичный объем опухоли шейки матки — 203 см<sup>3</sup>; Б — ультразвуковое исследование в режиме серой шкалы; В — ультразвуковое исследование в режиме энергетического доплеровского картирования с трехмерной реконструкцией; Г — магнитно-резонансная томограмма органов малого таза (саггитальный срез)

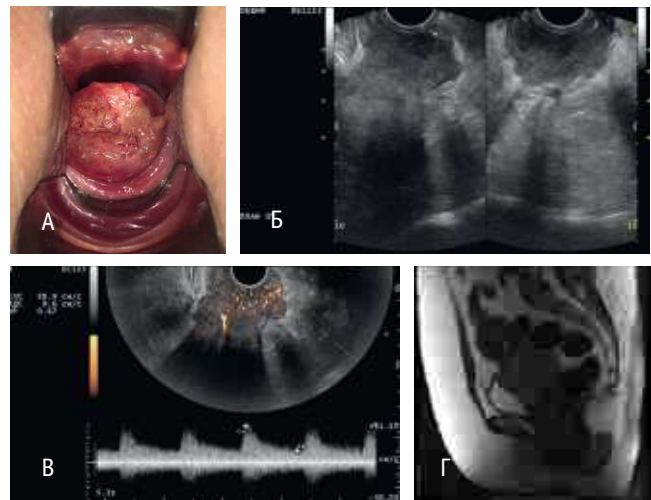


Рис. 5. Пациентка В. Рак шейки матки ПА стадии (после химиоэмболизации маточных артерий): А — осмотр в зеркалах, объем шейки матки — 25 см<sup>3</sup>; Б — ультразвуковое исследование в режиме серой шкалы; В — ультразвуковое исследование в режиме энергетического доплеровского картирования с трехмерной реконструкцией; Г — магнитно-резонансная томограмма органов малого таза (саггитальный срез)

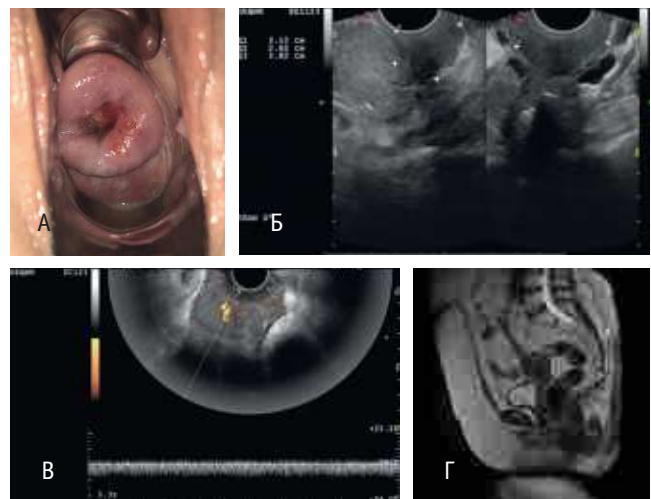


Рис. 3. Левая маточная артерия до (А) и после (Б) проведения химиоэмболизации маточной артерии

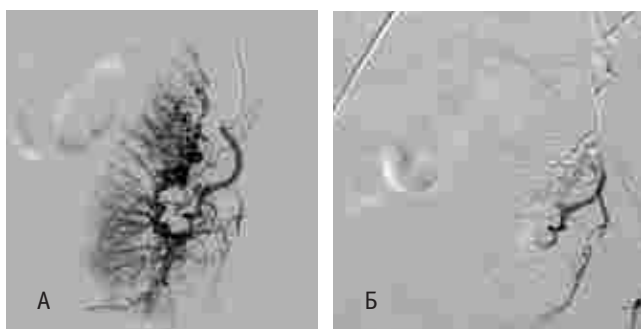
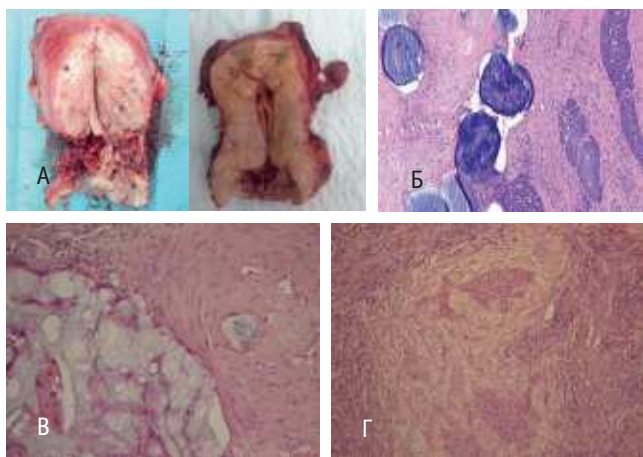




Рис. 6. Патоморфоз опухоли после химиоэмболизации маточных артерий: А — эмболизат в сосудах миометрия и стромы шейки матки (макропрепарат); Б — эмболизат в просвете артерий (окраска гематоксилином и эозином); В — жировая эмульсия в просвете артерий стромы шейки матки (окраска гематоксилином и эозином); Г — комплексы дистрофичных клеток плоскоклеточного рака в строме шейки матки, лечебный патоморфоз 2-й степени (окраска гематоксилином и эозином)



подчеркнуть значительную роль и большие перспективы данного метода.

Для достижения наибольшего эффекта в виде уменьшения объема первичной опухоли предпочтительно выполне-

ния ХЭМА. При использовании этой методики достигаются мощный противоопухолевый лекарственный и гемостатический эффекты. При отсутствии массивного кровотечения из опухоли предпочтение следует отдать системной химиотерапии с последующей, через 14–21 день, селективной ХЭМА. Эффективность данного метода необходимо оценивать по результатам комплексного обследования (МРТ, УЗИ органов малого таза), а также на основании общего состояния пациентки, восстановления уровня гемоглобина за счет остановки или значительного снижения интенсивности кровотечения из опухоли, уменьшения объема опухоли шейки матки.

Быстрое восстановление показателей крови и уменьшение опухоли за счет снижения ее кровоснабжения после селективной ХЭМА при МРШМ позволяют не только продолжить лечение в оптимальные сроки, но и выполнить радикальную хирургическую операцию у большинства больных с последующим полноценным курсом лучевой терапии.

Отдаленные результаты общей и безрецидивной выживаемости оценить пока не представляется возможным, но все пациентки находятся под динамическим наблюдением, прогрессирование заболевания на настоящий момент выявлено лишь у 4 (8,2%) больных с IIIB стадией в виде местного рецидива.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения в комплексное лечение больных местнораспространенным раком шейки матки селективной химиоэмболизации маточных артерий. Применение этого метода представляется особенно перспективным у пациенток с экзофитной формой роста опухоли, сопровождающейся кровотечением, поскольку оно позволяет существенно расширить возможности последующего специального лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Babaeva N. A., Aleshikova O. I., Vashakmadze S. L. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy results in locally advanced cervical cancer IIB–IIIB stages with current ultrasound diagnosis. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2015; 25(suppl.2): 169.
2. Shimada M., Nagao S., Fujiwara K. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and carboplatin followed by radical hysterectomy for stage IB2, IIA2, and IIB patients with non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Clin. Oncol*. 2016; 21(6): 1128–35.
3. Benedetti-Panici P. L., Zullo M. A., Muzii L., Mancini N., Bellati F., Plotti F. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Eur. J. Gynecol Oncol*. 2003; 24(6): 467–70.
4. Chen Z., Shi Y., Wang S. Meta-analysis showing that early response to neoadjuvant chemotherapy predicts better survival among cervical cancer patients. *Oncotarget*. 2017; 8(35): 59609–17.
5. Teramae M., Fukuda T., Wada T., Kawanishi M., Imai K., Yamauchi M. et al. Sirtuin1 expression predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer. *Mol. Clin. Oncol*. 2015; 3(1): 73–8.
6. Ашрафян Л. А., Алешикова О. И., Бабаева Н. А., Антонова И. Б., Ивашина С. В., Вашакмадзе С. Л. и др. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIB–IIIB стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 11(2): 76–81. [Ashrafyan L. A., Aleshikova O. I., Babaeva N. A., Antonova I. B., Ivashina S. V., Vashakmadze S. L. i dr. Otsenka rezul'tatov neoad'yuvantnoi khimioterapii mestnorasprostrannogo raka sheiki matki IIB–IIIB stadii pri kompleksnoi ultrazvukovoi diagnostike. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2015; 11(2): 76–81. (in Russian)]
7. Черенков В. Г., Петров А. Б., Строженков М. М., Чистякова Т. В., Тверезовский С. А., Иванченко О. Г. Результаты внед-

8. рения новых технологий и реконструктивных операций в диагностике и лечении опухолей женских репродуктивных органов. *Рос. онкол. журн*. 2016; 21(1–2): 38–43. [Cherenkov V. G., Petrov A. B., Stozhenkov M. M., Chistyakova T. V., Tverezovskii S. A., Ivanchenko O. G. Rezul'taty vnedreniya novykh tekhnologii i rekonstruktivnykh operatsii v diagnostike i lechenii opukholei zhenskikh reproduktivnykh organov. *Ros. onkol. zhurn*. 2016; 21(1–2): 38–43. (in Russian)]
9. Fei H., Ke P., Wang N., Shen H., Huang J., Tan J. et al. An evaluation comparing Californium252 neutron brachytherapy with neoadjuvant intra-arterial embolism chemotherapy assisted surgery effect for treating advanced cervical carcinoma patients. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2015; 36(4): 442–6.
10. Важенин А. Н., Шаназаров Н. А., Налгиева Ф. Х. Эффективность применения эндоваскулярной химиоэмболизации в комбинированном лечении рака шейки матки, осложненного кровотечением. *Мед. наука и образование Урала*. 2011; 2: 17–20. [Vazhenin A. N., Shanazarov N. A., Nalgieva F. Kh. Effektivnost' primeneniya endovaskulyarnoi khimioembolizatsii v kombinirovannom lechenii raka sheiki matki, oslozhnennogo krovotecheniem. *Med. nauka i obrazovanie Urala*. 2011; 2: 17–20. (in Russian)]
11. Malik N. S., Shams M. Role of uterine artery embolization in the management of cervical cancer: review article. *J. Cancer Sci. Ther*. 2012; 4.6: 167–9.
12. Seldinger S. I. Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography: new technique. *Acta Radiol. (Stockholm)*. 1953; 39(5): 368–76.
13. Москвичев В. Г., Хамошина М. Б., Москвичева А. В. Эмболизация артериальных сосудов в лечении онкологических больных. II Международный симпозиум по мультимодальному лечению рака: сб. тезисов. Владивосток; 1994: 44. [Moskvichev V. G., Khamoshina M. B., Moskvicheva A. V. Embolizatsiya arterial'nykh sosudov v lechenii onkologicheskikh bol'nykh. II Mezhdunarodnyi



- simposium po mul'timodal'nomu lecheniyu raka: sb. tezisov. Vladivostok; 1994: 44. (in Russian)]
13. Хамошина М. Б. Эмболизация внутренних подвздошных артерий при раке шейки матки, осложненном кровотечением. Актуальные вопросы современной лучевой диагностики и лучевой терапии: сб. тезисов докладов I Всесоюзной научной конференции студентов медицинских институтов. Обнинск; 1990: 71–72. [Khamoshina M. B. Embolizatsiya vnutrennikh podvzdoshnykh arterii pri rake sheiki matki, oslozhnennom krvotocheniem. Aktual'nye voprosy sovremennoi luchevoi diagnostiki i luchevoi terapii: sb. tezisov dokladov I Vsesoyuznoi nauchnoi konferentsii studentov meditsinskikh institutov. Obninsk; 1990: 71–72. (in Russian)]
  14. Zeghal Souki D., Touhami O., Rajhi H., Ben Hmid R., Zouari F., Mnif N. et al. Selective arterial embolization in case of bleeding in advanced cervical cancer. *Tunis Med.* 2013; 91(8–9): 558–9.
  15. Порханова Н. В., Мурашко Р. А., Цаплина Н. Н. Химиоэмболизация — этап комплексного лечения распространенных форм рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2016; 4(20): 141–2. [Porkhanova N. V., Murashko R. A., Tsaplina N. N. Khimioembolizatsiya — etap kompleksnogo lecheniya rasprostranennykh form raka sheiki matki. Zlokachestvennye opukholi. 2016; 4(20): 141–2. (in Russian)]
  16. Черенков В. Г., Петров А. Б., Строженьков М. М. Новые технологии и реконструктивные операции в диагностике и лечении опухолей женских репродуктивных органов. Вестн. Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2016; 1(92): 50–3. [Cherenkov V. G., Petrov A. B., Strozhenkov M. M. Novye tekhnologii i rekonstruktivnyye operatsii v diagnostike i lechenii opukholei zhenskikh reproduktivnykh organov. Vestn. Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo. 2016; 1(92): 50–3. (in Russian)]
  17. Sugiyama T., Nishida T., Muraoka Y., Tokuda T., Kuromatsu H., Fujiyoshi K. et al. Radical surgery after neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in stage IIIb squamous cell carcinoma of the cervix. *Int. Surg.* 1999; 84(1): 67–73.
  18. Tian Z. Z., Li S., Wang Y., Yue Y. J., Zhu X. H., Zhao R. et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. *Gynecol. Obstet.* 2014; 290(1): 155–62.
  19. Tinelli A., Prudenzano R., Torsello M., Gustapane S., Dell'Edera D., Malvasi A. Salvage utilization of selective and super selective embolization in emergency by use of a-magnetic coil and nanoparticles in gynecology. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15(9): 1101–6.
  20. Косенко И. А., Матылевич О. П., Дударев В. С., Литвинова Т. М., Орехов В. Ф., Фомина И. Н. и др. Эффективность комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий. Онкология. Журн. им. П. А. Герцена. 2012; 1: 16–20. [Kosenko I. A., Matylevich O. P., Dudarev V. S., Litvinova T. M., Orekhov V. F., Fomina I. N. i dr. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya mestnorasprostranennogo raka sheiki matki s ispol'zovaniem khimioembolizatsii matochnykh arterii. Onkologiya. Zhurn. im. P. A. Gertsena. 2012; 1: 16–20. (in Russian)]
  21. Туганбеков Т. У., Боровский С. П., Шаназаров Н. А., Малаев Н. Б., Ашимов Н. Т. Особенности ангиоархитектоники матки и ее влияние на результаты рентгенохирургических вмешательств. Тюменский мед. журн. 2014; 16(4): 57–62. [Tuganbekov T. U., Borovskii S. P., Shanazarov N. A., Malaev N. B., Ashimov N. T. Osobennosti angioarkhitektoniki matki i ee vliyanie na rezul'taty rentgenokhirurgicheskikh vmeshatel'stv. Tyumenskii med. zhurn. 2014; 16(4): 57–62. (in Russian)]
  22. Бабаева Н. А., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Оводенко Д. Л., Ивашина С. В. и др. Роль химиоэмболизации маточных артерий в лечении местнораспространенного рака шейки матки: аналитический обзор. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 1(15): 16–21. [Babaeva N. A., Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Ovodenko D. L., Ivashina S. V. i dr. Rol' khimioembolizatsii matochnykh arterii v lechenii mestnorasprostranennogo raka sheiki matki: analiticheskii obzor. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2017; 1(15): 16–21. (in Russian)]

## Библиографическая ссылка:

Бабаева Н. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Ивашина С. В., Ашрафян Л. А., Оводенко Д. Л. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 20–25.

## Citation format for this article:

Babaeva N. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Ivashina S. V., Ashrafyan L. A., Ovodenko D. L. The Role of the Selective Uterine Artery Chemoembolization in Combination Therapy of locally Advanced Cervical Cancer. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 20–25.



# «Подводные камни» цервикального скрининга

С. В. Фириченко<sup>1</sup>, И. Б. Манухин<sup>1</sup>, С. И. Роговская<sup>2, 3</sup>, Е. И. Манухина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

<sup>3</sup> Российский научный центр медицинской реабилитации и куртологии, г. Москва

**Цель обзора:** мобилизовать врачебное и научное сообщество России на реальные действия по профилактике рака шейки матки (РШМ).

**Основные положения.** В обзоре описываются основные составляющие цервикального скрининга и современные технологии, применяемые в мире, с позиций их эффективности и экономических затрат для здравоохранения.

**Заключение.** Для эффективного снижения заболеваемости и смертности от РШМ в России необходима спланированная государственная программа цервикального скрининга, которая способна охватить большую часть целевого женского населения.

**Ключевые слова:** профилактика рака шейки матки, скрининг.



## Pitfalls in Cervical Screening

S. V. Firichenko<sup>1</sup>, I. B. Manukhin<sup>1</sup>, S. I. Rogovskaya<sup>2, 3</sup>, E. I. Manukhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup> Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Spa Medicine, Moscow

**Objective of the Review:** To mobilize the Russian medical and scientific community to take action for cervical cancer prevention.

**Key Points:** The paper describes the main elements of cervical screening and the modern technologies used around the world, in terms of their effectiveness and the public health costs.

**Conclusion:** An effective reduction in cervical cancer morbidity and mortality in Russia requires a planned state program of cervical screening, which is capable of covering the majority of the target female population.

**Keywords:** cervical cancer prevention, screening.

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из ведущих причин смертности во всем мире, по оценкам ВОЗ, число заболевших составляет 530 000 в год на 3 млрд 562 млн женщин мира, и около 266 000 женщин каждый год умирают от РШМ. Среднемировой «грубый» показатель заболеваемости составляет 14,9 на 1 млн женского населения. Около 80% всех случаев рака регистрируют в развивающихся странах Южной Америки, Африки и Азиатского региона.

В мировом масштабе РШМ занимает 4-е место среди наиболее распространенных форм рака и 2-е место после рака молочной железы у женщин [1]. Однако это усредненные показатели, и в целом ряде стран дело обстоит иначе. Например, в США РШМ занимает только 8-е место среди наиболее распространенных форм рака среди женщин и 14-е среди причин смерти от злокачественных опухолей. В Европейском союзе регистрируют 34 000 новых больных в год, и около 16 000 умирают от цервикального рака. Самый высокий показатель заболеваемости в Румынии — 28,6/100 000, а самый низкий — в Швейцарии — 3,6/100 000 [2].

Для здравоохранения РФ РШМ также является существенной проблемой. В структуре злокачественных заболеваний у женщин в 2016 г. РШМ занимал 5-е место (5,3%) после рака молочной железы (21,0%), новообразований кожи (14,4%), тела матки (7,7%), толстой кишки (7,1%), соответственно среди опухолей репродуктивной системы — 3-е место. Удручает тот факт, что с 2003 г. отмечается рост заболева-

мости РШМ в РФ: 2003 — 11,5, 2007 — 12,5, 2010 — 13,7, 2014 — 14,2, 2016 — 15,5 на 100 000 [3]. Таким образом, за 13 лет заболеваемость РШМ в РФ выросла на 34,8%.

Абсолютное число женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в РФ в 2016 г. составило 17 212. Однако в статистику вошли 4318 (25,1%) случаев карциномы *in situ*, которая, согласно современной клинико-морфологической классификации, относится к предраку. Значит, число больных реальным (инвазивным) раком — 12 894, что меняет статистику.

Возникновение РШМ в результате инфицирования канцерогенными типами ВПЧ доказано благодаря исследованиям Гарольда цур Хаузена, удостоенного за это в 2008 г. Нобелевской премии. Установление этиологической роли персистирующей ВПЧ-инфекции как основного фактора канцерогенеза шейки матки позволило разработать две эффективные стратегии профилактики РШМ [4]:

- первичная включает меры, предотвращающие инфицирование ВПЧ, — это образовательные программы и вакцинация против ВПЧ;
- вторичная направлена на раннее выявление и эффективное лечение предраковых поражений — цервикальный скрининг.

Несмотря на успехи вакцинации против ВПЧ в ряде стран и официального одобрения ее использования ВОЗ, имеются сложности реализации этой стратегии в мире. Высокая

Манухин Игорь Борисович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: Katemanu@mail.ru

Манухина Екатерина Игоревна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: Katemanu@mail.ru

Роговская Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБУ РНЦ МРИК Минздрава России. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: srogovskaya@mail.ru

Фириченко Сергей Викторович — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: Firichenko@mail.ru

стоимость ограничивает использование вакцин в странах с малыми ресурсами, при этом не стоит забывать, что большая часть случаев РШМ приходится именно на них. Вакцинация не обеспечивает достаточную эффективность при текущей ВПЧ-инфекции, она не защищает от всех онкогенных типов, не отменяет необходимость скрининга в дальнейшем [5]. Поэтому цервикальный скрининг останется основной профилактикой РШМ, даже среди широко вакцинированных популяций, в течение ближайших десятилетий. В основе скрининга лежит своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний шейки матки — цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1–3. Единственным эффективным лечением CIN в настоящее время является хирургическое, принцип которого — удаление патологически измененной ткани в пределах здоровой. В странах с хорошо организованным скринингом заболеваемость и смертность от РШМ снизилась на 50–70%. Между тем продолжают дискуссии в отношении следующих моментов:

- выбора того или иного первичного теста для скрининга;
- возраста начала, окончания и периодичности скрининга;
- тактики врача при позитивном результате скрининга;
- эффективности и безопасности лечения;
- экономической эффективности различных стратегий.

Для выявления заболевания нужен специальный скрининговый тест — недорогой, нетравматичный, с высокими чувствительностью и специфичностью. Следует помнить, что первичный тест не устанавливает диагноз, а только выявляет из целевой популяции когорту женщин, у которых с высокой вероятностью есть CIN или начальные стадии рака. С 50-х годов прошлого века основным тестом является цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и цервикального канала.

### ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цитология позволяет выявить как предраковые поражения, так и ранние стадии инвазивного рака. В настоящее время, согласно рекомендации ВОЗ, для описания цитологических заключений используется классификация Бетесда (The Bethesda system) [6]. Эта классификация наиболее точно соответствует биологии цервикального канцерогенеза и разделяет ВПЧ-поражения на две группы: низкой и высокой степени — low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) ( $\leq$  CIN 1) и high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (CIN2+). К ее достоинствам относятся доступность получения материала, небольшие затраты, возможность забора средним медперсоналом [7]. Из недостатков следует отметить неприспособленность метода для выявления аденокарциномы шейки матки, наличие трудно классифицируемых цитологических изменений (категория ASC-US — atypical squamous cells undertermined significance), а самое главное — недостаточную чувствительность. Аденокарцинома — второй после плоскоклеточного рака шейки матки вариант опухоли, встречающийся с частотой до 20%, ассоциированный с ВПЧ только на 43–89%, ее источником служат железистые и резервные клетки [8]. Чувствительность цервикальной цитологии для поражений HSIL (CIN2+) не достигает 70%, что дает до 20–30% ложноотрицательных результатов [9]. Известно, что до 25% женщин с РШМ проходили регулярный скрининг и имели нормальные цитологические заключения [10]. Один из способов повышения эффективности цитологического скрининга — качественный забор материала.

Использование современных щеток (Cytobrush и др.) повышает чувствительность теста.

При обнаружении атипических клеток в цервикальной цитологии практика повторного забора мазка после проведения противовоспалительного лечения без выполнения уточняющих диагностических процедур: ВПЧ-тестирования, кольпоскопии (КС) — является ошибкой. С целью снижения роли человеческого фактора и повышения качества мазков в 1998 г. в США была предложена новая технология приготовления цитопрепаратов — жидкостная цитология (ThinPrep, AutoCyte Prep). Данные метаанализа не показали увеличение чувствительности теста, но подтвердили значимое снижение количества некачественных препаратов при жидкостном методе [11]. В последние годы был предложен автоматизированный цитологический скрининг (PAPNET, AutoPap, AutoCyte). Крупное исследование MAVARIC (2011) установило уменьшение чувствительности и повышение экономических затрат при автоматизированном скрининге по сравнению с ручным, что не позволяет рекомендовать его в качестве первичного [12]. В целом цитологический метод требует хорошей инфраструктуры, квалифицированных специалистов, регулярных посещений для тестирования. Это сделало цитологию недоступной для бедных стран.

### ТЕСТ НА ДНК ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Установление этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ позволило рассматривать определение ДНК вируса как эффективный инструмент скрининга. Недостатком многих тестов является недостаточная информация о так называемой клинической чувствительности. Есть аналитическая чувствительность — это нижний порог обнаружения количества искомой ДНК в образце, обычно в миллилитре. Теоретически тест может обнаружить всего одну ДНК-копию вируса. Но является ли это полезным в практическом отношении? В отличие от аналитической клиническая чувствительность отражает долю или процент выявленных поражений, например CIN2+, среди позитивных результатов теста. Множеством исследований установлено, что в подавляющем числе случаев CIN2+ число геномов ВПЧ на 1 мл клинического материала, или так называемая вирусная нагрузка, составляет 50 000 и более [13, 14]. Вирусная нагрузка ниже определенного значения — «порога» — не встречается в образцах CIN2+ и ассоциируется с регрессией инфекции [15]. Таким образом, коммерческий тест с высокой аналитической чувствительностью часто обладает низкой клинической специфичностью, так как он выявляет малое количество вирусной ДНК, не связанной с наличием поражения и с очень низким риском развития рака.

Первым ВПЧ-тестом, одобренным Food and Drug Administration (FDA) и рекомендованным для цервикального скрининга, стал Hybrid Capture 2 HPV DNA test (HC2) фирмы Digene (США). Он позволяет в ходе одной реакции провести идентификацию 13 самых онкогенных типов ВПЧ и «отсекает» низкую концентрацию ДНК ВПЧ от клинически значимой. Порог чувствительности составляет 105 копий ДНК ВПЧ в 1 мл клинического материала. Кроме того, все новые ВПЧ-тест-системы должны проходить валидацию в сравнении с референтным-ВПЧ тестом, в качестве которого в настоящее время рекомендуется использовать HC2. Существует еще четыре одобренных FDA тестов: Cervista, Cervista 16/18, Cobas тест и АРТИМА тест. В РФ зарегистрированы только HC2 и Cobas тест. Существенным минусом этих тестов является высокая стоимость.

Целый ряд рандомизированных исследований и мета-анализов показали, что ВПЧ-тест обладает более высокой чувствительностью для выявления CIN2+, чем цитологическое исследование. В среднем диапазон чувствительности HC2 для обнаружения CIN2+ — 84–97% [16]. Средняя специфичность ДНК-ВПЧ-теста для исключения CIN2+ составила 87,5% (диапазон: 61–95%) [17]. Специфичность ДНК-ВПЧ-теста еще ниже среди женщин моложе 30 лет, у которых часто встречается транзиторная ВПЧ-инфекция, не имеющая большого клинического значения.

Многие производители предлагают тесты для выявления и типирования ВПЧ, однако следует помнить, что далеко не все из них стандартизированы, и поэтому низкие показатели специфичности могут приводить к ложнопозитивным результатам и подвергать пациенток необоснованным страхам, лечебным и диагностическим процедурам. И даже без этих недостатков ДНК-ВПЧ-тестирование несет в себе риск гипердиагностики и ненужных КС, психологического стресса и, возможно, необоснованного лечения.

Нами проведено исследование в группе 217 молодых женщин, подвергнутых КС и последующей биопсии. Среди них были 80 пациенток, у которых только позитивный ДНК-ВПЧ-тест послужил причиной для выполнения КС (по требованию). Несмотря на разъяснения, что позитивный ДНК-ВПЧ-тест в молодом возрасте (до 25 лет как минимум) в большинстве случаев является свидетельством транзиторного носительства вируса и не ассоциируется с предраковыми поражениями шейки матки, а КС может повлечь за собой инвазивное вмешательство, пациентки выразили настойчивое желание пройти исследование со всеми вытекающими последствиями [18]. Поэтому очевидно, что широкое бесконтрольное использование ДНК-ВПЧ-тестов, часто не валидированных, у нецелевых групп женщин приводит к необоснованным затратам, потенциальным рискам и может быть признано вредным. Для решения этой проблемы в настоящее время сформированы строгие требования к ВПЧ-тестам [19]. Они должны:

- выявлять одновременно не менее 13 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й, 68-й);
- обладать высокой специфичностью, не уступающей цитологическому исследованию, т. е. выявлять только клинически значимую концентрацию вируса — высокую вирусную нагрузку (порог  $\geq 1,0$  пкг/мл);
- быть простыми, быстрыми в исполнении, недорогими, с автоматизированным учетом результатов.

В 2004 г. по заказу Департамента здравоохранения Правительства Москвы были разработаны и ныне широко используются первые отечественные ВПЧ-тесты «АмплиСенс ВПЧ-скрин EP», «АмплиСенс ВПЧ-скрин FER», «АмплиСенс ВПЧ-скрин-титр FRT», удовлетворяющие всем требованиям к скрининговым ВПЧ-тестам.

Значение ВПЧ-теста в первичном скрининге находится в стадии активного обсуждения. В Европе, где успешно действуют скрининговые программы на основе цитологического исследования, ВПЧ-тест в них не включен именно по причине множества ложнопозитивных результатов у женщин до 30 лет. В качестве первичного теста он может быть использован только с 35 лет [20]. Аргументом сторонников использования теста на ВПЧ в первичном скрининге является то, что высокая прогностическая значимость отрицательных результатов позволяет существенно увеличить интервал скрининга. Например, в США пришли к решению добавить

ВПЧ-тест к цитологическому мазку у женщин после 30 лет (котестинг), что увеличило интервал скрининга до 5 лет, если оба теста негативные [21]. Кроме того, с 2014 г. в США разрешен альтернативный скрининг у женщин начиная с 25 лет и использование в качестве первичного ДНК-ВПЧ-теста с определением 16-го и 18-го типов.

При выявлении любых онкогенных типов пациентка направляется на цитологическое исследование, а при наличии 16-го или 18-го — сразу на КС [22]. Таким образом, на основании данных, полученных во многих крупных исследованиях, на сегодня полезность ВПЧ-тестирования установлена в следующих случаях:

- для первичного скрининга у женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием или в качестве самостоятельного теста;
- для разрешения неопределенных результатов цитологии (ASC-US);
- для постлечебного мониторинга CIN2+ в качестве «теста на излеченность».

### ОПТИКОЭЛЕКТРОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В последнее время активно обсуждается возможность использования в первичной диагностике предраковых заболеваний шейки матки оптикоэлектронных методов, главные достоинства которых — объективность теста, то есть отсутствие человеческого фактора при интерпретации результата, неинвазивность, отсутствие зависимости от лабораторной инфраструктуры и возможность получения немедленного результата.

Одной из современных методик детекции цервикальной неоплазии в режиме реального времени является оптикоэлектронная технология. В основе технологии лежит способность неизменной ткани и ткани с явлениями CIN по-разному отражать и поглощать световые и электрические импульсы. Данная технология обычно реализуется в портативных диагностических сканерах.

В РФ зарегистрирован и разрешен к применению сканер TruScreen. Исследование проводится зондом-датчиком, который генерирует оптические импульсы видимого, инфракрасного и ультрафиолетового спектров, а также электрические импульсы ниже нормального физиологического порога чувствительности путем легких касаний поверхности шейки матки в определенной последовательности и занимает 1–2 минуты. Одновременно зонд считывает обратное рассеяние и отражение и анализирует полученные данные с помощью встроенного микрокомпьютера и выдает результат о наличии или отсутствии CIN [23].

Чувствительность TruScreen для HSIL (CIN2+) практически не отличается от цитологии и составляет 67–70% [24], а по некоторым сведениям, достигает 87% [25]. Специфичность для нормы, по разным данным, — от 68% до 84% [24, 25].

Скрининг с мгновенным получением ответа имеет преимущество, так как уменьшается беспокойство от ожидания, исключена «потеря» пациентки с позитивным результатом, есть возможность на том же визите провести уточняющую диагностику (КС) и даже лечение. Но недостаточное количество исследований не позволяет пока рекомендовать оптикоэлектронные методы в качестве организованного скрининга. Обычно они применяются в сочетании с другими тестами в качестве вспомогательных технологий. Что касается определения молекулярных маркеров предрака



и РШМ, таких как p16ink4a, Ki67, Mcm5, мРНК E6/E7 и других, то для внедрения его в практику в качестве самостоятельного скрининга нужна более тщательная клиническая оценка [26]. В настоящее время они могут быть использованы для улучшения специфичности цитологии или ВПЧ-теста.

## ВИЗУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Визуальные методы играют важную роль в профилактике РШМ, особенно в странах с невозможностью применения относительно дорогих технологий. Визуальный скрининг может быть проведен с помощью одной из двух проб:

- проба с 3–5% раствором уксусной кислоты — VIA (в т. ч. спекулоскопия — оценка реакции эпителия в хемилюминесцентном свете);
- проба с раствором Люголя — VILI (Шиллер-тест).

Метод предельно прост — тест с уксусной кислотой проводят без увеличения (кольпоскопа), при этом не оценивают ни сосудистый рисунок, ни переходную зону, а результат регистрируют либо как позитивный — побеление эпителия есть, либо как негативный — побеления нет. В тесте VILI оценивается наличие или отсутствие йод-позитивного окрашивания.

Доказательная база в поддержку визуального метода скрининга значительно расширилась за последние несколько лет, особенно после крупномасштабных исследований в Индии, Латинской Америке, Африке, Таиланде и Китае. Собранные данные позволили утверждать, что для диагностики CIN2+ визуальные методы скрининга имеют чувствительность, сравнимую с цитологическим мазком. Для VIA чувствительность варьирует в диапазоне от 67% до 79%, а для VILI составляет от 57% до 98% [27, 28]. Однако визуальный метод гораздо менее специфичен, чем цитология. Специфичность VIA для исключения CIN2+ составляет 66,6–87%, то есть доля ложнопозитивных результатов может достигать 34,4% [39, 30]. Эта характеристика теста имеет особо негативное значение при стратегии «скрининг и сразу лечение». Преимущества визуального скрининга — доступность и малозатратность, недостатки — низкие специфичность и информативность у женщин в постменопаузе, когда переходная зона часто локализуется в цервикальном канале и не видна при осмотре.

## НАЧАЛО, ОКОНЧАНИЕ И ПЕРИОДИЧНОСТЬ СКРИНИНГА

Для повышения эффективности скрининга необходимо, чтобы он охватил большую часть целевого женского населения. Существует мнение, что раннее начало скрининга может принести больше вреда, чем пользы. Считается, что риск развития рака до 25 лет незначителен, а ВПЧ обычно носит транзитный характер. Таким образом, ранний скрининг способен привести к необоснованному лечению CIN с вероятностью самостоятельной регрессии, что может причинить потенциальный вред репродуктивному здоровью. В большинстве стран Европы к скринингу привлекают с 25 лет [31]. В США цервикальный скрининг до 21 года запрещен [21]. Но следует помнить, что длительная персистенция онкогенных типов ВПЧ — необходимое условие канцерогенеза, поэтому возраст начала половой жизни и, как следствие, возможного инфицирования должен учитываться для определения начала скрининга, обычно не ранее чем через 3 года после полового дебюта [32]. В России в 2016 г. среди всех 172 212 больных РШМ женщин моложе 30 лет с впервые выявленным раком — 679, из них в возрасте

до 25 лет — 96, моложе 20 лет — только 3 пациентки [3]. Однако в это общее число включены и женщины с карциномой *in situ*, которая, согласно современной морфологической классификации, относится к не к РШМ, а к предраковым поражениям CIN 3 (HSIL). Пациентки моложе 25 лет имели CIN 3 (*in situ*) или инвазивный процесс? Статистика об этом умалчивает.

В сроках окончания скрининга наблюдается большее единодушие — 60–65 лет. После 65 лет женщины имеют низкий риск заболеть РШМ, особенно при негативных предшествующих тестах. Обоснованность дискуссий о возрастном диапазоне скрининга подтверждается исследованием R. P. De Bie и соавт. (2011), в котором из 401 пациентки с диагностированным инвазивным РШМ в Нидерландах 45 (11,2%) молодых женщин еще не начали скрининг, а 87 (21,7%) заболевших были старше и уже его завершили (диапазон в Нидерландах — 30–60 лет) [33]. В данном случае очевидна проблема позднего начала и раннего окончания скрининга.

Что касается интервалов скрининга, то единого мнения также нет. В Европе для женщин с нормальной цитологией допустим интервал 3 года, а после 50 лет он может быть увеличен до 5 лет. Примерно такой же подход существует в США [21]. Очевидным на сегодня является факт, что ежегодный скрининг нецелесообразен. Снижение ожидаемой заболеваемости РШМ при 5-летнем интервале составляет 84%, 3-летнем — 91%, а при ежегодном — 93% [31]. Разница не так велика, однако существенно возрастает количество обследований — с 9 до 15 и до 45 в среднем на протяжении жизни. Из-за несовершенства любого теста и обязательной доли гипердиагностики, кроме расходов, повышается вероятность необоснованного лечения и его потенциальных осложнений.

## СТРАТЕГИЯ СКРИНИНГА

В развитых странах успешно действуют традиционные программы по этапному принципу, где первичным тестом является обычно цитология с последующей КС и биопсией и только затем лечением. Эта стратегия связана с наименьшим риском необоснованного лечения. Но что делать, если нет ресурсов для организованного скрининга? Существует понятие «оптимальный скрининг», когда при наименьших затратах извлекается максимальная польза. Эксперты ВОЗ для стран с низкими ресурсами рекомендуют стратегию под названием «скрининг — лечение» (screen and treat). В основе такой стратегии лежит использование одного из тестов в качестве первичного (желательно недорогого), и в случае позитивного результата сразу проводится лечение без промежуточной сортировки и дополнительной диагностики.

По мнению ВОЗ, наиболее эффективно (правильнее сказать, оптимально) использование в качестве первичного теста VIA или ВПЧ-тест. В идеале при позитивном VIA-тесте лечение, чаще всего криодеструкция, проводится во время этого же визита. Однако из-за ложнопозитивных результатов число необоснованно пролеченных женщин при VIA будет составлять от 127 до 250 на 1000, а при ВПЧ-тесте — 157 на 1000 женщин (Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention, 2013). ВОЗ объясняют эту рекомендацию тем, что снижение заболеваемости РШМ почти одинаковое с традиционной стратегией, но вторая, несмотря на гипердиагностику и чрезмерное лечение, значительно дешевле.

## КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КС, предложенная в 1925 г. Гансом Хинсельманом, сегодня играет роль уточняющего метода диагностики предрака и РШМ для решения вопроса о биопсии или немедленном лечении. При проведении КС используются тесты с 3–5% раствором уксусной кислоты и водным раствором Люголя. Проба с уксусной кислотой — самый важный этап КС, поскольку дает максимум информации для оценки состояния эпителия и позволяет выявить истинные предраковые изменения (CIN2+). Действие уксусной кислоты в виде побеления измененного эпителия обусловлено обратимой дегидратацией эпителия с повышенной плотностью ядер, что имеет место при CIN.

Попытки использовать КС в качестве скрининга не увенчались успехом. Помимо того, что КС занимает много времени, требует специально подготовленного специалиста и оборудования, она, несмотря на высокую чувствительность, имеет низкую специфичность. Следует помнить, что не только CIN2+ дают ацетобелую реакцию, но и CIN 1, незрелая метаплазия, репаративные изменения и т. д.

В 2012 г. опубликованы результаты метаанализа 32 исследований, включившего 10 598 женщин, целью которого было оценить чувствительность и специфичность кольпоскопически направленных биопсий для выявления CIN2+ и аденокарциномы, а последующее гистологическое исследование образца расширенной биопсии (после loop electrosurgical excision procedure (LEEP), CONE или ножевой конизации) использовали в качестве референсного метода [34]. Прицельной биопсии подвергали любой атипичский эпителий. Средняя чувствительность прицельной биопсии, а стало быть, самой КС для диагностики CIN2+ при пороге биопсии CIN1+ составила 91,3% (95%-ный ДИ: 85,3–94,9%), а специфичность — 24,6% (95%-ный ДИ: 16,0–35,9%). То есть если подвергать лечению всех женщин с результатом прицельной биопсии CIN 1 и хуже, будет пропущено только 8,7% CIN2+, однако при этом лечению будут подвергнуты 75,4% женщин, не имеющих истинного предракового заболевания. Именно из-за гипердиагностики КС считается неприемлемой для скрининга, и нигде в мире, кроме России, не используется в качестве метода первичной диагностики предрака шейки матки. Таким образом, КС очень эффективна для оценки наличия и тяжести CIN у женщин с позитивным первичным скрининг-тестом для решения вопроса об экцизии (подход «увидел — лечи») или для выбора места биопсии. КС не ставит окончательный диагноз, но вплотную подводит нас к нему. Еще раз стоит подчеркнуть, что КС неэффективна в качестве способа первичной диагностики CIN.

Резюмируя роль кольпоскопического исследования в программе профилактики РШМ, следует отметить, что в РФ КС используется практически рутинно (Приказ МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»). Но не стоит забывать, что при отсутствии специальной подготовки этот метод теряет свое значение в качестве надежного диагностического и сортировочного исследования для отбора женщин, нуждающихся в экцизии, и может приводить к гипердиагностике поражений и необоснованным экцизиям со всеми последующими рисками и осложнениями. Более того, применение ВПЧ-тестирования для первичного скрининга увеличивает роль КС. Поскольку ВПЧ-тест обладает недостаточной специфичностью, КС станет еще более важной в будущем [35].

## БИОПСИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Самое раннее описание предрака шейки матки было сделано в 1888 г. (John Williams), он был назван внутриэпителиальной карциномой, а позднее — карциномой (раком) *in situ*. Гистологические изменения клеток при этом похожи на рак, но они не проникают через базальную мембрану, а затрагивают только эпителий, поэтому раком не считаются. К началу 1950-х гг. стало ясно, что могут существовать внутриэпителиальные поражения шейки матки, которые гистологически менее выражены, чем карцинома *in situ*. В 1952 г. J. Reagan и D. Hicks предложили для них термин «дисплазия», которую они разделили на легкую, умеренную и тяжелую. Уже в 1950-х гг. некоторые патологи и клиницисты утверждали, что *in situ* имеет небольшой риск перехода в цервикальный рак, но гистологическая общность с цервикальным раком в конечном счете зафиксировала эту связь в термине. Такая формулировка в диагнозе причиняет огромный психологический стресс больным и может быть признана вредной.

Самое глубокое изменение в гистологической терминологии произошло в 1969 г., когда R. Richart ввел термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (*cervical intraepithelial neoplasia*), чтобы подчеркнуть связь с предшественником рака. Легкую дисплазию стали называть CIN 1, умеренную — CIN 2, тяжелую — CIN 3. Окончательно было установлено отсутствие объективных отличий в разделении CIN 3 и *in situ* на основании гематоксилин-эозин-окрашенных препаратов и применения иммуногистохимических маркеров.

Прицельная биопсия не является надежным инструментом диагностики, так как биоптат — это небольшой участок в пределах зоны поражения и не всегда отражает его истинную тяжесть. Но даже при получении репрезентативного биоптата возможны ошибки в диагнозе ввиду субъективности морфологической оценки поражения, особенно в интерпретации CIN 2. Только поражение CIN 3 считается предраковым состоянием с высоким риском развития инвазивной карциномы и поэтому требует лечения. Регресс поражения при CIN 2, особенно у молодых женщин, происходит намного чаще (39–65%), чем CIN 3 [36], но принято считать, что CIN 2 тоже требует лечения. Между тем вопрос субъективности различий между CIN 2 и CIN 3 стал очевидным с конца 1980-х гг. [37]. Исследование демонстрирует значительную разницу мнений патологов при оценке CIN 2, которая при пересмотре часто оказывается либо CIN 1, либо CIN 3 [38]. Понимание этого привело к признанию, что 2-уровневая классификация цервикальных интраэпителиальных поражений на низкую и высокую степень является более уместной и гистологически правильной, чем 3-уровневая (на CIN 1, 2, 3). Поэтому на последней согласительной конференции с участием 35 профессиональных медицинских организаций в Сан-Франциско (2012) была рекомендована 2-уровневая классификация для всех ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных эпителиальных поражений на низкую (LSIL) и высокую (HSIL) степень [39]. Исключение составили только подростки и юные женщины, для которых рекомендуется применять прежнюю 3-уровневую классификацию [39]. При широком использовании 2-уровневой классификации можно существенно улучшить согласие между патологами и воспроизводимость диагноза по сравнению с таковыми при применении 3-уровневой системы. Пока правильная классификация цервикального предрака остается вопросом дебатов, воспроизводимость гистологического диагноза является краеугольным камнем для осуществления эффективного скрининга. Кроме того, некоторые изменения, не связанные с предраком, например атрофия, незрелая метаплазия, процессы

репарации или воспаления, а также просто неправильно (тангенциально) сделанный срез могут имитировать CIN2+ [40].

Правильный диагноз биопсии имеет решающее значение, поскольку влечет необходимость агрессивного лечения. Накопленные данные свидетельствуют, что для улучшения диагностики в этих ситуациях целесообразно определение экспрессии биомаркеров. В 2012 г. рабочая группа патологов проанализировала данные 2291 публикации, связанной с использованием совместно с гистологическим исследованием гематоксилин-эозин-окрашенных препаратов различных биомаркеров, таких как p16<sup>ink4a</sup>, Ki-67 (Mib1), ProExC, ВПЧ 16/18 мРНК, теломераза/TERC и т. д. Было заключено, что только p16<sup>ink4a</sup> биомаркер отражает биологию ВПЧ-канцерогенеза и приводит к улучшению точности интерпретации биопсийного препарата [39]. Для других биомаркеров не получено достаточно данных, чтобы широко рекомендовать их использование по отдельности или в комбинации. На сегодня иммуногистохимическое (ИГХ) определение экспрессии p16<sup>ink4a</sup> биомаркера рекомендуется в следующих случаях [39]:

- гистологический (гематоксилин-эозин) диагноз дифференцируют между предраком (CIN2+) и имитирующими процессами: атрофией, незрелой метаплазией, репаративным процессом, тангенциальным срезом;
- гистологический диагноз соответствует CIN 2 или вызывает сомнения в принадлежности к поражению высокой степени (HSIL);
- гистологический диагноз вызывает профессиональное разногласие о наличии или отсутствии предракового поражения (HSIL);
- гистологический диагноз интерпретируется как CIN 1, но имеется высокий риск CIN2+, цитология: HSIL; atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (ASC-H); ASC-US ВПЧ16+; atypical glandular cells (AGC).

Рутинное определение экспрессии p16<sup>ink4a</sup> как дополнения к гистологической оценке экземпляров биопсии нормы и CIN 1 не следует использовать во избежание повышения тяжести поражения до HSIL. ИГХ исследование биоптатов с CIN 3 также не рекомендуется во избежание снижения тяжести диагноза. Кроме того, нет доказательств, чтобы определять тяжесть поражения исключительно на основании экспрессии p16<sup>ink4a</sup> в биоптате. Следовательно, ИГХ исследование на p16<sup>ink4a</sup> не должно использоваться для первоначальной оценки биопсии.

Вопрос о выполнении эндоцервикального кюретажа во время КС и после биопсии остается дискуссионным. Данные о диагностической ценности эндоцервикального образца противоречивы. Если кюретаж производится как дополнение к эксцизии, то считается, что он имеет ограниченную ценность и увеличивает выявление поражений CIN2+ только на 1% [41]. Большинство специалистов считают, что эндоцервикальный кюретаж целесообразно выполнять в случае неполной визуализации переходной зоны (зона трансформации 3-го типа), при повторной эксцизии (неэффективное предыдущее лечение CIN2+) и при наличии AGC (AGC-H, аденокарцинома *in situ*) в цервикальной цитологии. Результаты гистологического исследования соскоба имеют только прогностический характер в отношении остаточного поражения и определения дальнейшей тактики. Выскабливание цервикального канала противопоказано при беременности.

### ЭКСЦИЗИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Петлевая эксцизия, в т. ч. конизация, является самым широко применяемым в мире методом лечения, который заключается

в электрохирургическом иссечении ткани шейки матки проволочной петлей различной формы и размера. По мнению ряда исследователей, эксцизия может приводить к повышению риска преждевременных родов (ПР), по мнению других, никакого влияния нет [42]. В настоящее время считается доказанным, что только ножевая конизация шейки матки связана со значительным увеличением риска ПР, примерно в 3 раза. Многие исследования показали прямую корреляцию между риском ПР и объемом удаленной при эксцизии ткани шейки матки. Аблативные процедуры (лазер, крио) лишены этого недостатка.

Раньше считалось, что наиболее вероятные причины повышения риска ПР после эксцизии — удаление части органа и связанное с этим уменьшение механической поддержки плодного яйца. Сегодня основным механизмом признано снижение барьерной функции цервикальной слизи. Инфицирование нижнего полюса плодного пузыря провоцирует гипертонус миометрия и преждевременный разрыв оболочек. Доля удаленного образца имеет существенное значение для реализации этого механизма.

Есть мнение, что большой объем эксцизии позволяет более эффективно удалить поражение. В связи с этим возникает противоречие: с одной стороны, необходим минимальный объем эксцизии, особенно у молодых нерожавших женщин, с другой — возрастает риск остаточного поражения и повторной операции при неадекватно маленьком объеме эксцизии.

Стоит напомнить, что ни один из методов лечения CIN, включая экстирпацию матки, не обладает 100% эффективностью и не дает гарантию от остаточного или рецидивного поражения. Большой объем (доля > 25%) эксцизии, не повышая существенно эффективность лечения, может значительно увеличить риск ПР в будущем [43]. Таким образом, эксцизия, особенно у молодых нерожавших женщин, неадекватно большого объема цервикальной ткани является существенным фактором риска нарушения репродуктивной функции, а именно роста риска ПР.

### ТЕКУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЦЕРВИКАЛЬНОМУ СКРИНИНГУ В РФ

В недавно утвержденных клинических рекомендациях (от 02.11.2017 г.) и в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 03.02.2015 г. № 36н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» рекомендуется проведение цитологического исследования с 21 года до 69 лет с интервалом 3 года. С 21 года до 29 лет рекомендована только цитология, с 30 до 69 лет — цитология совместно с ДНК-ВПЧ-тестом с 5-летним интервалом при двойном негативном результате. Остается открытым вопрос организации скрининга и возможности повышения охвата населения.

В 2016 г. стартовал проект Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии «Онкопатруль». Цель проекта — снижение онкологической заболеваемости у женщин РФ за счет формирования разумной онконастороженности, активного привлечения их к скрининговым программам, повышения осведомленности о возможностях профилактической медицины, переоценки современных отношений врача и пациента, снижения гормонофобии. Присоединяйтесь! Сайты: <https://vk.com/onkopatruľ>, <http://www.ragin-std.ru>.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Что нужно для эффективной профилактики РШМ? Во-первых, нужен первичный и эффективный тест. На российском медицинском рынке присутствует весь спектр современных



скрининг-тестов: от традиционной цитологии и ДНК-ВПЧ-тестов до зарегистрированной в РФ в 2009 г. оптико-электронной технологии TruScreen. Во-вторых, должна существовать возможность дальнейшей верификации диагноза. И тут нет проблем. В РФ практически каждое гинекологическое отделение стационара оснащено кольпоскопами, проводятся многочисленные конференции, курсы повышения квалификации и мастер-классы для врачей. И наконец, должен применяться эффективный метод лечения предраковых поражений шейки матки. В РФ широко доступны электрохирургические высокочастотные аппараты отечественной фирмы «Фотек» для выполнения LEEP [44].

Что же мешает снижению заболеваемости? Дело в том, что скрининг является успешным, только если это спланированная государственная программа, способная охватить большую часть целевого женского населения. Основное требование к успешному скринингу — его организация! Программа скрининга должна предусматривать четкие и ясные алгоритмы для женщин и медицинских работников. В разработке такой программы всегда присутствуют два фактора: ее эффективность и стоимость. Стратегия — способ действия в ситуациях, когда для прямого достижения цели нет в наличии ресурсов или эффективных методов.

В зависимости от бюджета здравоохранения обычно принимается наиболее подходящая стратегия, основанная на компромиссном варианте между ее эффективностью и стоимостью. Задачей стратегии является эффективное использо-

вание наличных ресурсов для достижения основной цели. Для принятия обоснованного решения об экономически выгодной стратегии государственного скрининга в РФ необходимы четкие эпидемиологические данные о среднем возрасте сексуального дебюта у женщин, распространенности онкогенных штаммов ВПЧ в разных возрастных группах (при низкой распространенности ВПЧ-тест будет очень выгоден, а при высокой — нет из-за множества ложнопозитивных результатов). Кроме того, важна стандартизированная подготовка специалистов по кольпоскопии.

В некоторых регионах внедряются программы, а в целом осуществляется так называемый «оппортунистический» скрининг. Оппортунистический, или случайный, скрининг, проводящийся зачастую в коммерческих медицинских учреждениях, порой может принести больше вреда, чем пользы. Желание избежать пропущенных случаев ведет к увеличению частоты тестирования, использованию дополнительных сортировочных тестов и в итоге — к чрезмерному и необоснованному выполнению лечебно-диагностических процедур.

Эффективным будет оповещение женского населения с помощью SMS, мессенджеров (WhatsApp, Viber, Facebook). Эту проблему предстоит решить врачебному и научному сообществу нашей страны эффективно и с минимальными затратами. Любая скрининговая программа — всегда тонкий баланс между гипо- и гипердиагностикой, недостаточным охватом популяции или избыточной частотой и охватом нецелевых групп.

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Cancer Report. Edited by Stewart BW, Wild CP. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2014.
2. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J. W., Comber H. et. al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(6): 1374–403.
3. Карпин А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена; 2018. 250 с. [Karpin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: FGU MNIIOI im. P. A. Gertsena; 2018. 250 s. (in Russian)]
4. WHO. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice — second edition. December 2014. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/> (дата обращения — 15.01.2018).
5. Armstrong E. P. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J. Manag. Care Pharm.* 2010; 16(3): 217–30.
6. Nayar R., Wilbur D. C. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(5): 271–81.
7. Kitchener H. C., Castle P. E., Cox J. T. Chapter 7: achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine.* 2006; 24(suppl. 3): S3/63–70.
8. Andersson S., Rylander E., Larsson B., Strand A., Silfversvärd C., Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur. J. Cancer.* 2001; 37(2): 246–50.
9. Martin-Hirsch P. L., Koliopoulos G., Paraskevaidis E. Is it now time to evaluate the true accuracy of cervical cytology screening? A review of the literature. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2002; 23(4): 363–5.
10. Monsonego J. Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives. *Presse Med.* 2007; 36(1 pt2): 92–111.
11. Arbyn M., Bergeron C., Klinkhamer P., Martin-Hirsch P., Siebers A. G., Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(1): 167–77.
12. Kitchener H. C., Blanks R., Dunn G., Gunn L., Desai M., Albrow R. et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(1): 56–64.
13. Moberg M., Gustavsson I., Wilander E., Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2005; 92(5): 891–4.
14. Dalstein V., Riethmuller D., Prétet J. L., Le Bail C. K., Sautiere J. L., Carbillet J. P. et. al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int. J. Cancer.* 2003; 106(3): 396–403.
15. Zhao F. H., Hu S. Y., Wang S. M., Chen F., Zhang X., Zhang W. H. et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and different histological grades of cervical neoplasia. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2009; 43(7): 565–70.
16. Arbyn M., Sasieni P., Meijer C. J., Clavel C., Koliopoulos G., Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine.* 2006; 24(suppl. 3): S3/78–89.
17. Agorastos T., Dinas K., Lloveras B., de Sanjose S., Kornegay J. R., Bonti H. et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. *The Greek experience. Gynecol. Oncol.* 2005; 96(3): 714–20.
18. Фириченко С. В., Манухин И. Б., Кондриков Н. И., Мочальникова В. В., Мишутина А. А., Мынбаев О. А. Клиническая значимость иммуногистохимического исследования экспрессии биомаркера p16ink4a биоптата шейки матки у молодых и юных женщин. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2013; 13(6): 19–24. [Firichenko S. V., Manukhin I. B., Kondrikov N. I., Mochal'nikova V. V., Mishutina A. A., Mynbaev O. A. Klinicheskaya znachimost' immunogistokhimicheskogo issledovaniya ekspressii biomarkera p16ink4a bioptata sheiki matki u molodykh i yunyk zhenshchin. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2013; 13(6): 19–24. (in Russian)]
19. Stoler M. H., Castle P. E., Solomon D., Schiffman M.; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 127(3): 335–7.
20. von Karsa L., Arbyn M., De Vuyst H., Dillne J., Dillner L., Franceschi S. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer



- screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015; 1: 22–31.
21. Saslow D., Solomon D., Lawson H. W., Killackey M., Kulasingam S. L., Cain J. M. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2012; 16(3): 175–204.
  22. Huh W. K., Ault K. A., Chelmow D., Davey D. D., Goulart R. A., Garcia F. A. et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125(2): 330–7.
  23. Минкина Г. Н., Храмова О. К., Фириченко С. В. Клиническая эффективность оптоэлектронной технологии TruScreen в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Вестн. Российского государственного медицинского университета.* 2011; 4: 37–42. [Minkina G. N., Khratova O. K., Firichenko S. V. Klinicheskaya effektivnost' optikoelektronnoi tekhnologii TruScreen v diagnostike tservikal'noi intraepitelial'noi neoplazii. *Vestn. Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2011; 4: 37–42. (in Russian)]
  24. Singer A., Coppleson M., Canfell K., Skladnev V., Mackellar G., Pitsal N. et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: a multicenter evaluation. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003; 13(6): 804–11.
  25. Pruski D., Kedzia W., Przybylski M., Józefiak A., Kedzia H., Spaczynski M. Assessment of real optoelectronic method in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Ginekol. Pol.* 2008; 79(5): 342–6.
  26. Boulet G. A., Horvath C. A., Berghmans S., Bogers J. Human papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17(4): 810–17.
  27. Almonte M., Ferreccio C., Winkler J. L., Cuzick J., Tsu V., Robles S. et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int. J. Cancer* 2007; 121(4): 796–802.
  28. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M., Sellors J., Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005; 89(suppl. 2): S4–12.
  29. Sritipsukho P., Thaweekul Y. Accuracy of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical cancer screening: a systematic review. *J. Med. Assoc. Thai.* 2010; 93(suppl. 7): S254–61.
  30. Chen C., Yang Z., Li Z., Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012; 22(6): 908–21.
  31. Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition — summary document. *Ann. Oncol.* 2010; 21(3): 448–58.
  32. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Абдуллаева Р. Г. Гормональная контрацепция у подростков и молодых женщин. *Фарматека.* 2009; 1: 10–16. [Radzinskii V. E., Khamoshina M. B., Abdullaeva R. G. Gormonal'naya kontratseptsiya u podrostkov i molodykh zhenshchin. *Farmateka.* 2009; 1: 10–16. (in Russian)]
  33. De Bie R. P., Vergers-Spooren H. C., Massuger L. F., Siebers A. G., Salet-van der Pol M. R., Vedder J. E. et al. Patients with cervical cancer: why did screening not prevent these cases? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205(1): 64.e1–7.
  34. Underwood M., Arbyn M., Parry-Smith W., De Bellis-Ayres S., Todd R., Redman C. W. et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012; 119(11): 1293–301.
  35. Jeronimo J., Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195(2): 349–53.
  36. Castle P. E., Schiffman M., Wheeler C. M., Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 18–25.
  37. Dalla P. P., Giorgi Rossi P., Collina G., Buccoliero A. M., Ghiringhelo B., Gilioli E. et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132(1): 125–32.
  38. Stoler M. H., Schiffman M.; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001; 285(11): 1500–5.
  39. Darragh T. M., Colgan T. J., Cox J. T., Heller D. S., Henry M. R., Luff R. D. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2012; 16(3): 205–42.
  40. Anderson M. C. The pathology of cervical cancer. *Clin. Obstet. Gynaecol.* 1985; 12(1): 87–119.
  41. Gage J. C., Duggan M. A., Nation J. G., Gao S., Castle P. E. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(5): 481.e1–9.
  42. Conner S. N., Frey H. A., Cahill A. G., Macones G. A., Colditz G. A., Tuuli M. G. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123(4): 752–61.
  43. Mynbaev O. A., Firichenko S. V. The obstetrical prognosis after "coin-shaped" conization in patients with CIN: concerns concerning an unclear study design and a lack of specimen size estimation. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(2): 439–41.
  44. «Фотек»: медицинское оборудование и инструменты, разработка, производство, продажа, сервис. <https://www.fotek.ru> (дата обращения — 15.01.2018). [“Fotek”: meditsinskoe oborudovanie i instrumenty, razrabotka, proizvodstvo, prodazha, servis. <https://www.fotek.ru> (data obrashcheniya — 15.01.2018). (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Фириченко С. В., Манухин И. Б., Роговская С. И., Манухина Е. И. «Подводные камни» цервикального скрининга // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 26–34.

Citation format for this article:

Firichenko S. V., Manukhin I. B., Rogovskaya S. I., Manukhina E. I. Pitfalls in Cervical Screening. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 26–34.



# Диагностика и лечение рака молочной железы: что изменилось за 20 лет

Н. И. Рожкова<sup>1, 2</sup>, С. П. Прокопенко<sup>1, 2</sup>, М. Л. Мазо<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

**Цель обзора:** показать поступательное развитие новых технологий лучевой диагностики и методов органосохраняющего лечения заболеваний молочной железы.

**Основные положения.** Согласно тенденциям последних лет, наибольшее развитие получили цифровые технологии визуализации молочной железы, что повысило выявляемость ранних форм рака молочной железы. Новые возможности диагностики открыли перспективы органосохраняющего лечения. Комплексное использование хирургических вмешательств, прецизионной лучевой и таргетной лекарственной терапии увеличило продолжительность жизни и снизило смертность за последние 10 лет на 12,5%. Внедрение новых сложных технологий требует перестройки системы подготовки кадров, оптимизации нормативных документов и разработки новых подходов к организации массовых проверочных обследований населения.

Современные технологии диагностики и лечения рака молочной железы, реализуемые в условиях специализированных онкологических учреждений, показывают позитивные тенденции в повышении 5-летней выживаемости больных с 1–2-й стадией заболевания до 96%.

**Заключение.** Сейчас достаточно хорошо разработана система диагностики и лечения патологий молочной железы. Однако для достижения поставленных перед здравоохранением задач нужны дополнительные усилия по совершенствованию моделей скрининга и методов их профилактики, повышения онкологической настороженности врачей первичного звена здравоохранения, информированности женского населения о факторах риска развития заболеваний молочной железы, действующих программах скрининга и профилактики. Своевременно начатое лечение доброкачественных дисплазий молочной железы является наиболее ранней и эффективной профилактикой онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, скрининг, цифровая маммография, томосинтез, 3D-панорамное сканирование, вакуумная аспирационная биопсия.

## Diagnosis and Treatment of Breast Cancer: What Has Changed over 20 Years

N. I. Rozhkova<sup>1, 2</sup>, S. P. Prokopenko<sup>1, 2</sup>, M. L. Mazo<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, a branch of the National Medical Research Center for Radiology

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

**Objective of the Review:** To describe the progressive development of new imaging techniques for diagnosing breast disorders and methods of conservative surgery for these conditions.

**Key Points:** As the latest trends show, digital imaging techniques allowing for breast visualization have become most popular and improved detection of breast cancer at early stages. New diagnostic options opened up further possibilities for conservative surgery. Combined-modality treatment, including surgery, precise radiation therapy, and targeted pharmacotherapy, has accounted for better survival rates and a 12.5% reduction in mortality over the last 10 years. The implementation of new complex technologies requires substantial changes in the system of specialist training, harmonization of regulatory documents and identification of new approaches to universal screening.

Modern techniques used at specialist cancer facilities to diagnose and treat breast cancer have been shown to improve the 5-year survival rate in patients with stage 1-2 breast cancer up to 96%.

**Conclusion:** The current system for diagnosis and treatment of breast disorders is rather well developed. However, some extra efforts are required to achieve goals identified for health care givers, including further improvement of screening models and prevention strategies for breast diseases as well as actions to increase the awareness of malignancies among primary-care physicians and to inform women about risk factors for breast disorders and current screening and prevention programs. Timely treatment for benign breast disease is the earliest and most effective preventive care for malignancies.

**Keywords:** breast cancer, screening, digital mammography, tomosynthesis, 3D and panoramic imaging, vacuum aspiration biopsy.

На протяжении последних лет рак молочной железы занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости женского населения Рос-

сии, и, по данным на 2016 г., его доля составляла 21,2%. Среднегодовой темп прироста — 2,8%, т. е. 1700–2000 вновь заболевших в год. На конец 2016 г. находились на учете

Мазо Михаил Львович — к. м. н., старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; доцент кафедры клинической маммологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3. E-mail: prokopenkosp@gmail.com

Прокопенко Сергей Павлович — к. м. н., заведующий отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой клинической маммологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3. E-mail: prokopenkosp@gmail.com

Рожкова Надежда Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры клинической маммологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3. E-mail: prokopenkosp@gmail.com



с диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО) молочной железы 622 978 женщин, взяты на учет с впервые установленным диагнозом 68 205, индекс накопления контингентов — 10,0. Показатель распространенности ЗНО молочной железы по итогам 2016 г. — 426,4 на 100 тыс. населения, что выше такового 2005 г. (297,0 на 100 тыс.) на 30,3% [1, 2].

Обеспокоенность вызывает тенденция «омоложения» рака молочной железы. Так, по результатам анализа статистических данных 2002–2015 гг., показатель заболеваемости раком молочной у женщин в возрасте 19–39 лет вырос на 42,2% — с 2197 случаев в 2002 г. до 3803 в 2015 г., удельный вес заболевших в данной возрастной группе в общей структуре заболеваемости ЗНО женского населения по итогам 2015 г. составил 21%. Говоря о динамике этого показателя за период 2002–2015 гг., следует отметить, что в возрастной группе 20–29 лет удельный вес заболевших вырос с 6,6% в 2002 г. до 10,5% в 2015 г., а в возрастной группе 30–39 лет — с 18% в 2002 г. до 24,1% в 2015 г. [3–6].

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что, несмотря на рост диагностических возможностей лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации, показатели активного выявления и диагностики ЗНО на ранних стадиях нельзя считать удовлетворительными. Хотя наблюдается положительная динамика в выявлении ранних стадий при ЗНО молочной железы (удельный вес больных с опухолевым процессом 1–2-й стадии среди пациенток с впервые установленным диагнозом в 2016 г. составил 69,7% против 61,8% в 2005 г.), показатели запущенности при обнаружении ЗНО молочной железы остаются высокими. На поздних стадиях (3–4) выявлены около 30,0% опухолей молочной железы (среднероссийский показатель по итогам 2015 г.) [1, 2, 7, 8]. Эта угрожающая тенденция заставляет искать пути ускорения внедрения современных технологий скрининга, ранней диагностики и активизировать проведение мероприятий по профилактике заболеваний молочных желез.

В последние 20 лет происходит бурное развитие диагностического оборудования, появляются новые высокочувствительные методы обследования молочных желез. С приходом цифровых технологий в радиологию изменились подходы и алгоритмы ранней диагностики рака молочной железы. Переход от аналоговой маммографии к цифровой позволил улучшить качество получаемого изображения, снижая дозовую нагрузку на пациентку. Профессиональные врачебные рабочие станции позволяют врачу-рентгенологу максимально эффективно работать как с вновь полученными изображениями, так и с архивными данными. Включение учреждений в единое информационное поле (сеть) дает возможность интерпретировать полученное в конкретном учреждении изображение на разных территориях и проводить on-line консультации между специалистами, обучающие семинары.

Одной из первоочередных задач является разработка концепции и внедрение системы информационного обеспечения службы с использованием средств телемедицины, дистанционного мониторинга, компьютерной автоматизированной диагностики, компьютерных систем единого информационного внутри- и межбольничного пространства на основе как российских, так и мировых стандартов, с учетом необходимости подготовки соответствующих кадров-программистов [9–12].

Очередным этапом развития рентгенологических и ультразвуковых технологий стал переход от 2-мерного изображе-

ния к 3-мерному. В рентгенологии это произошло в 2011 г., когда был зарегистрирован первый маммограф с функцией томосинтеза. Технология произвела революцию, так как позволила получить послойное изображение молочной железы с толщиной среза 0,5–1 мм. Это дало возможность повысить эффективность маммографического исследования за счет выявления опухолевых образований меньшего размера на фоне плотной структуры молочной железы и своевременно направлять пациенток на уточняющую диагностику и лечение [7, 11, 13].

Ультразвуковые методики сегодня создают предпосылки для мультипараметрического исследования, включающего целый ряд технологий. Так, в современных ультразвуковых аппаратах используются 3D-технологии, появились автоматические системы панорамного сонографического сканирования молочных желез, что позволяет исключить один из главных недостатков УЗИ — операторозависимость метода, а также подключать средний персонал к получению изображения и передаче его на рабочую станцию врача.

Благодаря новой технологии автоматического ультразвукового сканирования мы можем сохранять всю информацию исследования в архиве, обрабатывать ее и пересылать на любые расстояния. Повышение разрешающей способности современного оборудования открыло новые возможности в разработке семиотических признаков для самой ранней диагностики злокачественных образований, которые не определялись в стандартном В-режиме УЗИ.

Появились новые дополнительные технологии в сонографии, которые позволяют оценить не только мельчайшие детали структуры образований молочной железы, но и характер кровотока, имеющий важное дифференциально-диагностическое значение. [1, 10, 11, 14–16]. Соноэластография — это еще молодая технология, но благодаря получению качественных и количественных критериев жесткости выявленного образования с ее помощью можно обнаружить патогномичные для ЗНО признаки [17–20].

Новые возможности как в рентгенологической, так и в ультразвуковой диагностике открыло применение современных контрастных препаратов. Появились такие высокоспецифичные технологии, как спектральная двухэнергетическая контрастная маммография и контрастное УЗИ. Применение контрастных препаратов позволяет уточнить особенности кровоснабжения выявленных образований, что может быть единственным дифференциально-диагностическим критерием злокачественного процесса.

MPT активно применяется в диагностике заболеваний молочной железы. В последние 20 лет женщины все больше прибегают к хирургическим методам коррекции фигуры, в т. ч. к пластическим операциям на молочных железах, как редукционным, так и, напротив, с применением имплантов. Магнитно-резонансная маммография позволяет вовремя выявить осложнения, связанные с проведенной операцией, опухолевый процесс на фоне инородного тела — импланта, на фоне послеоперационных рубцов. Магнитно-резонансная маммография незаменима для определения распространенности и мультицентричности злокачественного процесса молочной железы [6, 10, 14, 21–23].

Развитие лучевой диагностики и переход на стационарные лечебные технологии при заболеваниях молочной железы различной природы оказали серьезное влияние на развитие интервенционной радиологии. Если 20 лет назад достаточно было иметь цитологическое доказательство наличия опухоли, то сегодня на

диагностическом этапе обязательно определение не только гистологического строения опухоли и ее гормонального статуса, но и полной биологической характеристики.

Диагностика доклинических форм заболевания вызывает необходимость лучевого контроля положения инструмента во время проведения биопсии для обеспечения точности процедуры. На сегодняшний день существует возможность проведения биопсии под ультразвуковым, рентгенологическим, магнитно-резонансным контролем, под контролем томосинтеза. Разработаны новые системы для забора образцов ткани, с помощью которых менее травматично получают большее количество материала для необходимых исследований [1, 7, 20, 24–27]. В 2006 г. в России появились системы для вакуумной аспирационной биопсии образований молочной железы. Данная технология позволяет с высокой точностью выполнять диагностические вмешательства со 100% получением информативного материала и является альтернативой хирургической секторальной резекции при доброкачественных образованиях размерами до 2 см [7, 24, 28].

Современное развитие техники, переход на цифровой формат требуют разработки новых стандартов ее использования, пересмотра алгоритмов проведения обследования. При переходе от аналогового оборудования к цифровому изменились условия работы, и не только параметры получения изображения (ускорение получения снимка за счет исключения этапа фотопроцесса), но и характер работы врача (применение не рентгеновской пленки, а специальных мониторов, рост нагрузки при работе с томосинтетическими изображениями и пр.). Увеличилось время проведения УЗИ за счет необходимости использования широкого спектра высокоэффективных технологий. На сегодняшний день следует пересмотреть нормативные документы, регламентирующие деятельность врача-диагноста.

Лучевая диагностика — одна из бурно развивающихся специальностей на сегодняшний день, что требует подготовки кадров, разработки специальных программ обучения молодых специалистов в рамках мультидисциплинарного подхода. На сегодняшний день маммолог-диагност должен обладать знаниями в рентгенологии, ультразвуковой диагностике, уметь выполнять магнитно-резонансную маммографию и владеть всеми современными инвазивными технологиями для верификации диагноза [9–11]. Это обеспечивает точную диагностику в течение одного дня при экономии технических, кадровых и временных ресурсов, решение об окончательном диагнозе не «перекладывается» на гинеколога или онколога, не владеющих объективными методами диагностики. Для подготовки подобного «комплексного» специалиста организуются специализированные кафедры, курсы тематического усовершенствования.

Важнейшим вопросом остается повышение эффективности использования вышеназванных технологий. Это в первую очередь касается организации проверочных обследований женщин (скрининга, диспансеризации). Маммографический скрининг, согласно Приказу Минздрава РФ № 154 от 20.02.2006 г., осуществляется в России с 2006 г. Благодаря целому ряду государственных программ в лечебно-профилактических учреждениях России стали создаваться маммографические кабинеты с современными маммографами. К настоящему времени уже организовано около 3000 таких кабинетов, оснащенных на 80% отечественными приборами, из которых до 30% работают в цифровом формате.

Это привело к позитивным изменениям статистических показателей. Удельный вес больных раком молочной желе-



зы 1–2-й стадии среди пациенток с впервые установленным диагнозом в 2016 г. составил 69,7% против показателей 30-летней давности (13–16%). Впервые снизился стандартизованный показатель смертности — на 12,5%. Менее 30% составляет доля рака в запущенных стадиях [2, 5, 13, 29]. Вместе с тем вследствие бурного развития технологий диагностики и лечения возникла необходимость корректировки существующей программы, введения в программу скрининга новых, более эффективных технологий, изменения возрастных «коридоров» и интервалов проведения исследований с учетом смещения пика заболеваемости в сторону молодого возраста.

В настоящее время происходит пересмотр положений о возможном переходе от популяционного скрининга к мультимодальному индивидуальному с выделением различных групп риска на основе семейного анамнеза, изучения ДНК-профиля женщин, определения факторов риска развития рака молочной железы и пр. [27, 30–32]. Возможности выявления самых ранних форм рака молочной железы в корне изменили лечебные подходы. При лечении используют органосохраняющие технологии, и осуществляется оно, как правило, комплексно [33–38].

Лучевая терапия очень далеко шагнула вперед. Методики лучевой терапии активно сочетаются с органосохраняющими операциями. В последнее десятилетие технические возможности лучевой терапии заметно расширились. Существует множество различных высокоэффективных технологий: используемые до и после операции, изменение доз облучения, разные виды излучения, высокая прецизионность (точность попадания пучка излучения без повреждения окружающих тканей) [1]. Появились современные медицинские ускорители электронов, снабженные автоматическими системами коллимации терапевтических пучков и синхронизации облучения с дыханием, совершенные комплексы КТ- или МРТ-топометрического и 3-4D-дозиметрического планирования, внедрены в клинику системы верификации облучения, работающие в реальном масштабе времени. Тем не менее лучевая терапия рака молочной железы и по сей день остается одной из наиболее сложных задач в радиационной онкологии как по причине подвижности самого органа, так и из-за необходимости высокодозного облучения больших объемов тканей сложной конфигурации, расположенных в непосредственной близости от жизненно важных органов. Во избежание снижения эффективности используемых технологий разработаны протоколы, дающие наибольший эффект, которые персонализированно подбираются для каждой пациентки.

Химиотерапия и лекарственное (гормональное) лечение, как правило, включают в терапевтический комплекс. Ранее нередко медикаментозное лечение было безуспешным. Это связано с тем, что выбор адекватной лекарственной терапии определяется не только степенью распространенности заболевания, но и особенностями его биологической характеристики. Порой даже на ранних стадиях рак молочной железы может быть распространенным процессом за счет ранней гематогенной диссеминации, а также формирования отдаленных субклинических микрометастазов, которые являются основой потенциального прогрессирования.

История адъювантной химиотерапии началась в 50-х гг. XX в., когда проводили первые исследования отдельных

препаратов в монорежимах. В 1960-х гг. были инициированы программы изучения комбинированной химиотерапии. В 1970-х гг. адъювантную полихимиотерапию назначали больным с метастазами в лимфатические узлы, а начиная с 1980-х гг. в эти исследования вошли больные с непораженными лимфатическими узлами. Положительные результаты лечения обусловили рост числа клинических исследований, в ходе которых изучали адъювантную терапию больных раком молочной железы при всех стадиях опухолевого процесса. Доказано, что применение системной лекарственной терапии увеличивает безрецидивную и общую выживаемость таких пациенток [1, 30].

Сейчас адекватную тактику лечения разрабатывают с учетом клинической ситуации и патоморфологической картины новообразования. В рутинную практику уже вошли следующие критерии для каждой опухоли, которые необходимо учитывать при назначении лечения: экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, экспрессия или амплификация HER2/неу, уровень Ki67. Исходя из возможных комбинаций этих факторов, выделенные молекулярные подтипы рака молочной железы лечатся по-разному [25, 27, 30, 39]. В настоящее время используется широкий диапазон лекарственных препаратов. Химиогормональное лечение, назначенное с учетом биологических особенностей опухоли, обладает высокой эффективностью. От выбора адекватной лечебной тактики зависят течение и исход заболевания. К настоящему времени имеется возможность проводить так называемую таргетную терапию, действующую точно в цель с учетом всех разновидностей опухолей. И это во многом способствовало улучшению показателей выживаемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог краткого обзора развития маммологического скрининга, следует отметить, что медицина располагает большими возможностями для увеличения продолжительности и качества жизни женщины с помощью новых технологий диагностики и лечения. Необходимо непрерывно расширять свои знания о новых современных технологиях, чтобы использовать их эффективно и рационально.

Сейчас достаточно хорошо разработана система диагностики и лечения заболеваний молочной железы. Однако для достижения поставленных перед здравоохранением задач нужны дополнительные усилия по совершенствованию моделей скрининга и методов профилактики, повышения онкологической настороженности врачей первичного звена здравоохранения, информированности женского населения о факторах риска развития патологии молочной железы, действующих программах скрининга и профилактики. Крайне важно довести до врачей первичного звена информацию о методах диагностики, лечения и предупреждения доброкачественных заболеваний молочной железы и их связи с повышенным риском развития онкопатологии. Своевременно начатое лечение доброкачественных дисплазий молочной железы является наиболее ранней и эффективной профилактикой онкологических заболеваний.

Таким образом, решаются многие вопросы повышения качества жизни, но необходимо сделать еще больше для реализации планов по улучшению женского здоровья, по предупреждению болезней и оказанию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Маммология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496 с. [Kaprin A. D., Rozhkova N. I. Mammologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2016. 496 s. (in Russian)]
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2017. 236 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. M.: FGU "MNIIOI im. P. A. Gertsena"; 2017. 236 s. (in Russian)]
- Рожкова Н. И., Каприн А. Д. Профилактика — приоритет клинической маммологии. М.: СИМК; 2015. 185 с. [Rozhkova N. I., Kaprin A. D. Profilaktika — prioritet klinicheskoi mammologii. M.: SIMK; 2015. 185 s. (in Russian)]
- Расказова Е. А., Рожкова Н. И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Обзор. Исследования и медицинская практика. 2014; 1(1): 45–9. [Rasskazova E. A., Rozhkova N. I. Skringing dlya rannei diagnostiki raka molochnoi zhelezy. Obzor. Issledovaniya i meditsinskaya praktika. 2014; 1(1): 45–9. (in Russian)]
- Чиссов В. И., Солодкий В. А., Пак Д. Д., Рожкова Н. И., Ермошченкова М. В., Киреева М. Н. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы. Онкология. Журн. им. П. А. Герцена. 2013; 2: 46–51. [Chissov V. I., Solodkii V. A., Pak D. D., Rozhkova N. I., Ermoshchenkova M. V., Kireeva M. N. Skringing raka molochnoi zhelezy: istoriya i perspektivy. Onkologiya. Zhurn. im. P. A. Gertsena. 2013; 2: 46–51. (in Russian)]
- Saslow D., Boetes C., Burke W., Harms S., Leach M. O., Lehman C. D. et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J. Clin. 2007; 57(2): 75–89.
- Высоцкая И. В. Возможности улучшения скрининга рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010; 4: 28–32. [Vysotskaya I. V. Vozmozhnosti uluchsheniya skringinga raka molochnoi zhelezy. Opuholi zhenskoi reproductivnoi sistemy. 2010; 4: 28–32. (in Russian)]
- Высоцкая И. В., Заболотская Н. В., Летагин В. П., Лактионов К. П., Чубарова К. А., Левкина Н. В. Современные возможности диагностики патологии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 1: 18–26. [Vysotskaya I. V., Zabolotskaya N. V., Letyagin V. P., Laktionov K. P., Chubarova K. A., Levkina N. V. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki patologii molochnykh zhelez. Opuholi zhenskoi reproductivnoi sistemy. 2015; 1: 18–26. (in Russian)]
- Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Дабагов А. Р., Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Якобс О. Э. Лучевая диагностика в маммологии. М.: СИМК; 2014. 112 с. [Rozhkova N. I., Burdina I. I., Dabagov A. R., Mazo M. L., Prokopenko S. P., Yakobs O. E. Luchevaya diagnostika v mammologii. M.: SIMK; 2014. 112 s. (in Russian)]
- Рожкова Н. И., Горшков В. А. Цифровая маммологическая клиника. Технологии визуализации. М.: СИМК; 2013. 160 с. [Rozhkova N. I., Gorshkov V. A. Tsifrovaya mammologicheskaya klinika. Tekhnologii vizualizatsii. M.: SIMK; 2013. 160 s. (in Russian)]
- Рожкова Н. И. Лучевая диагностика в маммологии. Руководство для врачей. М.: СИМК; 2014. 128 с. [Rozhkova N. I. Luchevaya diagnostika v mammologii. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: SIMK; 2014. 128 s. (in Russian)]
- Baker J. A., Rosen E. L., Lo J. Y., Gimenez E. I., Welsh R., Soo M. S. Computer-aided detection (CAD) in screening mammography: sensitivity of commercial CAD systems for detecting architectural distortion. AJR Am. J. Roentgenol.; 2003; 181(4): 1083–8.
- Корженкова Г. П. Скрининг рака молочной железы. Вестн. рентгенологии и радиологии. 2013; 1: 46–9. [Korzhenkova G. P. Skringing raka molochnoi zhelezy. Vestn. rentgenologii i radiologii. 2013; 1: 46–9. (in Russian)]
- Синицын В. Е. Система описания и обработки данных исследования молочной железы. Маммологический атлас. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2010. 464 с. [Sinityn V. E. Sistema opisaniya i obrabotki dannykh issledovaniya molochnoi zhelezy. Mammologicheskii atlas. M.: ID "Medpraktika-M"; 2010. 464 s. (in Russian)]
- Bahl M., Baker J. A., Greenup R. A., Ghate S. V. Diagnostic value of ultrasound in female patients with nipple discharge. AJR Am. J. Roentgenol. 2015; 205(1): 203–8.
- Brem R. F., Lenihan M. J., Lieberman J., Torrente J. Screening breast ultrasound: past, present, and future. AJR Am. J. Roentgenol. 2015; 204(2): 234–40.
- Balu-Maestro C., Caramella T. Can breast elastography change our strategies? Technology, impact and limitations. Gynecol. Obstet. Fertil. 2015; 43(1): 71–7.
- Barr R. G., Nakashima K., Amy D., Cosgrove D., Farrokh A., Schafer F. et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 2; breast. Ultrasound. Med. Biol. 2015; 41(5): 1148–60.
- Barr R. G., Zhang Z., Cormack J. B., Mendelson E. B., Berg W. A. Probably benign lesions at screening breast US in a population with elevated risk: prevalence and rate of malignancy in the ACRIN 6666 trial. Radiology. 2013; 269(3): 701–12.
- Bradley M. The role of sonoelastography in planning percutaneous biopsy of soft tissue tumours. Ultrasound. 2015. 23(4): 212–15.
- Труфанов Г. Е. МРТ в маммологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009. 201 с. [Trufanov G. E. MRT v mammologii. SPb.: ELBI-SPb; 2009. 201 s. (in Russian)]
- Серебрякова С. И. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике образований молочных желез и контроле эффективности их лечения: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010. 376 с. [Serebryakova S. I. Kompleksnoe magnitno-rezonansnoe issledovanie v diagnostike obrazovaniy molochnykh zhelez i kontrole effektivnosti ikh lecheniya: dis. ... d-ra med. nauk. M.; 2010. 376 s. (in Russian)]
- Bolan P. J., Nelson M. T., Yee D., Garwood M. Imaging in breast cancer: Magnetic resonance spectroscopy: a review. Breast. Cancer Res. 2005; 7(4): 149–52.
- Корженкова Г. П. Верификация непальпируемых образований молочной железы на дооперационном этапе. Радиология-практика. 2013; 2: 16–24. [Korzhenkova G. P. Verifikatsiya nepal'piruyemykh obrazovaniy molochnoi zhelezy na dooperatsionnom etape. Radiologiya-praktika. 2013; 2: 16–24. (in Russian)]
- Волченко Н. Н. Внутрипротоковый рак молочной железы. Арх. патол. 2000; 2: 22–26. [Volchenko N. N. Vnutriprotokovyi rak molochnoi zhelezy. Arkh. patol. 2000; 2: 22–6. (in Russian)]
- Харченко В. П., Рожкова Н. И., Пуртова Г. С. и др. Дифференциальная диагностика заболеваний молочной железы, сопровождающихся кальцинатами: лучевые методы исследования молочной железы и остеоденситометрия. В кн.: Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии: материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М.; 2003: 120–31. [Kharchenko V. P., Rozhkova N. I., Purtova G. S. i dr. Differentsial'naya diagnostika zabolovaniy molochnoi zhelezy, so-provozhdayushchikhsya kal'tsinatami: lucheveye metody issledovaniya molochnoi zhelezy i osteodensitometriya. V kn.: Nauchno-organizatsionnye aspekty i sovremennye lechebno-diagnosticheskie tekhnologii v mammologii: materialy II Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. M.; 2003: 120–31. (in Russian)]
- Франк Г. А., Завалишина Л. Э., Пожариский К. М. Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. Практическое руководство для врачей. М.: Практическая медицина; 2014. 176 с. [Frank G. A., Zavalishina L. E., Pozhariskii K. M. Rak molochnoi zhelezy. Morfologicheskaya diagnostika i genetika. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. M.: Prakticheskaya medicina; 2014. 176 s. (in Russian)]
- Гончаров А. В., Апанасевич В. И., Мордвинов Ю. П., Павлюк Ю. Г. Малоинвазивная хирургия молочной железы: тотальная вакуумная биопсия. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 1: 20–4. [Goncharov A. V., Apanasevich V. I., Mordvinov Yu. P., Pavlyuk Yu. G. Maloinvazivnaya khirurgiya molochnoi zhelezy: total'naya vakuumnaya biopsiya. Opuholi zhenskoi reproductivnoi sistemy. 2017; 1: 20–4. (in Russian)]
- Рожкова Н. И., Каприн А. Д., ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.; 2017. 496 с. [Rozhkova N. I., Kaprin A. D., red. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. M.; 2017. 496 s. (in Russian)]

- po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. М.: 2017. 496 s. (in Russian)]
30. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Дмитрейд График Групп; 2017. 217 с. [Ashrafyan L. A., Kiselev V. I. Opukholi reproduktivnykh organov (etiologiya i patogenez). М.: Dmitreid Grafik Grupp; 2017. 217 s. (in Russian)]
  31. Даниленко В. И. Проллиферативные центры, радиальные рубцы, комплексные склерозирующие поражения. Журн. анатомии и гистопатологии. 2014; 3(2): 33–43. [Danilenko V. I. Proliferativnye tsentry, radial'nye rubtsy, kompleksnye skleroziruyushchie porazheniya. Zhurn. anatomii i gistopatologii. 2014; 3(2): 33–43. (in Russian)]
  32. Радзинский В. Е. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. М.: StatusPraesens; 2017. 348 с. [Radzinskii V. E. Meditsina molochnoi zhelezy i ginekologicheskie zabolevaniya. М.: StatusPraesens; 2017. 348 s. (in Russian)]
  33. Зикиряходжаев А. Д., Ермошченкова М. В., Чиссов В. И., Сухотько А. С., Тукмаков А. Ю. Онкопластические резекции при раке молочной железы. Вестн. Российского научного центра рентгенорадиологии (электронный журнал). 2016; 16(4). <http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v16/docs/section7/Zikiryakhodzhaev2.pdf> (дата обращения — 15.01.2018). [Zikiryakhodzhaev A. D., Ermoshchenkova M. V., Chissov V. I., Sukhot'ko A. S., Tukmakov A. Yu. Onkplasticheskie rezeksii pri rake molochnoi zhelezy. Vestn. Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii (elektronnyi zhurnal). 2016; 16(4). <http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v16/docs/section7/Zikiryakhodzhaev2.pdf> (data obrashcheniya — 15.01.2018). (in Russian)]
  34. Каприн А. Д., Зикиряходжаев А. Д. Онкопластическая хирургия молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 312 с. [Kaprin A. D., Zikiryakhodzhaev A. D. Onkplasticheskaya khirurgiya molochnoi zhelezy. М.: GEOTAR-Media; 2017. 312 s. (in Russian)]
  35. Летьягин В. П., Высоцкая И. В., Богатырев В. Н., Абашинов С. Ю., Погодина Е. М., Шомова М. В. и др. Лечение рака молочной железы 0–IIa стадий. Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань; 2000; 3: 51–2. [Letyagin V. P., Vysotskaya I. V., Bogatyrev V. N., Abashinov S. Yu., Pogodina E. M., Shomova M. V. i dr. Lechenie raka molochnoi zhelezy 0–IIa stadii. Vysokie tekhnologii v onkologii: materialy V Vserossiiskogo s"ezda onkologov. Kazan'; 2000; 3: 51–2. (in Russian)]
  36. Летьягин В. П., Высоцкая И. В., Григорьева Т. А. Современные подходы к лечению больных первично-оперательным раком молочной железы. Рос. онкол. журн. 2013; 6: 39–47. [Letyagin V. P., Vysotskaya I. V., Grigor'eva T. A. Sovremennyye podkhody k lecheniyu bol'nykh pervichno-operabel'nym rakom molochnoi zhelezy. Ros. onkol. zhurn. 2013; 6: 39–47. (in Russian)]
  37. Сдвижков А. М., Евтягин В. В., Кропачева Т. Д. Органосохраняющее лечение рака молочной железы. В кн.: Материалы V московской ассамблеи «Здоровье столицы». М.; 2006: 118. [Sdvizhkov A. M., Evtyagin V. V., Kropacheva T. D. Organosokhranyayushchee lechenie raka molochnoi zhelezy. V kn.: Materialy V moskovskoi assamblei "Zdorov'e stolitsy". М.; 2006: 118. (in Russian)]
  38. Хайленко В. А., Комов Д. В. Онкоматология. М.: МедПресс; 2015. 328 с. [Khailenko V. A., Komov D. V. Onkomatologiya. М.: MedPress; 2015. 328 s. (in Russian)]
  39. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е. Неинвазивные опухоли молочной железы. СПб.; 2006. 349 с. [Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Kletsel' A. E. Neinvazivnyye opukholy molochnoi zhelezy. SPb.; 2006. 349 s. (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Рожкова Н. И., Прокопенко С. П., Мазо М. Л. Диагностика и лечение рака молочной железы: что изменилось за 20 лет // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 35–40.

Citation format for this article:

Rozhkova N. I., Prokopenko S. P., Mazo M. L. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer: What Has Changed over 20 Years. Doctor.Ru. 2018. 2(146): 35–40.



# Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианин зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки

Г. Б. Мкртчян<sup>1</sup>, З. Н. Ибрагимов<sup>1</sup>, Е. Г. Бежанова<sup>2</sup>, Е. А. Ульрих<sup>1,2</sup>, А. Ф. Урманчеева<sup>1,2</sup>, И. В. Берлев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования:** оценить эффективность флуоресцентного метода (ФМ) детекции сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) с использованием индоцианин зеленого (indocyanine green, ICG) у больных раком шейки матки (РШМ).

**Дизайн:** проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты обследования и лечения 44 больных с морфологически верифицированным диагнозом РШМ с клинически установленными стадиями IA2, IB1–IIA1 (FIGO, 2011).

Эндовидеохирургические операции выполнены с использованием видеокамеры высокого разрешения, инструментов стандартной длины, маточного манипулятора и видеокамеры с прямой оптикой. После ревизии брюшной полости СЛУ определены методом флуоресценции с применением ICG и эндовидеохирургического комплекса с функцией ближнего инфракрасного свечения (NIR).

Тридцать семь пациенток были прооперированы в объеме лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии (Piver III типа) с тазовой лимфаденэктомией, 6 — в объеме лапароскопической радикальной гистерэктомии с расширенной параметрэктомией, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией до уровня почечных сосудов, одна больная — в объеме лапароскопической радикальной трохлеэктомии с тазовой лимфаденэктомией.

**Результаты.** При использовании ФМ с ICG количество случаев выявления СЛУ составило 43 (97,7%), количество случаев двустороннего выявления СЛУ — 34 (77,3%). Только у одной (2,3%) больной с патоморфологическим подтвержденным диагнозом РШМ IIIA стадии СЛУ не был обнаружен.

Суммарно у 44 пациенток были найдены 102 СЛУ (справа — 50, слева — 51 и 1 СЛУ в парааортальной зоне) (медиана — 2,31). СЛУ наиболее часто локализовались в области наружных и внутренних подвздошных сосудов, ближе к бифуркации общей подвздошной артерии — 70 (68,6%).

Метастатическое поражение СЛУ выявлено у 6 (13,6%) участниц: у 2 с IB2 и у 4 IB1 стадией. При обнаружении метастаза в СЛУ выполнялась лапароскопическая радикальная гистерэктомия с расширенной параметрэктомией, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией до уровня почечных сосудов, а также была назначена послеоперационная химиолучевая терапия.

**Заключение.** Определение СЛУ ФМ с использованием препарата ICG у больных РШМ является эффективным методом диагностики. ФМ с применением препарата ICG для детекции СЛУ позволяет произвести их топическую диагностику, при раннем РШМ — интраоперационно рестабилизировать заболевание и изменить лечебную тактику.

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

## Effectiveness of the Indocyanine Green Fluorescence Method for Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Cancer Patients

G. B. Mkrтчyan<sup>1</sup>, Z. N. Ibragimov<sup>1</sup>, E. G. Bezhanova<sup>2</sup>, E. A. Ulrich<sup>1,2</sup>, A. F. Urmanceeva<sup>1,2</sup>, I. V. Berlev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, St. Petersburg

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

**Study Objective:** To assess the effectiveness of the indocyanine green (ICG) fluorescence method (FM) for sentinel lymph node (SLN) detection in cervical cancer patients.

**Study Design:** This was a prospective study.

**Materials and Methods:** The results of examination and treatment were analyzed for 44 patients with a morphologically verified diagnosis of clinical stage IA2 or IB1–IIA1 (FIGO, 2011) cervical cancer.

Endovideosurgery was performed using a high-resolution video camera, standard-length tools, a uterine manipulator, and a direct-optics video camera. After exploration of the abdominal cavity, SLNs were detected using the ICG fluorescence method and an endovideosurgery tool kit with a near-infrared reflectance (NIR) function.

Thirty-seven patients underwent a laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy (Piver III type) with pelvic lymphadenectomy, six had a laparoscopic radical hysterectomy with extended parametrectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy up to the renal vessels, and one patient had a laparoscopic radical cervicectomy with pelvic lymphadenectomy.

Бежанова Евгения Георгиевна — аспирант кафедры акушерство и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47. E-mail: bezhani@bk.ru

Берлев Игорь Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Ибрагимов Заур Намигович — аспирант научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: namigogli@gmail.com

Мкртчян Гайк Багратович — аспирант научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: mhaik89@gmail.com

(Окончание на с. 42.)





**Study Results:** SLNs were detected in 43 (97.7%) cases using the ICG FM, with bilateral SLN detection in 34 (77.3%) cases. Only in one (2.3%) patient, with a pathomorphologically confirmed diagnosis of stage IIIB cervical cancer, were no SLNs detected.

In total, 102 SLNs (50 SLNs on the right side, 51 SLNs on the left side, and one para-aortic SLN) (median number, 2.31) were detected in the 44 patients. Most frequently, in 70 (68.6%) of the cases, the SLNs were located near the outer and inner iliac vessels, in proximity to the common iliac artery bifurcation.

Metastases in SLNs were found in six (13.6%) women: two with stage IB2 and four with stage IB1 cancer. When an SLN with metastases was found, a laparoscopic radical hysterectomy with extended parametrectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy up to the renal vessels was done, as well as post-surgery chemoradiotherapy being prescribed.

**Conclusion:** SLN detection using the ICG FM is an effective diagnostic method for cervical cancer patients. The ICG FM of SLN detection allows making a localized diagnosis; in cases of early cervical cancer, it allows intraoperative restaging of the disease and adjustment of the treatment plan.

**Keywords:** sentinel lymph node, fluorescence method, indocyanine green, cervical cancer, laparoscopic radical hysterectomy.

**Р**ак шейки матки (РШМ) является одной из распространенных злокачественных опухолей у женщин. В настоящее время это заболевание занимает 6-е место в структуре онкологической патологии у женщин и 3-е место среди опухолей репродуктивных органов. По данным ракового регистра, в Российской Федерации в 2015 г. отмечен прирост стандартизированных показателей заболеваемости РШМ на 21,9%. [1]. При этом в структуре заболеваемости ранние стадии рака (IA–IIA) составляют 58% [2].

**Цель исследования:** оценить эффективность флуоресцентного метода (ФМ) детекции сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) с использованием индоцианин зеленого (indocyanine green, ICG) у больных РШМ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2015 по ноябрь 2017 г. проанализированы результаты обследования и лечения в хирургическом онкогинекологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова 44 больных с морфологически верифицированным диагнозом РШМ с клинически установленными стадиями IA2, IB1–IIA1 по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2011 г. Клинико-морфологическая характеристика больных РШМ представлена в таблице. Возраст участниц исследования — 30–75 лет (в среднем — 44,9 года). Индекс массы тела — 20–40 (26,35) кг/м<sup>2</sup>. Размеры лимфоузлов ≤ 10 мм.

Эндовидеохирургические операции выполнены с применением видеокамеры высокого разрешения, инструментов стандартной длины, маточного манипулятора и видеокамеры с прямой оптикой. После ревизии брюшной полости СЛУ определены методом флуоресценции с использованием ICG и эндовидеохирургического комплекса с функцией ближнего инфракрасного свечения (NIR). ФМ с ICG заключается в эффекте флуоресценции в ближнем инфракрасном спектре при освещении 806 нм, передающемся с помощью специальной камеры в видеоизображении в видимом спектре света.

Тридцать семь пациенток были прооперированы в объеме лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии (Piver III типа) с тазовой лимфаденэктомией, 6 — в объеме лапароскопической радикальной гистерэктомии с расширенной параметрэктомией, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией до уровня почечных сосудов, одна больная — в объеме лапароскопической радикальной

трахелэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Все операции проведены с соблюдением правил абластики с эвакуацией удаленных СЛУ через специальный эндоскопический контейнер, который удалялся через 11 мм порт, установленный в области левого подреберья. Остальные лимфоузлы и препарат удаляли в специальных эндоскопических контейнерах через влагалище с лапароскопическим ушиванием культи. У 13 женщин произведена транспозиция яичников.

Критериями исключения из исследования являлись:

- клинические стадии РШМ > IIA1;
- инвазия в параметрии по МРТ малого таза (IIB);
- выявленные при МРТ увеличенные забрюшинные лимфоузлы > 10 мм и их структурные изменения;
- наличие в анамнезе хирургического и/или лучевого лечения;
- противопоказания к хирургическому лечению.

Больные были обследованы в стандартном порядке по протоколу, одобренному локальным Этическим комитетом при НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании по детекции СЛУ ФМ.

Таблица

### Клиническая и морфологическая характеристика больных раком шейки матки (n = 44)

Показатели	Количество больных	
	абс.	%
Стадия:		
• IA2	18	40,9
• IB1	20	45,4
• IB2	4	9,1
• IIA1	2	4,6
Дифференцировка опухоли:		
• G1	16	36,4
• G2	22	50,0
• G3	6	13,6
Гистологический тип опухоли:		
• плоскоклеточный рак	39	88,6
• аденокарцинома	4	9,1
• светлоклеточная карцинома	1	2,3

Ульрих Елена Александровна — д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; врач-онколог научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@ion.spb.ru

Урманчеева Аделя Федоровна — д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@ion.spb.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 41.)

Участницам проводили гинекологический осмотр, патоморфологическую верификацию биоптата опухоли шейки матки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, КТ органов брюшной полости и грудной клетки. По показаниям выполнялись фиброколоноскопия и цистоскопия.

Всем больным эндовидеохирургическая операция произведена под эндотрахеальным наркозом.

**Техника операции.** Первый троакар (10 мм) устанавливался параумбиликально, через него вводился лапароскоп. Далее слева и справа в гипогастральных областях устанавливались 5 мм троакары и один 5 мм троакар — в надлобковой области. После ревизии органов брюшной полости и малого таза проводилось коагулирование трубно-маточных углов. Перед введением в полость матки атравматического маточного манипулятора ICG (25 мг препарата, разведенного в 10 мл воды для инъекции) веден в строму шейки матки на глубину 1 см на 3-м и 9-м часах условного циферблата по 5 мл в каждой точке. После этого лапароскопическим доступом с обеих сторон производилось рассечение брюшины с вскрытием параметриев для визуализации групп общих, наружных, внутренних и obturatorных лимфоузлов. Через 5–10 минут после введения препарата ICG видеочамера переключалась в инфракрасный режим (режим ICG) для определения топографии лимфоузлов (рис. 1).

Сигнальными считались те узлы, которые первыми окрашивались после введения ICG. В большинстве случаев окрашивание происходило в течение 3–10 минут. Производилось удаление СЛУ с обеих сторон, далее они помещались в специальный эндоскопический контейнер, удалялись из брюшной полости через 11 мм порт, установленный в левом подреберье и в дальнейшем отправлялись на срочное интраоперационное гистологическое исследование. После получения результата срочного гистологического заключения СЛУ интраоперационно решался объем хирургического вмешательства. У 6 женщин объем параметрэктомии и лимфаденэктомии был увеличен до радикальной гистерэктомии с расширенной параметрэктомией, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией до уровня почечных сосудов.

При отсутствии одностороннего или двустороннего окрашивания СЛУ производилась радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При использовании ФМ с ICG количество случаев выявления СЛУ составило 43 (97,7%), количество случаев двустороннего выявления СЛУ — 34 (77,3%). Только у одной (2,3%) больной СЛУ не был обнаружен.

Суммарно у 44 больных найдены 102 СЛУ (справа — 50, слева — 51 и 1 СЛУ в парааортальной зоне) (медиана — 2,31).

В большинстве случаев (68,6%) СЛУ локализовались во внутренней группе лимфоузлов, ближе к бифуркации под-

вздошных сосудов. В obturatorной ямке обнаружены 4 СЛУ справа и 8 слева, во внутренней группе у бифуркации подвздошных сосудов — 33 справа и 37 слева, в области наружной подвздошной артерии — справа и слева по 6 СЛУ, в области общих подвздошных сосудов — 4 справа и 3 слева. В одном случае СЛУ находился в парааортальной зоне, а именно в аорто-кавальной группе. В одном случае при детекции ФМ с использованием ICG выявлены 5 СЛУ: 3 слева, 1 справа и 1 в парааортальной зоне (рис. 2).

Если по результатам срочного патогистологического исследования данных за метастатическое поражение СЛУ не было, операцию выполняли в объеме радикальной нервосберегающей пангистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией.

Метастатически пораженные СЛУ обнаружены только у 6 (13,6%) пациенток, в 2 случаях метастатическое поражение наблюдалось у женщин, получивших неоадьювантную химиотерапию в связи с клинической установленным РШМ стадии IB2. У остальных 4 пациенток метастатическое поражение отмечено при клинически установленной стадии IB1.

У одной (2,3%) участницы найден метастатически пораженный лимфатический узел, который не был выявлен ФМ и не являлся сигнальным.

Таким образом, из 44 больных у 7 (15,9%) были метастазы в тазовых лимфоузлах.

При обнаружении метастаза в СЛУ выполнялась лапароскопическая радикальная гистерэктомия с расширенной параметрэктомией, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией до уровня почечных сосудов. У участниц с выявленными метастазами в тазовых лимфатических узлах в удаленных парааортальных лимфатических узлах метастазов не было.

Кроме того, одной молодой пациентке с РШМ IB1 стадии с отсутствием метастазов в СЛУ выполнена органосохраняющая операция — лапароскопическая радикальная трохелэктомия с тазовой лимфаденэктомией.

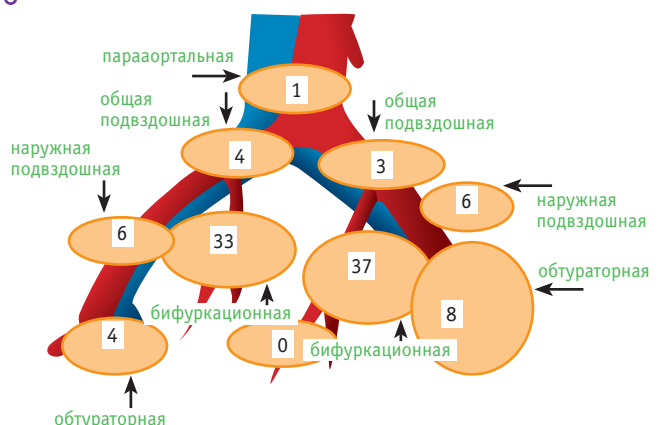
Необходимо отметить, что, по данным МРТ с внутривенным контрастированием, в 10 (22,7%) наблюдениях при размерах лимфоузлов 8–10 мм было высказано предположение об их метастатическом поражении, что имело патоморфологическое подтверждение только у 6 женщин.

У 22 (50,0%) больных биопсия опухоли выполнялась методом диатермоэлектрокоагуляции (ДЭК) шейки матки для уточнения диагноза. Перенесенная ДЭК не препятствовала проникновению контраста через ткань шейки матки и детекции СЛУ у 21 (95,4%) из 22 женщин.

Рис. 1. Выявленный сигнальный лимфатический узел (указан стрелкой) справа во внутренней группе лимфоузлов: А — в обычном и в инфракрасном режиме; Б — в обычном режиме. Фото авторов



Рис. 2. Топография и количество сигнальных лимфатических узлов, выявленных флуоресцентным методом



Четырем пациенткам было проведено по 3 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме AP (доксорубин и цисплатин) в дозоинтенсивном режиме при клинических стадиях T1b2. В первом случае был выявлен 1 СЛУ, у двух больных имела место двусторонняя детекция СЛУ, у одной больной СЛУ не найдены.

При введении препарата ICG аллергических реакций или побочных эффектов не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основными прогностическими факторами при ранней стадии РШМ являются размеры опухоли, глубина стромальной инвазии, гистологический тип, ее дифференцировка, наличие лимфоваскулярной инвазии и метастазов в лимфатических узлах. Метастатическое поражение лимфатических узлов — наиболее неблагоприятный фактор прогноза у больных РШМ, увеличивающий частоту рецидивов и тем самым влияющий на выживаемость. В то же время установлено, что у пациенток с РШМ IA и IB стадий частота метастазирования в лимфатических узлах — 0–16% и 15–31% соответственно [3, 4].

Исследованиями М. Frumovitz и соавт. и J. Kodama и соавт. (2009, 2011) подтверждено, что при величине опухоли не более 2 см вовлеченность параметриев в процесс при стадиях IA2 и IB1 — 0–7,7% и 4–14% [5, 6].

Диагностика поражения лимфатических узлов при РШМ в основном базируется на данных, предоставляемых КТ и МРТ. В то же время данные КТ и/или МРТ обладают низкой специфичностью в связи с тем, что интерпретация состояния пораженных лимфоузлов основывается в основном на описании их размеров и структурных изменений, что часто приводит к ложноотрицательным или ложноположительным результатам. Это объясняется тем, что единственным достоверным критерием метастатического поражения лимфоузлов при КТ и МРТ является обнаружение увеличенных лимфоузлов более 0,8 см и/или изменение их структуры [7].

Стандартный метод лечения ранних форм РШМ — хирургический в объеме радикальной гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией [8].

Установлено, что вовлечение лимфатических узлов происходит приблизительно у 12–22% больных РШМ ранних стадий, и становится очевидным, что при начальных стадиях радикальность операций значительно превосходит необходимую [9, 10]. Более того, анализ данных многочисленных отечественных и зарубежных исследований показал высокую частоту осложнений у больных, перенесших лимфаденэктомию, как то: кровотечение, нейрососудистые травмы, инфекция, лимфостаз, лимфорейя, лимфокисты [11].

В 1977 г. R. M. Sabanas впервые обосновал концепцию детекции СЛУ [12]. СЛУ представляет собой первый лимфоузел, к которому оттекает лимфа от злокачественной опухоли. Методика детекции позволяет найти первый лимфатический узел, дренирующий опухоль.

Биопсия СЛУ является диагностическим методом, используемым для целевого определения вовлеченности первого лимфатического узла в опухолевый процесс, что немаловажно для планирования дальнейшей тактики лечения.

У больных раком молочной железы, вульвы и меланомой биопсия СЛУ стала стандартной процедурой в диагностике и терапии [13–16].

В настоящее время растет интерес к определению СЛУ при РШМ и раке эндометрия как в диагностических целях, так и для планирования дальнейшего лечения.

Использование красителей в детекции СЛУ при РШМ сильно эволюционировало. После того как впервые были получены неудовлетворительные результаты с применением только красителя метиленовый синий (methylene blue), методика выявления СЛУ значительно улучшилась — стали применять комбинацию синего красителя с радиофармпрепаратами [17].

При РШМ использование радионуклидного метода для определения СЛУ заключается в предоперационной инъекции в строму шейки матки радиоактивного препарата с последующим проведением ОФЭКТ/КТ, а также интраоперационным применением  $\gamma$ -сканера. В большинстве случаев используется радиоколлоид Tc-99, который способен быстро накапливаться в региональных лимфатических узлах и выводиться из организма через несколько часов.

Обнаружение СЛУ радионуклидным методом дорого стоит, требует конкретного технического оборудования и междисциплинарного сотрудничества.

Методики с использованием красителей проще, быстрее, дешевле, и весь процесс окрашивания СЛУ выполняется интраоперационно. Существуют несколько типов красителей, из которых наиболее часто применяют изосульфат синий, метиленовый синий и индигокармин. В течение последнего десятилетия с большими перспективами используется флуоресцентный препарат ICG для лимфатического картирования. Вскоре после того, как краситель или флуоресцентный препарат вводится в шейку матки, лимфатические протоки окрашиваются, и через некоторое время визуализируются СЛУ.

По рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (2017) и European Association of Nuclear Medicine (2014) по лимфосцинтиграфии и детекции СЛУ, процедура детекции и биопсии СЛУ имеет четко определенное значение при РШМ из-за низкого числа ложноотрицательных результатов [18, 19].

ICG представляет собой препарат, который флуоресцирует в ближнем инфракрасном спектре, что наблюдают с помощью специальной флуоресцентной камеры. Доказано, что ICG способствует более частому обнаружению СЛУ, чем другие красители [20–23]. В онкогинекологии ICG используется при раке вульвы, эндометрия и РШМ [24–26].

Детекция СЛУ и его биопсия при РШМ дают возможность уже интраоперационно провести стадирование и уточнить объем выполняемого оперативного вмешательства.

Многочисленные зарубежные исследования, основанные на определении детекции СЛУ тем или иным методом, позволили стандартизировать лечение больных РШМ [27].

По данным зарубежных авторов, алгоритм детекции СЛУ и ведение больных РШМ отличаются от таковых у пациенток со злокачественными опухолями вульвы, тела матки и молочной железы тем, что при обнаружении метастаза в СЛУ радикальная операция считается бесперспективной и производится лишь этап стадирования (тазовая лимфаденэктомия) для оценки распространенности процесса. При обнаружении СЛУ в парааортальной зоне уровень лимфаденэктомии расширяется и производится парааортальная лимфаденэктомия. После стадирования при обнаружении метастатического поражения в СЛУ больные направляются на радикальный курс лучевой терапии с еженедельным введением цисплатина. В случае если метастатическое поражение в СЛУ не обнаруживается, осуществляется радикальное хирургическое вмешательство [27, 28].

В то же время, согласно данным других исследователей, при обнаружении метастатического поражения в СЛУ возможно выполнение более радикальной операции —



радикальной гистерэктомии с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) флуоресцентным методом (ФМ) с использованием препа-

рата индоцианин зеленого (indocyanine green, ICG) у больных раком шейки матки (РШМ) является эффективным методом диагностики. ФМ с применением препарата ICG для детекции СЛУ позволяет произвести их топическую диагностику, при раннем РШМ — интраоперационно рестадирировать заболевание и изменить лечебную тактику.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu*. М.: FGU "MNIIOI im. P. A. Gertsena"; 2017. 250 s. (in Russian)]
- Давыдов М. И., Аксель Е. М., ред. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ; 2014. 226 с. [Davydov M. I., Aksel' E. M., red. *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g.* М.: Izdatel'skaya gruppa RONTs; 2014. 226 s. (in Russian)]
- Alvarez R. D., Soong S. J., Kinney W. K., Reid G. C., Schray M. F., Podratz K. C. et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have metastatic at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35(2): 130–5.
- Yuan C., Wang P., Lai C., Tsu E., Yen M., Ng H. Recurrence and survival analysis of 1,115 cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1999; 47(2): 127–32.
- Frumovitz M., Sun C. C., Schmeler K. M., Deavers M. T., Dos Reis R., Levenback C. F. et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114(1): 93–9.
- Kodama J., Kusumoto T., Nakamura K., Seki N., Hongo A., Hiramatsu Y. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122(3): 491–4.
- Mitchell D. G., Snyder B., Coakley F., Reinhold C., Thomas G., Amendola M. A. et al. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112(1): 95–103.
- Magrina J. F., Goodrich M. A., Lidner T. K., Weaver A. L., Cornella J. L., Podratz K. C. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 1999; 72(2): 183–6.
- Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2007; 12(3): 165–75.
- Delgado G., Bundy B. N., Fowler W. C. Jr., Stehman F. B., Sevin B., Creasman W. T. et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35(3): 314–20.
- Ghezzi F., Uccella S., Cromi A., Bogani G., Robba C., Serati M. et al. Lymphocele, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19(1): 259–67.
- Cabanas R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977; 39(2): 456–66.
- Onk M. H., van de Nieuwenhof H. P., de Hullu J. A., van der Zee A. G. The role of sentinel node biopsy in gynecological cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2009; 21(5): 425–32.
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrida S., Galimberti V. et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(6): 546–53.
- Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J., Mozzillo N., Elashoff R., Essner R. et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(13): 1307–17.
- Echt M. L., Finan M. A., Hoffman M. S., Kline R. C., Roberts W. S., Fiorica J. V. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med. J.* 1999; 92(2): 204–8.
- Altgassen C., Hertel H., Brandstädt A., Köhler C., Dürst M., Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(18): 2943–51.
- Giammarile F., Bozkurt M., Cibula D., Pahisa J., Oyen W. J., Paredes P. et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 41(7): 1463–77.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cervical Cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2017.
- Schaafsma B. E., Verbeek F. P., Peters A. A., van der Vorst J. R., de Kroon C. D., van Poelgeest M. I. et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomised comparison of lymphatic tracers. *BJOG.* 2013; 120(6): 758–64.
- Crane L. M., Themelis G., Arts H. J., Buddingh K. T., Brouwers A. H., Ntziachristos V. et al. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results. *Gynecol. Oncol.* 2011; 120(2): 291–5.
- Sinno A. K., Fader A. N., Roche K. L., Giuntoli R. L. 2nd, Tanner E. J. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 134(2): 281–6.
- Diab Y. Sentinel lymph nodes mapping in cervical cancer a comprehensive review. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017; 27(1): 154–8.
- Plante M., Touhami O., Trinh X. B., Renaud M. C., Sebastianelli A., Grondin K. et al. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2015; 137(3): 443–7.
- Mathéron H. M., van den Berg N. S., Brouwer O. R., Kleijnjan G. H., van Driel W. J., Trum J. W. et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 131(3): 720–5.
- Crane L. M., Themelis G., Pleijhuis R. G., Harlaar N. J., Sarantopoulos A., Arts H. J. et al. Intraoperative multispectral fluorescence imaging for the detection of the sentinel lymph node in cervical cancer: a novel concept. *Mol. Imaging Biol.* 2011; 13(5): 1043–9.
- Lécuru F., Mathevet P., Querleu D., Leblanc E., Morice P., Darai E. et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(13): 1686–91.
- Mathevet P., Lecuru F., Magaud L., Bouttitie F. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only. *Gynecol. Oncol.* 2017; 145(suppl. 1): S2–3.
- Paredes P., Vidal-Sicart S., Campos F., Tapias A., Sánchez N., Martínez S. et al. Role of ICG-99mTc-nanocolloid for sentinel lymph node detection in cervical cancer: a pilot study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44(11): 1853–61. **D**

Библиографическая ссылка:

Мкртчян Г. Б., Ибрагимов З. Н., Бежанова Е. Г., Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В. Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианин зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 41–45.

Citation format for this article:

Mkrtychyan G. B., Ibragimov Z. N., Bezhanova E. G., Ulrich E. A., Urmancheeva A. F., Berlev I. V. Effectiveness of the Indocyanine Green Fluorescence Method for Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Cancer Patients. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 41–45.





# Расширенные экстирпации матки после химиотерапии у больных раком шейки матки стадии IIB

Д. Л. Оводенко<sup>1</sup>, Г. Н. Хабас<sup>1</sup>, А. С. Макарова<sup>1</sup>, Н. А. Бабаева<sup>2</sup>, О. И. Алешикова<sup>2</sup>, Л. А. Ашрафян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Российский научный центр рентгенодиагностики, г. Москва

**Цель исследования:** оценка результатов внутривенной и внутриартериальной химиотерапии и последующего радикального хирургического вмешательства у больных раком шейки матки стадии IIB.

**Дизайн:** пилотное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 55 больных раком шейки матки стадии IIB, их средний возраст — 38,6 ± 7,5 года.

На первом этапе комплексного лечения все больные получали неоадьювантную химиотерапию. В зависимости от способа введения цитостатиков пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 15 женщин, которым проводили внутриартериальную инфузию химиопрепаратов и эмболизацию маточных артерий. В контрольную группу были включены 40 пациенток, которым химиотерапию выполняли с внутривенным введением препаратов.

Через 2 недели после введения противоопухолевых лекарственных препаратов оценивали эффективность неоадьювантной химиотерапии, используя клинические методы (осмотр, бимануальное исследование), магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование. Степень ответа опухоли шейки матки на терапию цитостатиками определяли, учитывая изменение объема новообразования, который вычисляли с применением всех используемых методов визуализации. Оценивали также токсические реакции и осложнения, возникшие в процессе лечения.

При достаточном уменьшении размеров опухоли и параметральных инфильтратов выполняли хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки Piver III (тип C2 по классификации Querleu — Morrow) с использованием лапароскопического доступа. При сохранении параметральных инфильтратов, больших размеров опухоли шейки матки хирургическое вмешательство не выполняли, пациенткам проводили химиолучевую терапию по радикальной программе.

**Результаты.** У пациенток обеих групп после неоадьювантной химиотерапии объем новообразования шейки матки уменьшался в среднем почти на 50%. Полный ответ отмечен у 4 (7,3%) пациенток, частичный — у 46 (83,6%), отсутствие изменений — у 5 (9,1%). Прогрессирование заболевания на фоне неоадьювантной химиотерапии не наблюдали. Не выявлены статистически значимые различия в показателях эффективности неоадьювантной химиотерапии при различных способах введения цитостатиков.

Исследование желудочно-кишечной, а также гематологической токсичности при проведении неоадьювантной химиотерапии показало хорошую переносимость лечения в обеих группах. Введение противоопухолевых препаратов было выполнено всем пациенткам до индивидуально запланированных доз. Отмечено несколько меньшее количество проявлений желудочно-кишечной и гематологической токсичности после внутриартериального введения химиопрепаратов, однако статистически значимые различия не получены.

Радикальное хирургическое лечение удалось провести 51 (92,7%) больной: 38 (95,0%) из контрольной и 13 (86,7%) из основной группы. У 13,3% пациенток основной группы и у 5,0% контрольной отмечено недостаточное уменьшение размеров опухоли шейки матки и инфильтратов, радикальное хирургическое вмешательство не выполняли, проведена химиолучевая терапия.

После хирургического лечения пациенток, относившихся к группам высокого и среднего риска прогрессирования заболевания, направляли для проведения адьювантной лучевой/химиолучевой терапии. В группе больных, которым неоадьювантную химиотерапию проводили с применением внутривенной инфузии цитостатиков, адьювантное лечение потребовалось 57,5%, а среди пациенток, которым выполнили внутриартериальное введение препаратов, — 60,0%. В целом среди больных раком шейки матки стадии IIB, пролеченных с помощью неоадьювантной химиотерапии и радикального хирургического вмешательства, у 37,3% не было показаний к адьювантной лучевой/химиолучевой терапии.

Среднее время наблюдения за пациентками составило 29,7 месяца. В группе больных, которым цитостатики вводили внутриартериально, за это время отмечен один (6,7%) рецидив заболевания. Среди пациенток, которым неоадьювантную химиотерапию выполняли с использованием внутривенной инфузии, рецидивы наблюдались у 3 (7,5%) женщин. Показатель трехлетней безрецидивной выживаемости в обеих группах составлял около 87%.

**Заключение.** Применение неоадьювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством при раке шейки матки стадии IIB является перспективным направлением научных исследований в онкогинекологии, предварительные результаты показывают значительное повышение как безрецидивной выживаемости больных, так и качества их жизни за счет отказа в ряде случаев от адьювантной лучевой терапии.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, неоадьювантная химиотерапия, химиоэмболизация.



## Radical Hysterectomy following Chemotherapy in Patients with Stage IIB Cervical Cancer

D. L. Ovodenko<sup>1</sup>, G. N. Khabas<sup>1</sup>, A. S. Makarova<sup>1</sup>, N. A. Babaeva<sup>2</sup>, O. I. Aleshikova<sup>2</sup>, L. A. Ashrafyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Russian Scientific Center for Radiology, Moscow

**Study Objective:** To analyze the results of intravenous and intra-arterial chemotherapy and subsequent radical surgery in patients with stage IIB cervical cancer.

**Study Design:** This was a pilot study.

Алешикова Ольга Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: ol-ga.aleshikova@gmail.com  
(Окончание на с. 47.)

**Materials and Methods:** Fifty-five patients with stage IIB cervical cancer (mean age  $38.6 \pm 7.5$ ) were included in the study.

The first step in the combined-modality therapy was neoadjuvant chemotherapy, which was given to all the patients. The patients were divided into two groups by mode of administration of the cytostatic agents. The main group was made up of 15 women who received the chemotherapeutic agents via intra-arterial infusion and underwent embolization of the uterine arteries. The control group consisted of 40 patients who received the chemotherapeutic agents via intravenous infusion.

The efficacy of the neoadjuvant chemotherapy was assessed two weeks after administration of the antineoplastic agents. This was done by clinical methods (visual and bimanual examination), magnetic resonance imaging, and ultrasound examination. Cervical cancer response to the cytostatic agents was evaluated by change in tumor volume, measured by all the visualization methods used in the study. Other assessments included toxic reactions and treatment-emergent complications.

Patients with sufficient reduction in tumor volume and parametrial infiltration underwent laparoscopic radical hysterectomy (Piver class III, Querleu-Morrow class C2). Patients whose parametrial infiltration and large cervical tumors remained did not undergo surgery, but received radical chemoradiotherapy.

**Study Results:** Average tumor size reduction after neoadjuvant chemotherapy was almost 50% in patients in both groups. Complete response was reported in four (7.3%) patients, partial response was seen in 46 (83.6%) patients, and stable disease in five (9.1%) patients. No cases were reported of disease progression during neoadjuvant chemotherapy. There were no statistically significant differences in the efficacy of the neoadjuvant chemotherapy between the groups of patients who received cytostatic agents via different routes.

Treatment was well tolerated in both groups, as assessed by observation of gastrointestinal and hematologic toxic effects during the neoadjuvant chemotherapy. The antineoplastic agents were administered to all the patients up to individually tailored maximum doses. Slightly fewer gastrointestinal and hematologic toxic effects were reported when the chemotherapeutic agents were administered intra-arterially, but this difference was not statistically significant.

Radical surgery was possible in 51 (92.7%) patients: 38 (95.0%) in the control group and 13 (86.7%) in the main group. In 13.3% of the patients in the main group and 5.0% of the patients in the control group, reduction in cervical cancer volume and infiltration was insufficient, and radical surgery was not performed. These patients received chemoradiotherapy.

Adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy was administered after surgery to patients at moderate and high risk for disease progression. The percentage of patients who required adjuvant treatment was 57.5% in the group of women who had received cytostatic agents (neoadjuvant chemotherapy) via intravenous infusion and 60.0% among those to whom these agents had been given intra-arterially. A total of 37.3% of the stage IIB cervical cancer patients who had received neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery did not require adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy.

The mean follow-up period was 29.7 months. Among the women who had been given cytostatic agents intra-arterially, tumor recurrence was seen in one patient (6.7%). In the group of patients who had received neoadjuvant chemotherapy via intravenous infusion, tumor recurrence was reported in three (7.5%) of the women. Three-year disease-free survival was about 87% in both groups.

**Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients with stage IIB cervical cancer is a promising research field in gynecological oncology. Preliminary results of this research show this treatment approach significantly increases both disease-free survival and—by omitting adjuvant radiation therapy in some cases—patients' quality of life.

**Keywords:** cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoembolization.

Злокачественные новообразования шейки матки представляют собой одну из актуальных проблем здравоохранения. Несмотря на визуальную локализацию, у 40–60% пациенток рак шейки матки выявляется в стадиях IB2–IIIB (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2009) [1–3], обозначаемых как местнораспространенные формы заболевания.

За последние десятилетия наметилась неблагоприятная тенденция к омоложению контингента больных злокачественными новообразованиями этой локализации. Так, среди женщин 20–39 лет с 2000 г. на 17% увеличилась заболеваемость раком шейки матки, при этом местнораспространенные формы заболевания встречаются почти в 70% случаев. Летальность в течение первого года с момента установки диагноза составляет примерно 20%, что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда хороших результатах лечения таких пациенток [4, 5].

При начальных стадиях рака шейки матки IA1–IB1 (FIGO, 2009) применяется, как правило, радикальное хирургическое

вмешательство, пятилетняя выживаемость таких больных превышает 95% [4, 6, 7]. Пациентки с местнораспространенными формами заболевания получают в основном химиолучевую терапию [8, 9]. Технический прогресс и усовершенствование установок для лучевой терапии в настоящее время обеспечивают возможность подведения необходимых доз непосредственно к опухолевому очагу. Тем не менее при местнораспространенном раке шейки матки не всегда удается достигнуть устойчивого выздоровления, количество рецидивов достигает 54–91%. Так, при IIB стадии пятилетняя выживаемость составляет 63,1%, при IIIA — 44,5%, при IIIB — 31,5%. Повышение лучевой нагрузки на ткани приводит к увеличению частоты, тяжести лучевых осложнений и формированию метакронных злокачественных новообразований различных локализаций [10–12].

В связи с неудовлетворительными результатами лечения больных местнораспространенным раком шейки матки на протяжении нескольких десятилетий производится исследование эффективности противоопухолевых лекарственных

*Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: L\_ashrafyan@oparina4.ru*  
*Бабаева Наталия Александровна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦПР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: natbabaeva@yandex.ru*

*Макарова Анна Семеновна — врач акушер-гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a\_makarova@oparina4.ru*

*Оводенко Дмитрий Леонидович — к. м. н., заведующий по клинической работе, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: d\_ovodenko@oparina4.ru*

*Хабас Григорий Николаевич — к. м. н., руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: d\_chabas@oparina4.ru*  
 (Окончание. Начало см. на с. 46.)

препаратов при этом заболевании. Показано, что при проведении неоадьювантной химиотерапии в ряде случаев удается достигнуть значительного уменьшения в размерах первичной опухоли и параметральных инфильтратов, что позволяет выполнить радикальную операцию. Наибольшая эффективность при этом отмечена у тех пациенток, которым неоадьювантную химиотерапию проводили с использованием таксанов и производных платины. По данным ряда авторов, применение указанной схемы при местнораспространенном раке шейки матки улучшает отдаленные результаты лечения пациенток, что позволяет позиционировать ее как альтернативу традиционной химиолучевой терапии [13–16].

Определенный интерес представляют также работы по изучению рентгеноангиохирургической инфузии цитостатиков в артериальное русло новообразования в сочетании с эмболизацией питающих его сосудов. Подобные методы в настоящее время широко применяются при первичном и метастатическом раке печени, получены удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты. Авторы указывают, что преимуществами такого подхода являются малая инвазивность, высокая селективность воздействия, возможность введения препаратов непосредственно в артерии, кровоснабжающие опухоль, снижение системных побочных эффектов химиотерапии [17, 18].

При местнораспространенном раке шейки матки результаты применения комплексного лечения с включением неоадьювантной химиотерапии (как внутривенной, так и внутриартериальной инфузии цитостатиков) и радикального хирургического вмешательства описаны лишь отдельными авторами и в отечественной литературе представлены недостаточно полно.

**Цель исследования:** оценка результатов внутривенной и внутриартериальной химиотерапии и последующего радикального хирургического вмешательства у больных раком шейки матки стадии IIB.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет собой пилотное исследование, в которое включены 55 больных раком шейки матки стадии IIB (FIGO, 2009), пролеченные в отделении инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России с 2014 по 2017 г.

У всех пациенток клинический диагноз рака шейки матки был морфологически верифицирован, соответствовал плоскоклеточному ороговевающему и неороговевающему раку по Гистологической классификации опухолей женского полового тракта ВОЗ (1993).

Возраст больных варьировал от 28 до 65 лет, в среднем составляя  $38,6 \pm 7,5$  года.

Алгоритм обследования пациенток включал в себя стандартные клинико-лабораторные методы, а также МРТ и ультразвуковое сканирование органов малого таза с определением объема шейки матки.

Стадию рака шейки матки устанавливали согласно критериям FIGO и TNM на основании клинических данных, полученных при физикальном обследовании пациенток. После операции в зависимости от морфологических находок установленную по FIGO стадию не изменяли.

На первом этапе комплексного лечения все больные получали неоадьювантную химиотерапию. В зависимости от способа введения цитостатиков пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 15 женщин, которым проводили внутриартериальную инфузию химиопрепаратов

и эмболизацию маточных артерий. В контрольную группу были включены 40 пациенток, которым химиотерапию выполняли с внутривенным введением препаратов.

Пациентки основной группы получили курс неоадьювантной химиотерапии по схеме: 1-й день — внутривенная инфузия паклитаксела в дозе  $175 \text{ мг/м}^2$  и карбоплатина в дозе  $0,5 \text{ АУС 6}$  на фоне стандартной премедикации и применения антиэметиков; 2-й день — рентгеноэндохирургическая инфузия карбоплатина (в дозе  $0,5 \text{ АУС 6}$ ) в артерии, кровоснабжающие опухоль.

Применяли следующую технику. После пункции правой бедренной артерии устанавливали катетер над бифуркацией брюшной аорты и выполняли серию тазовых артериограмм. После изучения анатомии сосудов осуществляли катетеризацию последовательно левой, а затем правой маточной артерии, в которые вводили болюсно карбоплатин в общей дозировке  $0,5 \text{ АУС 6}$ , после чего производили эмболизацию указанных сосудов. Непосредственно после завершения процедуры выполняли контрольную ангиографию.

Пациентки контрольной группы получали неоадьювантную химиотерапию по схеме: паклитаксел в дозе  $175 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно на фоне стандартной схемы премедикации, карбоплатин  $\text{АУС 6}$  в/в капельно на фоне применения антиэметиков.

Всем участницам с местнораспространенным раком шейки матки на 1-м этапе комплексного лечения проводили неоадьювантную химиотерапию в следующем режиме: 1-й день — таксаны (паклитаксел) в дозе  $135 \text{ мг/м}^2$  или доцетаксел в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  на фоне стандартной схемы премедикации; 2-й день — цисплатин в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  или карбоплатин  $\text{АУС 5}$  в/в капельно на фоне антиэметиков. Через 3 недели курс химиотерапии по аналогичной схеме повторяли.

Через 2 недели после введения противоопухолевых лекарственных препаратов оценивали эффективность неоадьювантной химиотерапии, используя клинические методы (осмотр, бимануальное исследование), МРТ и УЗИ. Степень ответа опухоли шейки матки на терапию цитостатиками определяли, учитывая изменение объема новообразования, который вычисляли с применением всех используемых методов визуализации. Полученный результат классифицировали в соответствии с системой критериев Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1 [19]. Оценивали также токсические реакции и осложнения, возникшие в процессе лечения.

При достаточном уменьшении размеров опухоли и параметральных инфильтратов выполняли хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки Piver III (тип C2 по классификации Querleu — Morrow) [20, 21] с использованием лапароскопического доступа. После получения патоморфологического описания операционного материала выявляли группы риска по прогрессированию заболевания с применением критериев Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [22], при необходимости пациенток направляли на адьювантную химиолучевую терапию.

При сохранении параметральных инфильтратов, больших размеров опухоли шейки матки хирургическое вмешательство не выполняли, пациенткам проводили химиолучевую терапию по радикальной программе.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы не наблюдали значительные различия в показателях волюметрии опухоли шейки матки, полученных при осмотре и пальпации и при применении лучевых методов исследования (рис. 1, 2).

Рис. 1. Изменение объема опухоли у больных раком шейки матки стадии ПВ, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с использованием внутривенной инфузии

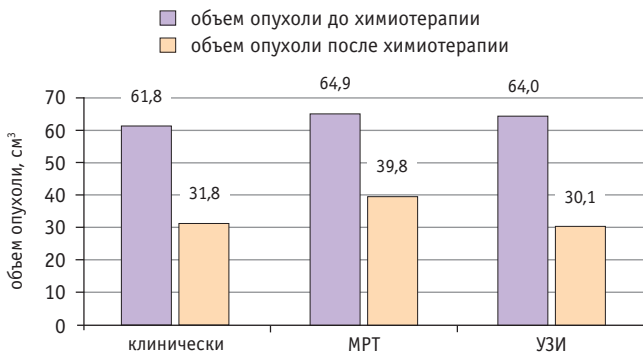
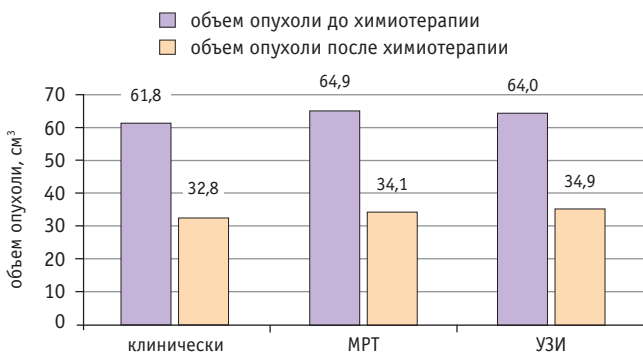


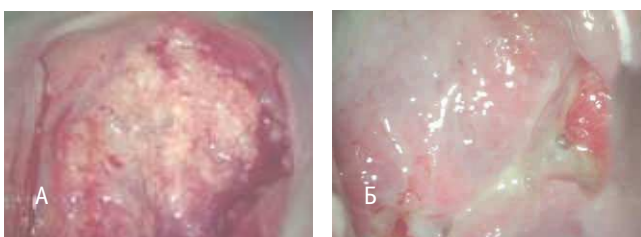
Рис. 2. Изменение объема опухоли у больных раком шейки матки стадии ПВ, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с использованием внутриартериального введения цитостатиков



У пациенток обеих групп после неoadъювантной химиотерапии объем новообразования шейки матки уменьшался в среднем почти на 50%, что свидетельствует о достаточно высокой чувствительности опухоли к применяемым цитостатикам (рис. 3). Полный ответ (по RECIST 1.1) отмечен у 4 (7,3%) пациенток, частичный — у 46 (83,6%), отсутствие изменений — у 5 (9,1%). Прогрессирование заболевания на фоне неoadъювантной химиотерапии мы не наблюдали. Не выявлены статистически значимые различия в показателях эффективности неoadъювантной химиотерапии при различных способах введения цитостатиков.

Оценка эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов в зависимости от способа введения представлена в таблице.

Рис. 3. Опухоль шейки матки: А — до химиотерапии, Б — частичный эффект: та же опухоль после химиотерапии. Фото авторов



Для оценки степени тяжести токсических реакций применяли шкалу токсичности Common Toxicity Criteria (СТС), разработанную Национальным раковым институтом США [23].

Болевой синдром отмечали у пациенток основной группы в первые сутки после внутриартериального введения противоопухолевых лекарственных средств и эмболизации ветвей внутренней подвздошной артерии. Уровень болевых ощущений при этом не превышал I степени по шкале СТС, введение наркотических препаратов пациенткам не требовалось.

В контрольной группе тошнота зарегистрирована в 95,0% наблюдений, среди пациенток основной группы — в 66,7%. Во всех случаях по шкале токсичности СТС отмечали I–II степень тошноты. Рвота I степени была у 17 больных: у 2 участниц основной группы и 15 контрольной (13,3% и 37,5% соответственно).

Тромбоцитопения I степени установлена у 12,5% пациенток контрольной группы, уровень тромбоцитов ниже  $90 \times 10^9/\text{л}$  не наблюдали, проведение специфической терапии не требовалось. У пациенток основной группы тромбоцитопении не было.

Нейтропения I степени (не ниже  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ) имела место у 13,3% участниц основной и у 17,5% пациенток контрольной группы. Уровень нейтрофилов восстанавливался без применения гемостимулирующей терапии у всех женщин.

Таким образом, исследование гастроинтестинальной, а также гематологической токсичности при проведении неoadъювантной химиотерапии показало хорошую переносимость лечения в обеих группах. Введение противоопухолевых препаратов было выполнено всем пациенткам до индивидуально запланированных доз. Отмечено несколько меньшее количество проявлений гастроинтестинальной и гематологической токсичности после внутриартериального введения химиопрепаратов, однако статистически значимые различия не получены.

При поступлении в стационар жалобы на боли внизу живота зафиксированы у 12 (21,8%) пациенток до начала специального лечения, после первого курса химиотерапии болевой синдром сохранялся у 8 (14,6%) больных, после двух курсов — у 6 (10,9%). Наркотические анальгетики не понадобились ни одной пациентке.

Радикальное хирургическое лечение удалось провести 51 (92,7%) больной: 38 (95,0%) из контрольной и 13 (86,7%) из основной группы. У 13,3% пациенток основной группы и у 5,0% контрольной отмечено недостаточное уменьшение размеров опухоли шейки матки и инфильтратов, радикальное хирургическое вмешательство не выполняли, проведена химиолучевая терапия.

Хирургическое вмешательство осуществляли на 14–18-е сутки после неoadъювантной химиотерапии. У всех участниц использовали малоинвазивные видеоэндоскопические технологии в объеме расширенной экстирпации матки River III (тип С2). При гистологическом исследовании

Таблица

Эффективность неoadъювантной химиотерапии

Степень ответа (по RECIST 1.1)	Основная группа (n = 15)		Контрольная группа (n = 40)	
	n	%	n	%
Полный регресс	2	13,3	2	5,0
Частичный регресс	12	80,0	34	85,0
Отсутствие изменений	1	6,7	4	10,0



операционного материала у всех пациенток была обнаружена остаточная ткань новообразования шейки матки с признаками лечебного патоморфоза, по линии резекции параметриев и влагляща опухолевую ткань не выявляли (R0). Метастазы в регионарных лимфоузлах найдены у 46,6% больных основной группы и у 47,5% контрольной группы.

После хирургического лечения пациенток, относившихся к группам высокого и среднего риска прогрессирования заболевания, согласно рекомендациям RUSSCO, направляли для проведения адъювантной лучевой/химиолучевой терапии [22]. В группе больных, которым неоадъювантную химиотерапию проводили с применением внутривенной инфузии цитостатиков, адъювантное лечение потребовалось 57,5%, а среди пациенток, которым выполнили внутриартериальное введение препаратов, — 60,0%. В целом среди больных раком шейки матки стадии IIB, пролеченных с использованием неоадъювантной химиотерапии и радикального хирургического вмешательства, у 37,3% не было показаний к адъювантной лучевой/химиолучевой терапии.

Среднее время наблюдения за пациентками составило 29,7 месяца. В группе больных, которым цитостатики вводили внутриартериально, за это время отмечен один (6,7%) рецидив заболевания. Среди пациенток, которым неоадъювантную химиотерапию выполняли с применением внутривенной инфузии, рецидивы наблюдались у 3 (7,5%) женщин.

Расчет безрецидивной выживаемости пациенток, проведенный с помощью метода Каплана — Мейера, представлен на рисунке 4. Не выявлены различия данного показателя в группах больных раком шейки матки стадии IIB, которым радикальное хирургическое вмешательство выполняли после неоадъювантной химиотерапии с использованием внутриартериального и внутривенного введения цитостатиков. Показатель трехлетней безрецидивной выживаемости в обеих группах составлял около 87%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы проведено значительное количество исследований, показывающих улучшение отдаленных результатов у больных местнораспространенным раком шейки матки при включении в схему комплексного лечения неоадъювант-

ной химиотерапии и радикального хирургического вмешательства [13, 15]. Активно разрабатываются и внедряются в практику рентгеноангиохирургические внутриартериальные методики инфузии цитостатиков в сочетании с эмболизацией сосудов опухоли при злокачественных новообразованиях различных локализаций [17, 18].

Основной идеей применения неоадъювантной химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки является уменьшение локорегионарного распространения опухолевого процесса, что проявляется в уменьшении размеров новообразования и параметральных инфильтратов, а также воздействии на лимфо- и гематогенное метастазирование опухоли. Это в ряде случаев позволяет создать возможность для выполнения хирургического вмешательства с соблюдением принципов и правил онкологической радикальности. Необходимое условие — объективная оценка эффективности первого этапа лечения, для определения которой необходимо применять как традиционные клинические, так и современные лучевые методы обследования.

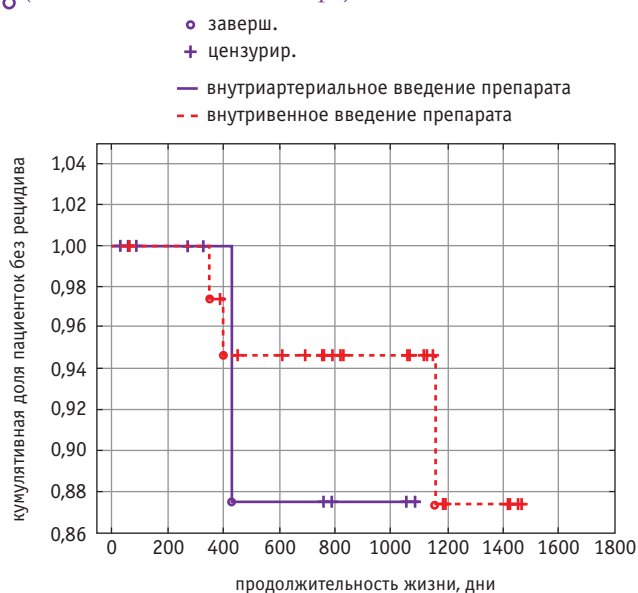
В нашем исследовании неоадъювантная химиотерапия проведена 55 больным раком шейки матки стадии IIB, всем пациенткам лекарственные препараты введены до индивидуально запланированных доз, отмечена удовлетворительная переносимость данного этапа лечения. Несмотря на меньшую степень выраженности побочных эффектов при внутриартериальном введении цитостатиков, статистически значимых различий между группами не было.

После проведения неоадъювантной химиотерапии у 92,7% участниц удалось достигнуть уменьшения размеров опухоли и параметральных инфильтратов, достаточного для выполнения радикального хирургического вмешательства. После введения цитостатиков с использованием внутривенной и внутриартериальной инфузии показатели непосредственной эффективности неоадъювантной химиотерапии значимо не различались. Тем не менее у больных, которым производили рентгеноангиохирургическое введение лекарственных препаратов, ответ опухоли на неоадъювантную химиотерапию отмечали в более короткие сроки, и он был несколько более выраженным. Вероятно, это обусловлено введением цитостатиков непосредственно в очаг поражения, а также ишемическими изменениями ткани новообразования вследствие эмболизации ветвей маточных артерий. В результате в данной группе больных оценка эффективности лечения оказалась возможной в ранний период после окончания химиотерапии, что позволило принять решение о выполнении радикального хирургического вмешательства на следующем этапе комплексного лечения.

Включение хирургического этапа в программу комплексной терапии дает ряд преимуществ. Так, у пациенток молодого возраста появляется возможность сохранения и транспозиции яичников. Снижение локорегионарного распространения опухолевого процесса, которое подтверждается при патоморфологическом исследовании операционного материала, в ряде случаев при местнораспространенном раке шейки матки позволяет отказаться от проведения адъювантной лучевой терапии. В нашем исследовании у 37,3% больных IIB стадией рака шейки матки при гистологическом исследовании операционного материала не были выявлены показания к проведению послеоперационного курса лучевой терапии.

Анализ кривых Каплана — Мейера показал, что трехлетняя безрецидивная выживаемость в обеих группах составляет около 87%. Это свидетельствует о достаточно

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациенток (метод Каплана — Мейера)



высокой эффективности схемы лечения больных раком шейки матки стадии IIB, включающей в себя неоадьювантную химиотерапию, радикальное хирургическое вмешательство и, при наличии показаний, адьювантную химиолучевую терапию.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на большое количество литературных данных, в настоящее время не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения больных раком шейки матки стадии IIB. С учетом результатов представленного исследования можно сделать вывод, что проведение химиотерапии при этом заболевании в большинстве случаев позволяет создать условия для выполнения радикального хирургического вмешательства.


Рентгеноэндоваскулярное внутриартериальное введение химиопрепаратов в сочетании с эмболизацией сосудов ново-

образования является эффективным способом проведения неоадьювантной химиотерапии, позволяющим получить результат в максимально короткие сроки при незначительном количестве побочных эффектов. Современные лучевые методы исследования (УЗИ, МРТ) могут предоставить объективную информацию об эффективности воздействия цитостатиков и должны применяться в процессе лечения пациенток для оценки регресса новообразования шейки матки.

Применение неоадьювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством при раке шейки матки стадии IIB является перспективным направлением научных исследований в онкогинекологии, предварительные результаты показывают значительное повышение как безрецидивной выживаемости больных, так и качества их жизни за счет отказа в ряде случаев от адьювантной лучевой терапии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smernost'). M.: FGU "MNIIOI im. P. A. Gertsena"; 2017. 250 s. (in Russian)]
2. Wu S. G., Zhang W. W., Sun J. Y., Li F. Y., He Z. Y., Zhou J. Multimodal treatment including hysterectomy improves survival in patients with locally advanced cervical cancer: a population-based, propensity score-matched analysis. *Int. J. Surg.* 2017; 48: 122–7.
3. Hellman K., Hellström A. C., Pettersson B. F. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. *Time trends of age, stage, and histopathology distribution.* *Cancer Med.* 2014; 3(2): 284–92.
4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. СПб.; 2002. 351 с. [Bokhman Ya. V. Rukovodstvo po onkoginekologii. SPb.; 2002. 351 s. (in Russian)]
5. Lora D., Gómez de la Cámara A., Fernández S. P., Enríquez de Salamanca R., Gómez J. F. P. R. Prognostic models for locally advanced cervical cancer: external validation of the published models. *J. Gynecol. Oncol.* 2017; 28(5): e58.
6. Козаченко В. П., ред. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005. 376 с. [Kozachenko V. P., red. Klinicheskaya onkoginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Meditsina; 2005. 376 s. (in Russian)]
7. Lan M. L., Yu X., Xiao H., Zhou P., Hu N., Liu Y. et al. Comparison of chemoradiotherapy with and without brachytherapy as adjuvant therapy after radical surgery in early-stage cervical cancer with poor prognostic factors: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(46): e8384.
8. Кравец О. А., Марына Л. А., Чехонадский В. Н., Русанов А. О. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки. Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. В кн.: Материалы научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии». Обнинск; 2002: 112–14. [Kravets O. A., Marina L. A., Chekhonadskii V. N., Rusanov A. O. Luchevaya terapiya mestnorasprostrannogo raka sheiki matki. Rol' luchevoi terapii v ginekologicheskoi onkologii. V kn.: Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii "Rol' luchevoi terapii v ginekologicheskoi onkologii". Obninsk; 2002: 112–14. (in Russian)]
9. Tanioka M., Yamaguchi S., Shimada M., Nagao S., Takehara K., Nishimura M. et al. Cisplatin with dose-dense paclitaxel before and after radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: a prospective multicenter phase II trial with a dose-finding study. *Med. Oncol.* 2017; 34(8): 134.
10. Limbergen V. Научно обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. В кн.: Мат-лы Европейской школы онкологии Семинар на Красной площади «Современные аспекты онкогинекологии». М.; 2009: 11–27. [Limbergen V. Nauchno obosnovannye rekomendatsii po provedeniyu luchevoi terapii pri rake sheiki matki. Vkn: Matly Evropeiskoi shkoly onkologii Seminar na Krasnoi ploschadi «Sovremennye aspekty onkoginekologii». M.; 2009: 11–27. (in Russian)]
11. Moreno-Acosta P., Vallard A., Carrillo S., Gamboa O., Romero-Rojas A., Molano M. et al. Biomarkers of resistance to radiation therapy: a prospective study in cervical carcinoma. *Radiat. Oncol.* 2017; 12(1): 120.

12. Ramlov A., Pedersen E. M., Røhl L., Worm E., Fokdal L., Lindegaard J. C. et al. Risk factors for pelvic insufficiency fractures in locally advanced cervical cancer following intensity modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017; 97(5): 1032–9.
13. Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Добровольская Н. Ю., Чазова Н. Л. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадии). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2007; 4: 63–71. [Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Dobrovolskaya N. Yu., Chazova N. L. Diagnosticheskie kriterii i faktory prognoza effektivnosti neoad'yuvannoi khimioterapii mestnorasprostrannogo raka sheiki matki (IIb–IIIb stadii). *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2007; 4: 63–71. (in Russian)]
14. Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Добровольская Н. Ю. Хирургический этап как один из основных компонентов в лечении рака шейки матки IIb–IIIb стадий. *Рос. онкол. журн.* 2007; 3: 21–5. [Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Dobrovolskaya N. Yu. Khirurgicheskii etap kak odin iz osnovnykh komponentov v lechenii raka sheiki matki IIb–IIIb stadii. *Ros. onkol. zhurn.* 2007; 3: 21–5. (in Russian)]
15. Benedetti Panici P., Palaia I., Marchetti C., Ruscito I., Fischetti M., Musella A. et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: a phase II study. *Oncology.* 2015; 89(2): 103–10.
16. Raspagliesi F., Bogani G., Spinillo A., Ditto A., Bogliolo S., Casarin J. et al. Introducing nerve-sparing approach during minimally invasive radical hysterectomy for locally-advanced cervical cancer: a multi-institutional experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43(11): 2150–6.
17. Liu A., Xu W., Xu H., Wang Y., Gu Y. M. [Therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with ultrasound-guided microwave ablation for treatment of liver cancer in special sites]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2017; 25(12): 914–19.
18. Ma J., Gimenez J. M., Sandow T., Devun D., Kirsch D., Gulotta P. et al. Intraarterial liver-directed therapies: the role of interventional oncology. *Ochsner J.* 2017; 17(4): 412–6.
19. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45(2): 228–47.
20. Piver M. S., Rutledge F., Smith J. P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 1974; 44(2): 265–72.
21. Querleu D., Morrow C. P. Classification of radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* 2009; 115(2): 314–5; author reply 315–6.
22. Кравец О. А., Кузнецов В. В., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Хохлова С. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М.; 2014. 17 с. [Kravets O. A., Kuznetsov V. V., Morkhov K. Yu., Nechushkina V. M., Khokhlova S. V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka sheiki matki. M.; 2014. 17 s. (in Russian)]
23. Arbutck S. G., Ivy P., Setser A., Eisenhauer E. A., Wanders J. *Common Toxicity Criteria (CTC) version 2.0: highlights and tools.* National Cancer Institute of Canada (NCIC). 1999. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf) (дата обращения — 15.01.2018). 

**Библиографическая ссылка:**

Оводенко Д. Л., Хабас Г. Н., Макарова А. С., Бабаева Н. А., Алешикова О. И., Ашрафян Л. А. Расширенные экстирпации матки после химиотерапии у больных раком шейки матки стадии IIB // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 46–51.

**Citation format for this article:**

Ovodenko D. L., Khabas G. N., Makarova A. S., Babaeva N. A., Aleshikova O. I., Ashrafyan L. A. Radical Hysterectomy following Chemotherapy in Patients with Stage IIB Cervical Cancer. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 46–51.



# Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Н. В. Зароченцева<sup>1, 2</sup>, Ю. М. Белая<sup>1</sup>, Л. К. Джиджихия<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

**Цель обзора:** представить последние мировые и отечественные данные о возможностях вакцинопрофилактики рака шейки матки (РШМ) и ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

**Основные положения.** По данным Всемирной организации здравоохранения, ВПЧ является главным иницирующим фактором в генезе РШМ, а также злокачественных процессов вульвы, влагалища, перианальной и орофарингеальной области у мужчин и женщин и рака половых органов у мужского населения. В РФ ежегодно регистрируют порядка 15–16 тыс. новых случаев РШМ и более 7 тыс. летальных исходов. В настоящее время в мире наряду со скринингом появилась возможность проведения первичной профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. В РФ реализованы около 30 региональных программ, а Московская область стала одним из первых регионов РФ, где с 2008 г. с успехом реализуется программа вакцинопрофилактики, накоплен огромный опыт и подтверждена эффективность проводимой вакцинации.

**Заключение.** Накопленный опыт вакцинопрофилактики РШМ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний в мире и в РФ подтверждает высокий уровень ее эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, аногенитальные кондиломы, рак шейки матки, вакцинация, беременность.



# Preventive Vaccination against Cervical Cancer and HPV-associated Disorders: International and National Data

N. V. Zarochentseva<sup>1, 2</sup>, Yu. M. Belaya<sup>1</sup>, L. K. Dzhidzhikhiya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology

<sup>2</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute

**Objective of the Review:** To describe the latest international and Russian data on the use of preventive vaccination against cervical cancer (CC) and HPV-associated disorders.

**Key Points:** According to the World Health Organization, HPV infection is the main trigger for the development of cancer of the cervix, vulva, vagina, perianal and oropharyngeal areas in both men and women, and cancer of the male genital organs. Approximately 15,000–16,000 new cases of CC and more than 7,000 deaths are reported annually in the Russian Federation. In addition to screening, primary prevention of HPV-associated disorders is currently available worldwide. About 30 regional programs have been established in Russia so far; Moscow Region is one of the first regions to have implemented a successful preventive vaccination program, beginning in 2008. Substantial experience has been accumulated, and the effectiveness of such vaccination has been confirmed.

**Conclusion:** International and Russian experience with preventive vaccination against CC and HPV-associated disorders confirms its high levels of effectiveness and safety.

**Keywords:** human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, anogenital condylomas, cervical cancer, vaccination, pregnancy.

Начиная с 2006 г. во всем мире приоритетным направлением в профилактике рака шейки матки (РШМ) наряду с проведением скрининговых программ является вакцинация против ВПЧ. В то же время возможность вакцинации от папилломавирусной инфекции (ПВИ) для первичной профилактики инфицирования и развития РШМ представляет собой одно из главных достижений науки последних десятилетий, ведь определение природы онкологических заболеваний позволило создать только две профилактические вакцины, способные предотвратить онкологические заболевания, — вакцины, направленные против гепатита В и ПВИ.

По данным ВОЗ, ВПЧ является главным иницирующим фактором в генезе РШМ, а также злокачественных процессов вульвы, влагалища, перианальной и орофарингеальной

области у мужчин и женщин, а также рака половых органов у мужского населения [1–4].

Статистика говорит о крайне высокой распространенности ВПЧ-ассоциированного рака — ежегодно в мире фиксируют более 600 тыс. новых случаев этой патологии, приблизительно 90% из которых приходится на РШМ, из них более 300 тыс. случаев заканчиваются летальным исходом [5].

В РФ ежегодно регистрируют порядка 15–16 тыс. новых случаев РШМ и более 7 тыс. летальных исходов [6].

Немаловажными показателями, характеризующими запущенность РШМ и качество лечения, являются удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (III–IV стадии), а также летальность пациенток в течение года с момента установления диагноза, которые в РФ в 2015 г. оставались

Белая Юлия Михайловна — к. м. н., научный сотрудник поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ; главный специалист Минздрава Московской области — гинеколог детского и юношеского возраста. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: belajay@yandex.ru

Джиджихия Лела Константиновна — к. м. н., врач отделения планирования семьи ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: lel3311@yandex.ru

Зароченцева Нина Викторовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ; профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. В. Ф. Владимирского». 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: ninazar11@mail.ru

на достаточно высоком уровне: 34,6% и 15,2%, соответственно [7]. В структуре инвалидности 83% в онкогинекологии приходится на РШМ [8]. Заболеваемость РШМ, тенденция к омоложению больных с данной патологией, высокий процент запущенных случаев и, как следствие, рост инвалидности среди женщин трудоспособного возраста — это мировые проблемы, охватывающие наиболее активную, социально значимую часть женского населения [9]. Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на 16–25 лет и снижается с возрастом, у мужчин, напротив, пик пораженности ПВИ приходится на чуть более старший возраст, чем у женщин, и остается постоянным или незначительно уменьшается по мере взросления [10].

Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ПВИ, в мире зарегистрированы три вакцины:

- двухвалентная (Церварикс (ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз С. А., Бельгия) для защиты от 16-го и 18-го типов вируса);
- четырехвалентная (Гардасил (Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды) для защиты от 16-го, 18-го, 6-го и 11-го типов вируса);
- девятивалентная (Гардасил 9 (Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды) для защиты от 16-го, 18-го, 6-го, 11-го, 31-го, 33-го, 45-го, 52-го и 58-го типов).

В России сертифицированы две вакцины — двухвалентная Церварикс и четырехвалентная Гардасил. Вакцины были лицензированы на основании их клинической эффективности и безопасности у молодых взрослых женщин и молодых взрослых мужчин. Их эффективность была оценена с помощью множества конечных точек — ВПЧ-ассоциированных заболеваний и хронической ПВИ.

Из 132 стран мира, где проводится вакцинация, в настоящее время 70 стран включили в свои национальные программы иммунизацию девочек, а в 14 странах — также и мальчиков [11].

Профилактическая вакцинация против РШМ рекомендована ведущими профессиональными ассоциациями/организациями мира:

- ВОЗ;
- Европейским центром контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control);
- Международной федерацией гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics);
- Американским онкологическим обществом (American Cancer Society);
- Обществом гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology);
- Европейским обществом специалистов в области онкогинекологии (European Society of Gynaecological Oncology);
- Национальным объединенным заключением Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada — Society of

Gynecologic Oncology of Canada — Society of Canadian Colposcopists;

- Американской коллегией акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) и др.

В России реализованы около 30 региональных программ по вакцинации девочек-подростков против ВПЧ. В частности, Московская область стала одним из субъектов Российской Федерации, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против РШМ [12].

В настоящее время в мире (табл. 1) накоплен 10-летний опыт вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, который представлен в виде результатов многочисленных исследований.

Для оценки влияния вакцины против ВПЧ используются клинические результаты:

- краткосрочные (месяцы): распространенность инфекции ВПЧ, частота возникновения аногенитальных бородавок;
- среднесрочные (годы): частота возникновения предраковых или диспластических поражений шейки матки, наружных половых органов, влагалища или ануса;
- долгосрочные (десятилетия): частота возникновения РШМ, рака наружных половых органов, влагалища или ануса.

По результатам 20 исследований [13], в 9 странах мира наблюдалось значимое сокращение распространенности ВПЧ 16/18 (на 72%) после вакцинации четырехвалентной вакциной девочек 13–19 лет по сравнению с периодом до вакцинации против ВПЧ (рис. 1).

Данные о заболеваемости вакцинными штаммами вируса и ВПЧ-ассоциированными болезнями, подтверждающие эффективность вакцинации, также представили разные страны (табл. 2).

По данным клинических исследований, эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ у изначально неинфицированных женщин от 16 до 26 лет в отношении

Рис. 1. Относительный риск инфицирования вирусом папилломы человека 16/18 в период после вакцинации у девочек в возрасте 13–19 лет [13]

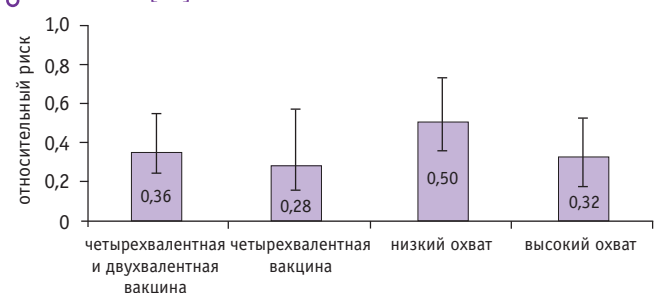


Таблица 1

Программы вакцинации против вируса папилломы человека с заявленными данными об эффективности [14–21]

Характеристики	Австралия	Новая Зеландия	Дания	Швеция	США	Германия	Канада
Тип программы	Школы	Школы и клиники	Клиники	Школы и клиники	Клиники	Клиники	Школы
Когорта (возраст, годы)	12–13	12	12	10–12	11–12	9–14	9–17
Охват вакцинацией, %	77,8	66	10–69	80	41,9	40	51



профилактики рака и диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища, а также аногенитальных бородавок составила 98–100%. У женщин от 24 до 45 лет эффективность в отношении профилактики персистирующей инфекции, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) любой степени или аногенитальных поражений, вызванных вакцинными штаммами, — 88,7%.

У юношей и мужчин четырехвалентная вакцина против ВПЧ предотвращала появление аногенитальных бородавок, а также наружные генитальные поражения, перинеальную, перианальную внутриэпителиальную неоплазию, внутриэпителиальную неоплазию пениса 1–3-й степени, вызванные ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов в 90,6% случаев, анальную интраэпителиальную неоплазию 1–3-й степени — в 77,5% случаев.

Несмотря на низкий охват вакцинацией в США (в 2010 г. только 32% девушек в возрасте 13–17 лет были привиты четырехвалентной вакциной против ПВИ), распространенность типов ВПЧ, входящих в состав вакцины, по данным анализа мазков из шейки матки и влагалища, у девушек 14–19 лет снизилась с 11,5% в 2003–2006 гг. (довакцинальная эпоха) до 5,1% в 2007–2010 гг. (вакцинальная эра) ( $p < 0,001$ ). В настоящее время охват вакцинацией в США характеризует тенденция роста: так, по данным Centers for Disease Control and Prevention, в 2015 г. доля вакцинированных девочек составила 60%, мальчиков — 50% [22].

По результатам проведенного в Швеции популяционного когортного исследования с участием почти 2,21 млн девочек и женщин в возрасте 10–44 лет, проживающих в Швеции с 2006 по 2010 г., эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ в отношении снижения частоты возникновения остроконечных кондилом составила 76% у тех, кто получил по 3 дозы вакцины до достижения 20-летнего возраста [23].

Показательны данные по уменьшению доли цервикальных неоплазий в результате вакцинации среди женщин разных возрастов в Австралии (рис. 2). Эффективность трех доз вакцины от ВПЧ против развития патологии шейки матки высокой степени риска составила 57% для 15–18-летних и 53% для 19–22-летних, эффективность двух доз — 23% для 15–18-летних и 32% для 19–22-летних.

Значимое снижение риска развития РШМ как результат вакцинации отмечено в Дании. Среди вакцинированных женщин ( $\geq 1$  дозы) риск атипии или рака был сокращен до 60%, а риски CIN 2/3 и CIN 3 — до 80% по сравнению с непривитыми женщинами (рис. 3).

Вакцинация эффективна и в отношении CIN, ассоциированных с ВПЧ 16-го и 18-го типов, что отражено в результатах американского исследования (рис. 4). Распространенность ВПЧ 16/18-ассоциированных CIN2+ сократилась с 53,6%

в 2008 г. до 28,4% в 2012 г. среди женщин, которые получили хотя бы одну дозу четырехвалентной вакцины против ВПЧ.

Рис. 2. Уменьшение доли поражений шейки матки среди вакцинированных (как минимум 1 доза) в сравнении с невакцинированными в эру вакцинации женщин в Австралии [11]. *Примечание: AIS (adenocarcinoma in situ) — аденокарцинома in situ, CIN (cervical intraepithelial neoplasia) — цервикальная интраэпителиальная неоплазия, HGCA (high-grade cervical abnormalities) — высокодифференцированные поражения шейки матки, LGCA (low-grade cervical abnormalities) — низкодифференцированные поражения шейки матки*

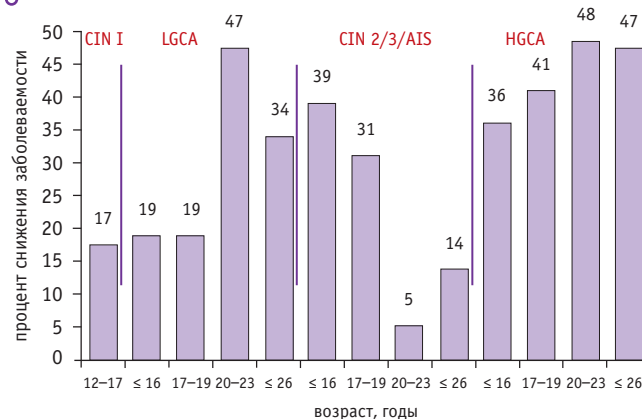


Рис. 3. Снижение риска развития предрака и рака шейки матки после вакцинации против вируса папилломы человека в Дании (результаты цитологического исследования) [24]. *Примечание: CIN (cervical intraepithelial neoplasia) — цервикальная интраэпителиальная неоплазия*

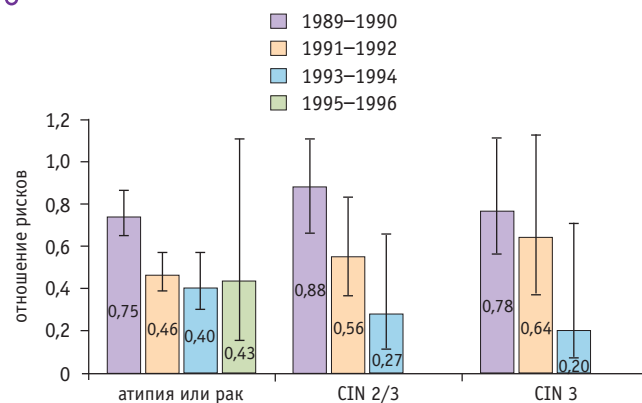


Таблица 2

Эффективность вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) в разных странах мира

ВПЧ-ассоциированные заболевания, распространенность которых снизилась	Австралия	Новая Зеландия	Дания	Швеция	США	Германия	Канада
Аногенитальные бородавки у молодых женщин	+ [14, 25]	+ [28]	+ [29]	+ [16]	+ [20]	+ [34]	+ [21]
Цервикальные дисплазии высокой степени риска	+ [26]	Нет данных	+ [30]	+ [31]	+ [32]	Нет данных	+ [21]
Вакцинные штаммы ВПЧ	+ [27]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+ [33]	+ [34]	Нет данных

Данные об эффективности вакцинации от ВПЧ в отношении инвазивного ВПЧ-ассоциированного рака были получены в недавно опубликованном исследовании, проведенном в Финляндии [35]. Согласно результатам исследования, в группе невакцинированных от ВПЧ женщин ( $n = 17838$ , возраст — 14–19 лет) зарегистрированы 10 случаев ВПЧ-ассоциированного рака (РШМ — у 8, орофарингеальный рак — у одной, рак вульвы — еще у одной женщины) в сравнении с группой вакцинированных от ВПЧ ( $n = 9529$ , возраст — 14–17 лет), в которой не было ни одного наблюдения ВПЧ-ассоциированного рака (общая эффективность вакцинации — 100%, 95%-ный ДИ: 16–100).

В последние годы появились публикации о вакцинации женщин при наличии персистирующей ВПЧ-инфекции (рис. 5). Вакцинация женщин ( $n = 3200$ ) с известным предшествующим контактом с типами ВПЧ, входящими в состав вакцины (6-го, 11-го, 16-го и 18-го), но без активной или скрытой инфекции была эффективной на уровне 91% — создала защиту от повторного заражения типами ВПЧ, воздействию которых они подвергались ранее, а также защищала от прочих типов ВПЧ в составе вакцины [37–39].

Ретроспективный анализ субпопуляции участниц проведенного исследования FUTURE I и II, подвергавшихся радикальной терапии для лечения заболеваний шейки матки либо с наличием диагностированных заболеваний вульвы

или влаглища с последующим введением четырехвалентной вакцины против ВПЧ либо плацебо показал, что вакцинация значительно снизила частоту возникновения каких-либо связанных с ВПЧ заболеваний в последующем [38, 39]. Согласно данному исследованию, после хирургического лечения шейки матки ( $n = 587$ ) частота каких-либо последующих связанных с ВПЧ заболеваний в группе пациенток, получавших вакцину, была на 46% ниже по сравнению с группой плацебо (включая снижение частоты возникновения интраэпителиальных поражений шейки матки 2-й или более тяжелой степени на 65% и любых связанных с ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го или 18-го типов заболеваний — на 79%).

Важно отметить, что результаты вакцинации пациенток ( $n = 360$ ) четырехвалентной вакциной после проведения процедуры петлевой электрокоагуляции шейки матки при гистологически подтвержденной CIN 2–3 при сравнении с результатами невакцинированных пациенток показали снижение доли пациенток с рецидивом (2,5% против 7,2%) в течение последующего наблюдения средней продолжительностью 3,5 года [40, 41].

Немаловажными являются данные о влиянии вакцины против ВПЧ на беременность. В 5 клинических исследованиях безопасности и эффективности четырехвалентной вакцины III фазы все наступившие беременности регистрировались, и женщины находились под наблюдением для оценки исходов беременности. В исследованиях участвовали женщины, у которых беременность наступила до ( $n = 2011$ ), во время или после вакцинации. Эти исследования не выявили значительных различий между группами в частоте беременности, закончившихся рождением живого ребенка, гибелью плода, самопроизвольным абортom или рождением ребенка с врожденными пороками. При введении вакцины беременным отмечена хорошая переносимость.

Особый интерес представляют женщины, которые забеременели во время курса вакцинопрофилактики. По существу в настоящее время данным, более 2000 женщин забеременели во время вакцинации (табл. 3).

Для сбора более полной информации о нежелательных явлениях вакцины был открыт регистр беременности (США, Канада, Франция) для Гардасила, целями которого стали сбор и анализ данных об исходах беременности для более полной характеристики профиля безопасности вакцины у беременных. В течение 6 лет наблюдения при помощи регистра ( $n = 2082$ ) выявлено следующее: 87% детей родились живыми, 97% из них были здоровыми; пораженность основными врожденными дефектами оценивалась как 2,5 случая на 100 живорожденных — это не больше установленного базового показателя (2,67 случаев на 100 живорожденных) [43]. В настоящее время в связи с доказанной безопасностью и отсутствием достоверных сведений о тератогенном действии вакцины регистр беременных закрыт.

Обзор суммированных данных постлицензионного эпиднадзора в отношении безопасности, проводимого в течение более 4 лет при плановом использовании двухвалентной вакцины, показал, что исходы беременности у женщин, непреднамеренно привитых во время беременности, были схожи с исходами у невакцинированных женщин [44].

В настоящее время имеется информация относительно безопасности и иммуногенности вакцин против ВПЧ у лиц с нарушениями иммунной системы, вызванными ВИЧ. По результатам проспективного открытого клинического исследования, целью которого было оценить безопасность и иммуногенность четырехвалентной вакцины у подростков

Рис. 4. Распространенность ВПЧ 16 и 18-го типов, ассоциированных с cervical intraepithelial neoplasia 2+, среди женщин с учетом вакцинального статуса в динамике, США [36]

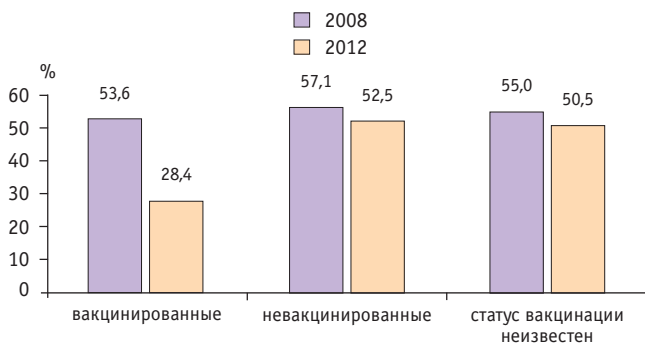
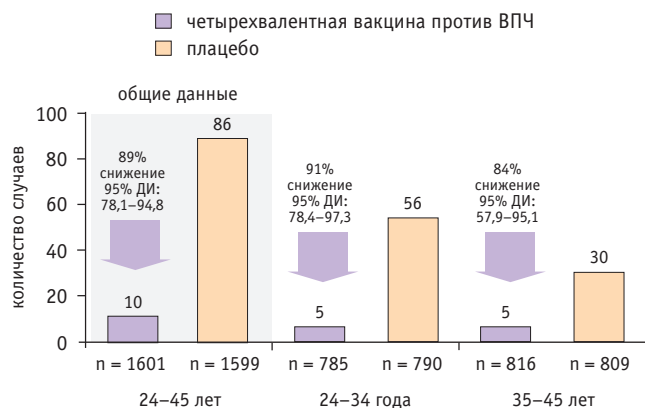


Рис. 5. Эффективность вакцинации в отношении частоты регистрации вакцинно-ассоциированных типов ВПЧ-персистирующей инфекции, cervical intraepithelial neoplasia различной степени и аногенитальных бородавок



Исходы беременностей у женщин, получивших двухвалентную и четырехвалентную вакцины [42, 43]

Исходы беременности	Двухвалентная вакцина (n = 3178)		Популяционный контроль (n = 3083)		Четырехвалентная вакцина (n = 1642)		Плацебо (n = 1629)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рождение здорового ребенка	2300	72,4	2240	72,7	1355	82,5	1354	83,1
Недоношенность	73	2,3	62	2,0	0	0	0	0
Патология новорожденных (без врожденных пороков развития)	105	3,3	114	3,7	62	3,8	46	2,8
Элективное прерывание беременности	216	6,8	207	6,7	175	10,8	191	11,7
Медикаментозный аборт	4	0,2	4	0,1	0	0	0	0
Эктопическая беременность	22	0,7	21	0,7	2	0,1	3	0,2
Мертворожденность	408	12,8	388	12,6	17	1,0	15	0,9
Неразвивающаяся беременность	20	0,6	19	0,6	0	0	0	0
Врожденные пороки развития	30	0,9	28	0,9	31	1,9	20	1,3

и молодых пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции в возрасте 13–27 лет, продемонстрирована сходная иммуногенная эффективность в обеих группах, отсутствие отрицательного влияния на уровень CD4+ и вирусную нагрузку, а также безопасность и хорошая переносимость четырехвалентной вакцины [45].

М. J. Levin и соавт. [46] показали, что применение четырехвалентной вакцины безопасно, иммуногенно и не влияет на уровень CD4+ и вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных детей и подростков в возрасте 7–12 лет. Среди целевой группы для вакцинации против ВПЧ может быть небольшое число ВИЧ-инфицированных лиц даже в регионах, где распространенность ВИЧ относительно невысока. Озабоченность относительно безопасности вакцинации или сниженной эффективности среди женщин, которые могут быть ВИЧ-инфицированными, не должна быть причиной отсрочки начала широкомасштабной вакцинации против ПВИ. Тестирование на ВИЧ не должно быть условием для проведения плановой вакцинации против ВПЧ [47].

Московская область стала одним из первых регионов РФ, где была принята Областная программа иммунизации против РШМ (2007–2010 гг., 2011–2016 гг.) «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека».

С самого начала реализация проекта осуществлялась в районах с высокой заболеваемостью РШМ, а ключевым

триггером для понимания необходимости мероприятий стал рост заболеваемости РШМ в Московской области в период с 2002 по 2008 г., а также значимый экономический ущерб для региона от ВПЧ-ассоциированных заболеваний, который достигал 1,5 млрд рублей в год.

На протяжении 10 лет вакцинацией поочередно охвачены 18 муниципальных районов МО, где привиты более 19 000 девочек-подростков в возрасте 12–13 лет, а с 2015 г. в вакцинацию были включены и девушки более старшего возраста — 17 лет [48, 49].

По результатам вакцинации в Московской области проведена оценка заболеваемости аногенитальными кондиломами среди девочек за последние 9 лет. На основании анализа статистических отчетов детских гинекологов Московской области в результате проведенной вакцинации отмечено снижение заболеваемости кондиломами в 2016 г. по сравнению с 2009 г. с 14,2 до 5,9 на 100 000 девочек (табл. 4).

Важно отметить, что более высокая эффективность зарегистрирована в тех районах, где охват вакцинацией составлял 80% и более [49].

Снизилась также заболеваемость аногенитальными кондиломами среди населения МО в целом, что отражено на рисунке 6.

Самым значимым результатом программы вакцинации к 2015 г. стало заметное уменьшение заболеваемости у молодых женщин в возрасте 15–24 лет (табл. 5).

Динамика заболеваемости аногенитальными кондиломами у девочек Московской области по итогам вакцинации [49]

Показатели	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Общее количество аногенитальных кондилом у девочек МО	625	538	1308	840	408	348	129	118
Заболеваемость на 100 000 девочек, проживающих в МО	127,2	104,3	258,5	164,6	74,5	66,6	24,7	23,6
Заболеваемость среди девочек из районов, где проводилась вакцинальная программа (на 100 000 девочек МО)	14,2	13,7	12	8,03	9,1	8,3	6,1	5,9

**Заболееваемость женщин раком шейки матки в Московской области в 2007–2015 гг. (данные статистического отдела ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»)**

Показатели		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Взято на учет в отчетном году больных с впервые в жизни установленным диагнозом	абс.	594	643	641	618	688	657	726	789	785
	на 100 тыс.	16,44	17,70	17,53	16,85	17,85	17,13	19,02	20,67	19,50
Взято на учет женщин в возрасте 15–24 лет	абс.	2	2	5	7	6	5	4	1	1
	%	0,30	0,30	0,80	1,10	0,87	0,80	0,60	0,10	0,10
Смертность женщин от рака шейки матки	абс.	257	293	271	305	307	293	284	289	291
	на 100 тыс.	7,11	8,07	7,41	8,32	7,96	7,64	7,44	7,48	7,43

**Рис. 6. Заболееваемость населения аногенитальными кондиломами в РФ, Центральном федеральном округе (ЦФО), Москве и Московской области в 2008–2015 гг. (на 100 тыс.), по данным Федеральной службы государственной статистики**



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Согласно заключению ВОЗ, самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение папилло-

вирусной инфекции (ПВИ), которая остается основной причиной развития онкологической патологии, в то время как профилактика рака шейки матки (РШМ) и/или других заболеваний, вызываемых ВПЧ, является приоритетом общественного здравоохранения. При этом вакцинация не отменяет необходимость проведения цитологического скрининга и регулярных гинекологических осмотров для вторичной профилактики.

Анализ последних данных подтверждает целесообразность вакцинации не только у девочек-подростков, но и у женщин репродуктивного возраста до 45 лет, у пациенток с наличием персистирующей ПВИ, после лечения предраковых заболеваний вульвы и шейки матки. Вакцинация против ВПЧ с успехом может быть использована и у ВИЧ-инфицированных подростков и женщин, и ее эффективность доказана в многочисленных исследованиях. Своевременная вакцинация против ВПЧ, включение вакцинации в календарь иммунизации, по мнению ВОЗ, не только позволят снизить объем финансовых потерь РФ, но и приведут к улучшению репродуктивного здоровья населения и демографической ситуации в стране [50].

Поэтому профилактическая вакцинация против ВПЧ, наряду с программами скрининга, является частью согласованной стратегии и тактики борьбы с РШМ и другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями не только в РФ, но и в мире.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Роговская С. И., Теребнева Л. И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 139–43. [Rogovskaya S. I., Terebneva L. I. Klinicheskie aspekty ploskokletochnykh intraepitelial'nykh porazhenii nizkoj stepeni. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 2: 139–43. (in Russian)]
2. Подзолкова Н. М., Созаева Л. Г., Осадчев В. Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. М.; 2007. 46 с. [Podzolokova N. M., Sozaeva L. G., Osadchev V. B. Papillomavirusnaya i gerpetsicheskaya infektsii v akusherstve i ginekologii. *Uchebno-metodicheskoe posobie*. M.; 2007. 46 s. (in Russian)]
3. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов. М.: изд-во Дмитрейд График Групп; 2008: 216 с. [Ashrafyan L. A., Kiselev V. I. *Opukholi reproductivnykh organov*. M.: izd-vo Dmitreid Grafik Grupp; 2008: 216 s. (in Russian)]
4. Poljak M., Rogovskaya S. I., Kesic V., Bray F., Berkhof J., Seme K. et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*. 2013; 31 (suppl.7): H80–82.
5. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D. et al. Human papillomavirus and related diseases report. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения — 15.01.2018).
6. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D. et al. Russian Federation: human papillomavirus and related diseases report. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/RUS.pdf> (дата обращения — 15.01.2018).

7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена; 2016. 236 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V., red. *Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu*. M.: MNIIOI im. P. A. Gertsena; 2016. 236 s. (in Russian)]
8. Сви́рская С. В., Егорова А. Т. Современное состояние проблемы заболеваемости и инвалидности у женщин, больных раком шейки матки. *Сиб. мед. обозрение*. 2011; 3: 3–8. [Svirskaya S. V., Egorova A. T. *Sovremennoe sostoyaniye problemy zabolevaemosti i invalidnosti u zhenshchin, bol'nykh rakom sheiki matki*. *Sib. med. obozrenie*. 2011; 3: 3–8. (in Russian)]
9. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., Paraskevaïdis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367(9509): 489–98.
10. Giuliano A. R., Lazcano E., Villa L. L., Flores R., Salmeron J., Lee J. H. et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int. J. Cancer*. 2009; 124(6): 1251–7.
11. Garland S. M., Kjaer S. K., Muñoz N., Block S. L., Brown D. R., DiNubile M. J. et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin. Infect. Dis*. 2016; 63(4): 519–27.
12. Зароченцева Н. В., Белая Ю. М. Современный взгляд на острококочные кондиломы: возможности лечения и профилактики. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2017; 17(1): 109–12. [Zarochentseva N. V., Belaya Yu. M. *Sovremennyi vzglyad na ostrokochnye kondilomy: vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki*. *Ros. vestr. akushera-ginekologa*. 2017; 17(1): 109–12.



- vzglyad na ostrokonechnye kondilomy: vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2017; 17(1): 109–12. (in Russian)]
13. Drolet M., Bénard É., Boily M. C., Ali H., Baandrup L., Bauer H. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15(5): 565–80.
  14. Immunise Australia Program. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv> (дата обращения — 15.01.2018).
  15. Garland S. M., Bhatla N., Ngan H. Y. Cervical cancer burden and prevention strategies: Asia Oceania perspective. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012; 21(9): 1414–22.
  16. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries — an update. Stockholm: ECDC; 2012. 40 p.
  17. Baandrup L., Blomberg M., Dehlendorff C., Sand C., Andersen K. K., Kjaer S. K. *Sex Transm. Dis.* 2013; 40(2): 130–5.
  18. Stokley S., Jeyarajah J., Yankey D., Cano M., Gee J., Roark J. et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007–2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2014 — United States. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2014; 63(29): 620–4.
  19. German Standing Committee on Vaccination (STIKO) recommendations, 2014. Robert Koch Institute. [https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/recommendations\\_node.html](https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/recommendations_node.html) (дата обращения — 15.01.2018).
  20. Poethko-Müller C., Buttmann-Schweiger N; KiGGs Study Group. [HPV vaccination coverage in German girls: results of the KiGGs study: first follow-up (KiGGs Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014; 57(7): 869–77.
  21. Canada Communicable Disease Report 2012. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/index-eng.php#a1> (дата обращения — 15.01.2018).
  22. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus. HPV Vaccine Coverage Maps — Infographic/ <https://www.cdc.gov/hpv/infographics/vaccine-coverage.html> (дата обращения — 15.01.2018).
  23. Leval A., Herweijer E., Ploner A., Eloranta S., Fridman Simard J., Dillner J. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(7): 469–74.
  24. Baldur-Felskov B., Dehlendorff C., Munk C., Kjaer S. K. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia — nationwide follow-up of young Danish women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014. 106(3): djt460.
  25. HPV vaccination coverage 2015. National HPV Vaccination Program Register. <http://www.hpvregister.org.au/site/DefaultSite/filesystem/documents/Coverage-Data/2017/Coverage%20by%20dose%202015%20-%20females.pdf> (дата обращения — 15.01.2018).
  26. New Zealand Ministry of Health. HPV immunisation programme. <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-immunisation-programme> (дата обращения — 15.01.2018).
  27. Statens Serum Institut. Epi-news about diseases and vaccines. <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2017/No%2015-17%20-%202017.aspx> (дата обращения — 15.01.2018).
  28. Markowitz L. E., Tsu V., Deeks S. L., Cubie H., Wang S. A., Vicari A. S. et al. Human papillomavirus vaccine introduction — the first five years. *Vaccine*. 2012; 30(suppl. 5): F139–48.
  29. Uhnoo I. Register-based monitoring of the Swedish HPV vaccination program. <https://www.fhi.no/globalassets/migrering/dokumenter/pdf/register-based-monitoring-of-the-swedish-hpv-vaccination-programme.pdf> (дата обращения — 15.01.2018).
  30. Reagan-Steiner S., Yankey D., Jeyarajah J., Elam-Evans L. D., Curtis C. R., MacNeil J. et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years — United States, 2015. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2016; 65(33): 850–8.
  31. Robert Koch Institute. *Epidemiologisches Bulletin*. German Standing Committee on Vaccination (STIKO) recommendations, 24 August 2015. [http://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/34\\_2015\\_engl.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/34_2015_engl.pdf?__blob=publicationFile) (дата обращения — 15.01.2018).
  32. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-13-recommended-immunization-schedules.html> (дата обращения — 15.01.2018).
  33. Pan American Health Organization. Progress toward implementation of human papillomavirus vaccination — the Americas, 2006–2010. Washington, DC: PAHO; 2011.
  34. Statens Serum Institut. Novel HPV vaccine in the national childhood vaccination programme. January 20, 2016. <http://www.ssi.dk/English/News/News/2016/2016%20-%2001%20-%20EPI-NEWS%20%20HPV.aspx> (дата обращения — 15.01.2018).
  35. Luostarinen T., Apter D., Dillner J., Eriksson T., Harjula K., Natunen K. et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int. J. Cancer*. 2017; [Epub. ahead of print].
  36. Hariri S., Bennett N. M., Nicolai L. M., Schafer S., Park I. U., Bloch K. C. et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States — 2008–2012. *Vaccine*. 2015; 33(13): 1608–13.
  37. McCormack P. L. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs*. 2014; 74(11): 1253–83.
  38. Castellaugué X., Muñoz N., Pitisuttithum P., Ferris D. G., Monsonego J., Ault K. et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br. J. Cancer*. 2011; 105(1): 28–37.
  39. Ferris D. G. for the FUTURE III Steering Committee. Quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine: end-of-study efficacy against hpv6/11/16/18-related persistent infection and disease in women aged 24 to 45. EUROGIN 2010 Congress. February 17–20, 2010. Monte Carlo; 2010. Abstract SS 3-3.
  40. Joura E. A., Garland S. M., Paavonen J., Ferris D. G., Perez G., Ault K. A. et al. Effect of the human papillomavirus quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial date. *BMJ*. 2012; 344: 1401.
  41. Kang W. D., Choi H. S., Kim S. M. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN II–III)? *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(2): 264–8.
  42. Descamps D., Hardt K., Spiessens B., Izurieta P., Verstraeten T., Breuer T. et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: A pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum. Vaccin.* 2009; 5(5): 332–40.
  43. Garland S. M., Ault K. A., Gall S. A., Paavonen J., Singhs H. L., Ciprero K. L. et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114(6): 1179–88.
  44. Weekly epidemiological Bulletin of the WHO. Vaccines against human papillomavirus infection human: the document at the position who. 2014; 43(89): 465–92.
  45. Giacomet V., Penagini F., Trabattini D., Viganò A., Rainone V., Bernazzani G. et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine*. 2014; 32(43): 5657–61.
  46. Levin M. J., Moscicki A. B., Song L. Y., Fenton T., Meyer W. A., Read J. S. et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2010; 55(2): 197–204.
  47. Grading of scientific evidence HIV. [http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf) (дата обращения — 15.01.2018).
  48. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Тамазян Г. В., Гридчик А. Л. и др. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015; 15(3): 9–14. [Krasnopol'skii V. I., Logutova L. S., Zarochentseva N. V., Belaya Yu. M., Tamazyan G. V., Gridchik A. L. i dr. Rezul'taty vaksino profilaktiki VPCh-assotsiirovannykh zabolovaniy i raka sheiki matki v Moskovskoi oblasti. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2015; 15(3): 9–14. (in Russian)]
  49. Зароченцева Н. В., Белая Ю. М. Вакцинопрофилактика аногенитальных кондилом в мире и в Московской области. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017; 2–3: 14–23. [Zarochentseva N. V., Belaya Yu. M. Vaksino profilaktika anogenital'nykh kondilom v mire i v Moskovskoi oblasti. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2017; 2–3: 14–23. (in Russian)]
  50. Дьяков И. А. Фармакоэкономическая эффективность квадрилигентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Мед. совет*. 2016; 19: 103–8. [D'yakov I. A. Farmakoekonomicheskaya effektivnost' kvadrivalentnoi vaksiny dlya profilaktiki VPCh-assotsiirovannykh zabolovaniy. *Med. sovet*. 2016; 19: 103–8. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Джиджихия Л. К. Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 52–58.

Citation format for this article:

Zarochentseva N. V., Belaya Yu. M., Dzhidzhikhiya L. K. Preventive Vaccination against Cervical Cancer and HPV-associated Disorders: International and National Data. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 52–58.



# Дистресс у больных раком яичников

Г. П. Генс<sup>1</sup>, Н. А. Сирота<sup>1</sup>, И. Н. Олейникова<sup>1,2</sup>, В. Е. Шикина<sup>2</sup>, В. В. Киркин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

<sup>2</sup> Московский областной онкологический диспансер

<sup>3</sup> Центральная клиническая больница имени Н. А. Семашко № 2, г. Москва

**Цель обзора:** продемонстрировать актуальность и клиническую значимость психологического дистресса у больных раком яичников.

**Основные положения.** Рак яичников занимает первое место среди причин смерти онкогинекологических больных. Большинство пациенток с раком яичников имеют неблагоприятный прогноз и подвергаются агрессивному лечению. Дистресс является распространенным состоянием в данной группе женщин. Дистресс — это мультифакториальное неприятное эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и лечением. Дистресс может стимулировать прогрессирование опухолевого процесса и снижать качество жизни больных раком яичников.

**Заключение.** Своевременная диагностика и коррекция дистресса, согласно международным стандартам, позволит улучшить качество жизни пациенток с раком яичников и, возможно, увеличит их общую выживаемость.

**Ключевые слова:** рак яичников, дистресс, качество жизни.

## Distress in Ovarian Cancer Patients

G. P. Guens<sup>1</sup>, N. A. Sirota<sup>1</sup>, I. N. Oleinikova<sup>1,2</sup>, V. E. Shikina<sup>2</sup>, V. V. Kirkin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Moscow Regional Oncology Center

<sup>3</sup> N. A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2, Moscow

**Objective of the Review:** To demonstrate the topicality and clinical significance of psychological distress in ovarian cancer patients.

**Key Points:** Ovarian cancer is the leading cause of death among gynecological cancer patients. Most patients with ovarian cancer have a poor prognosis and receive aggressive therapy. Distress is a common condition in this group of women. Distress is a multifactorial unpleasant emotional experience of a psychosocial, social, and/or spiritual nature, which interferes with the ability to cope effectively with the cancer, its symptoms, and the treatment. It may encourage tumor progression and reduce the quality of life of ovarian cancer patients.

**Conclusion:** Timely diagnosis and treatment of distress in accordance with international standards will improve the quality of life of ovarian cancer patients and, possibly, increase the overall survival rate in this patient population.

**Keywords:** ovarian cancer, distress, quality of life.

Рак яичников занимает первое место в структуре причин смерти от онкогинекологических заболеваний в России [1]. На момент постановки диагноза III–IV стадию заболевания имеют 61,4% пациенток [2], так как рак яичников чаще всего протекает бессимптомно на ранних стадиях.

Подход к лечению рака яичников, как правило, является комплексным и включает в себя операцию и химиотерапию, в том числе препаратами платины. При проведении хирургического лечения выполняют экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и процедуры хирургического стадирования [3].

У больных репродуктивного возраста операция влечет за собой потерю фертильности и менопаузу. Это становится причиной гормональных нарушений и негативным образом отражается на психологическом статусе пациенток. Проведение химиотерапии по поводу рака яичников может обуславливать возникновение слабости, тошноты, рвоты, нефротоксичности, центральной нейротоксичности и периферической полинейропатии, алопеции и других нежелательных побочных явлений.

Наличие онкологического заболевания и проводимое лечение травмируют психику пациенток. Расстройства психологического состояния у больных раком, обусловленные данными причинами, впервые были описаны А. М. Sutherland в 1956 г. В этой работе отмечено, что пациенты, страдающие раком, испытывают особую тяжелую форму стресса, причиной которого является угроза инвалидизации, социальной изоляции и смерти [4]. По данным метаанализа 94 исследований, включивших 14 078 пациентов, опубликованного в The Lancet Oncology в 2011 г. [5], 30–40% онкологических больных имеют различные сочетания расстройств психики, большинство из которых напрямую связаны с онкологическим заболеванием и процессом его лечения.

Для обобщения всех переживаний онкологических больных Международное общество психоонкологии предложило термин «дистресс». Дистресс — это мультифакториальное неприятное эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и лечением [6, 7]. Был предложен именно термин «дистресс», так как он менее

Генс Елена Петровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. E-mail: gelena974@gmail.com

Киркин Владимир Васильевич — к. м. н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; заведующий отделением онкогинекологии НУЗ «ЦКБ им. Н. А. Семашко № 2» ОАО «РЖД». 129128 г. Москва, ул. Будайская, д. 2. E-mail: doctor.kirkin@gmail.com

Олейникова Ирина Николаевна — аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; врач-онколог химиотерапевтического отделения дневного стационара ГБУЗ МО МООД. 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. E-mail: i.p.oleynikova@yandex.ru

Сирота Наталья Александровна — д. м. н., профессор, декан факультета клинической психологии, заведующая кафедрой клинической психологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. E-mail: gelena974@gmail.com

Шикина Валентина Евгеньевна — к. м. н., заведующая химиотерапевтическим отделением дневного стационара ГБУЗ МО МООД. 143900, Московская область, г. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6. E-mail: shik-val@mail.ru



стигматизирован, чем такие понятия, как «психиатрический», «психосоциальный», «эмоциональный», он звучит более «нормально» и является менее «раздражающим» для пациентов. Дистресс в той или иной степени присутствует у всех больных раком. Термин «дистресс» включает в себя большой спектр понятий: от «нормальных» реакций, таких как страхи и беспокойство, до психиатрических расстройств — депрессии, посттравматического стрессового расстройства, острых и преходящих психотических расстройств [8].

Важно отметить, что Международное общество психоонкологии вкладывает в понятие «дистресс» другой смысл, чем Ганс Селье (по определению Селье, дистресс — это стресс, связанный с выраженными негативными эмоциями, оказывающий вредное влияние на здоровье [9]).

**Цель обзора:** продемонстрировать актуальность и клиническую значимость психологического дистресса у больных раком яичников.

В большинстве исследований дистресс изучался на смешанных выборках онкологических пациентов с различными нозологиями и стадиями процесса. Так, в одном из наиболее крупных отечественных исследований, посвященном скринингу дистресса у онкологических больных (n = 4113), его распространенность составила 41%, причем данное состояние чаще диагностировали у женщин (72%) по сравнению с мужчинами (28%). Чаще всего дистресс выявляли у больных раком молочной железы (21–22%) и опухолями женской репродуктивной системы (16–18%). Важно отметить, что авторы не выделяют больных раком яичников в отдельную группу, говоря в общем о пациентках с онкогинекологическими заболеваниями [10].

В ряде работ зарубежных авторов продемонстрирована широкая распространенность дистресса среди больных раком яичников [11–14]. В 2016 г. S. Watts и соавт. опубликовали крупный метаанализ 24 исследований, включивший 3623 пациенток с раком яичников, в котором распространенность дистресса составила 20–30% [15]. По данным исследования, проведенного в 2016 г. на базе кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, в которое были включены пациентки с раком яичников (n = 70), дистресс был диагностирован у 57,1% [11].

К факторам риска развития дистресса относятся молодой возраст и рецидив заболевания [12]. В исследовании Н. А. Сирота и Д. В. Московченко феномен «беспокойства о прогрессировании заболевания» рассматривается в качестве одного из наиболее часто встречающихся источников психологического дистресса у больных раком яичников [16].

### ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ДИСТРЕССА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Лечение пациентов с онкологическими заболеваниями преследует две цели: увеличение общей выживаемости и поддержание приемлемого качества жизни [17].

Дистресс у больных раком яичников является независимым фактором, снижающим качество жизни [11, 13], ухудшающим переносимость терапии и усиливающим выраженность симптомов заболевания [14].

Менее вероятно, что пациентки с дистрессом будут проходить регулярные обследования, выполнять рекомендации по основной и поддерживающей терапии. Необходимо отметить, что больные с клинически значимым дистрессом чаще курят и злоупотребляют алкоголем [8].

Интересны результаты под-анализа исследования Gynecologic Oncology Group 0218, включившего 1152 больных раком яичников III–IV стадии, которым проводили послеоперационную химиотерапию в комбинации с бевацизумабом или плацебо. Качество жизни пациенток оценивали перед началом химиотерапии и в процессе лечения. У больных с высоким качеством жизни медиана общей выживаемости составила 45,6 месяца, с низким качеством жизни — всего 37,5 месяца (p < 0,001). Рост качества жизни статистически значимо снижал риск прогрессирования заболевания и смерти в исследуемой группе [18].

В экспериментальных и клинических исследованиях установлен механизм прямой связи между дистрессом и прогрессированием опухолевого процесса [19, 20]. Под воздействием постоянного дистресса происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и выработка большого количества катехоламинов: норадреналина и адреналина. В связи с этим повышается содержание катехоламинов в сыворотке крови и опухолевой ткани. Катехоламины связываются с адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения. Хроническая адренергическая стимуляция активирует процессы неоангиогенеза, роста опухоли, инвазии и миграции опухолевых клеток (рис. 1).

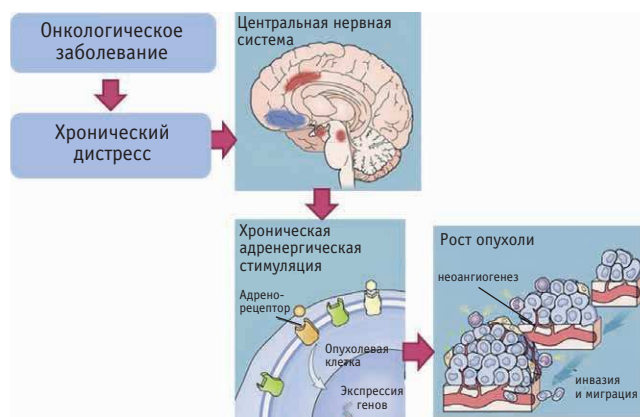
В ряде экспериментальных исследований показано, что норадреналин стимулирует неоангиогенез, действуя на  $\beta_2$ -адренорецепторы опухолевых клеток рака яичников человека линий Heu-A8 и SKOV3ip1 [21]. Схожие результаты были получены в экспериментах на животных — иммунокомпрометированных мышах, которым были подсажены клетки рака яичников человека [22].

В исследовании 2015 г. J. L. Watkins и соавт., в которое вошли 1425 больных раком яичников, получавших платиносодержащую химиотерапию, 193 принимали  $\beta$ -блокаторы по поводу сопутствующей кардиальной патологии. Медиана общей выживаемости у получавших  $\beta$ -адреноблокаторы составила 47,8 месяца, а у остальных — 42,0 месяца (p = 0,04). При этом у участниц, принимавших неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, медиана общей выживаемости — 94,9 месяца (p < 0,001 при сравнении с пациентками, не получавшими  $\beta$ -адреноблокаторы) [23].

### ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ДИСТРЕССА

При работе с онкологическими больными представляет сложной и очень важной задачей отличить нормальную реакцию психики на происходящее от патологической.

Рис. 1. Прогрессирование опухолевого процесса под влиянием дистресса [19, 20]





В США [24], странах Евросоюза [25] и Великобритании [26] существуют рекомендации по скринингу и коррекции дистресса у онкологических больных. Международным обществом психоонкологии в 2011 г. предложен стандарт оказания помощи пациентам со злокачественными новообразованиями, согласно которому необходимо определять уровень дистресса по шкале от 0 до 10 наряду с пульсом, давлением, температурой тела, частотой дыхательных движений и выраженностью болевого синдрома [7]. Согласно данному стандарту, обязательно также наличие медицинского психолога в мультидисциплинарной команде, занимающейся лечением онкологических больных. Согласно рекомендациям Национальной противораковой сети США, скрининг на наличие дистресса должен проводиться при каждом визите пациента к онкологу [24].

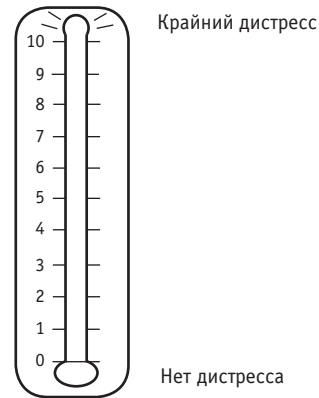
Дистресс является параметром, оценку которого можно получить только от самого пациента. Для этого используются специальные инструменты — опросники, которые заполняет больной. Для диагностики дистресса создан ряд опросников. Наиболее удачный и информативный, на наш взгляд, — Screening Tools for Measuring Distress (Скрининговый опросник дистресса), разработанный Национальной противораковой сетью США и валидизированный на различных выборках онкологических пациентов [27]. Данный опросник служит для определения уровня и причин дистресса и является удобным инструментом для использования в повседневной клинической практике.

Его характеризуют краткость, простота заполнения и легкость интерпретации данных. Методика позволяет клиницисту обратить внимание на жалобы пациента, которые могут быть пропущены в ходе опроса и иметь важное клиническое значение для диагностики симптомов заболевания и осложнений лечения. Эти жалобы могут способствовать развитию дистресса и снижению качества жизни онкологических больных.

Скрининговый опросник дистресса состоит из двух частей: термометра дистресса, позволяющего определить его уровень по шкале от 1 до 10 (рис. 2), и списка из 39 вопросов для выявления причины дистресса (социальные, психологические, физиологические и духовные проблемы). При отметке на термометре от 0 до 3 имеет место дистресс легкой степени, при отметке от 4 до 10 — клинически значимый дистресс. Пациенты с клинически значимым дистрессом нуждаются в нивелировании причин его возникновения: проведении поддерживающей терапии, психологического консультирования, психофармакотерапии и помощи социальных работников [24, 25].

Врач может уменьшить степень выраженности дистресса больных, ответив на вопросы о диагнозе и лечении заболе-

Рис. 2. Термометр дистресса [24]



вания. Это связано с тем, что зачастую пациенты вынуждены получать интересующую их информацию из различных, не всегда проверенных источников, которые могут противоречить друг другу и вводить в заблуждение, тем самым усугубляя дистресс. Повторная оценка дистресса после всех мероприятий, направленных на его нивелирование, позволяет скорректировать проводимую терапию [8].

У онкологических больных для выявления эмоционального дистресса широко применяется Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983) [28]. Согласно данным крупного систематического обзора A. Vodermaier и соавт., специфичность данного опросника в отношении выявления дистресса составляет до 96%, чувствительность — до 94% [29]. Для диагностики психологического дистресса также можно использовать опросник депрессивности Бека (Beck A. T., 1961) [30] (чувствительность — 52–93%, специфичность — 90–92% [29]). Однако их интерпретация в большинстве случаев затруднительна для клинициста в связи с дефицитом времени. Кроме того, данные опросники позволяют получить информацию только о психологическом состоянии пациента, не затрагивая физиологические аспекты [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дистресс широко распространен среди больных раком яичников. Он ухудшает качество жизни и прогноз заболевания в данной группе пациенток. Своевременная диагностика дистресса и определение его причин позволят разработать дифференцированный подход к оказанию медицинской, психологической и социальной помощи всем больным раком яичников. Это позволит улучшить качество жизни пациенток и, возможно, увеличит их общую выживаемость.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению в 2016 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2017. 236 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi nasele niyu v 2016 godu*. М.: FGU "MNIIOI im. P. A. Gertsena"; 2017. 236 s. (in Russian)].
2. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований женской репродуктивной системы в России. *Онкогинекология*. 2015; 1: 6–15. [Aksel' E. M. *Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskoy reproduktivnoy sistemy v Rossii*. *Onkoginekologiya*. 2015; 1: 6–15. (in Russian)].
3. Моисеенко В. М., ред. Злокачественные опухоли: практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онко-

логии»; 2017. 656 с. [Moiseenko V. M., red. *Zlokachestvennyye opuholi: Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opuholej* (RUSSCO). М.: Obshherossiyskaja obshhestvennaja organizatsiya "Rossijskoe obshhestvo klinicheskoy onkologii"; 2017. 656 s. (in Russian)].

4. Sutherland A. M. Psychological impact of cancer and its therapy. *Med. Clin. North Am.* 1956; 40(3): 705–20.
5. Mitchell A. J., Chan M., Bhatti H., Halton M., Grassi L., Johansen C. et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2): 160–74.
6. Holland J. C., Yesne A. Management of distress in cancer patients. *J. Suppor. Oncol.* 2010; 8(1): 4–12.
7. Holland J. C., Watson M., Dunn J. The IPPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psychooncology*. 2011; 20(7): 677–80.



8. McFarland D. C., Holland J. C. *The management of psychological issues in oncology.* Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2016; 14(12): 999–1009.
9. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: 1979. 123 с. [Sel'e G. Stress bez distressa. M.: 1979. 123 s. (in Russian)]
10. Чулкова В. А., Семизлазова Т. Ю., Вагайцева М. В., Карицкий А. П., Демин Е. В., Федорова В. В. и др. Исследование эмоционального напряжения у онкологических больных и психологическая реабилитация. *Вопр. онкологии.* 2017; 63(2): 316–19. [Chulkova V. A., Semiglazova T. Yu., Vagaitseva M. V., Karitskii A. P., Demin E. V., Fedorova V. V. i dr. Issledovanie emotsional'nogo napryazheniya u onkologicheskikh bol'nykh i psikhologicheskaya reabilitatsiya. *Vopr. onkologii.* 2017; 63(2): 316–19. (in Russian)]
11. Олейникова И. Н., Генс Г. П., Сирота Н. А., Шикина В. Е., Садикова О. Е., Киркин В. В. и др. Качество жизни и дистресс у больных раком яичников. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2017; 2: 25–7. [Oleinikova I. N., Gens G. P., Sirota N. A., Shikina V. E., Sadikova O. E., Kirkin V. V. i dr. Kachestvo zhizni i distress u bol'nykh rakom yaichnikov. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya.* 2017; 2: 25–7. (in Russian)].
12. Norton T. R., Manne S. L., Rubin S., Carlson J., Hernandez E., Edelson M. I. et al. Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(5): 919–26.
13. Ploos van Amstel F. K., van Ham M. A., Peters E. J., Prins J. B., Ottevanger P. B. Self-reported distress in patients with ovarian cancer: is it related to disease status? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; 25(2): 229–35.
14. Hwang K. H., Cho O. H., Yoo Y. S. Symptom clusters of ovarian cancer patients undergoing chemotherapy, and their emotional status and quality of life. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2016; 21: 215–22.
15. Watts S., Prescott P., Mason J., McLeod N., Lewith G. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open.* 2015; 5. <http://bmjopen.bmj.com/content/5/11/e007618.full> (дата обращения — 18.11.2017).
16. Сирота Н. А., Московченко Д. В. Метакогнитивные убеждения и беспокойство о прогрессировании у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. *Рос. психол. журн.* 2016; 13(1): 147–57. [Sirota N. A., Moskovchenko D. V. Metakognitivnye ubezhdeniya i bespokoistvo o progressirovanii u zhenshchin s onkologicheskimi zabolovaniyami reproduktivnoi sistemy. *Ros. psikhol. zhurn.* 2016; 13(1): 147–57. (in Russian)]
17. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *American Society of Clinical Oncology.* *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(2): 671–9.
18. Phippen N. T., Secord A. A., Wolf S., Samsa G., Davidson B., Abernethy A. P. et al. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: An ancillary data analysis of the NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study. *Gynecol. Oncol.* 2017;147(1): 98–103.
19. Green McDonald P., O'Connell M., Lutgendorf S. K. Psychoneuro-immunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav. Immun.* 2013; 30(suppl.): S1–9.
20. Lutgendorf S. K., Andersen B. L. Biobehavioral approaches to cancer progression and survival: mechanisms and interventions. *Am. Psychol.* 2015; 70(2): 186–97.
21. Lutgendorf S. K., Cole S., Costanzo E. Bradley S., Coffin J., Jabbari S. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(12): 4514–21.
22. Thaker P. H., Han L. Y., Kamat A. A., Arevalo J. M., Takahashi R., Lu C. et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat. Med.* 2006; 12(8): 939–44.
23. Watkins J. L., Thaker P. H., Nick A. M., Ramondetta L. M., Kumar S., Urbauer D. L. et al. Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer. *Cancer.* 2015; 121(19): 3444–51.
24. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology. Distress management. Version 2.2017.* [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/distress.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf) (дата обращения — 17.11.2017).
25. Albrecht T., Kiasuwa R., Van den Bulcke M., eds. *CanCon — EUROPEAN guide on quality improvement in comprehensive cancer control.* 2017. [https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon\\_Guide\\_FINAL\\_Web.pdf](https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon_Guide_FINAL_Web.pdf) (дата обращения — 19.11.2017).
26. NICE. *Improving supportive and palliative care for adults with cancer: the manual.* London: National Institute for Clinical Excellence; 2004. 204 p.
27. Tuinman M. A., Gazendam-Donofrio S. M., Hoekstra-Weebers J. E. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice: use of the Distress Thermometer. *Cancer.* 2008; 113(4): 870–8.
28. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67(6): 361–70.
29. Vodermaier A., Linden W., Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *JNCI.* 2009; 101(21): 1464–88.
30. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961; 4(6): 53–63. **D**

Библиографическая ссылка:

Генс Г. П., Сирота Н. А., Олейникова И. Н., Шикина В. Е., Киркин В. В. Дистресс у больных раком яичников // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 59–62.

Citation format for this article:

Guens G. P., Sirota N. A., Oleinikova I. N., Shikina V. E., Kirkin V. V. Distress in Ovarian Cancer Patients. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 59–62.



# Оценка уровней цитокинов в асцитической жидкости при раке яичников на фоне неoadъювантной химиотерапии

О. И. Алешикова<sup>1</sup>, И. Б. Антонова<sup>1</sup>, Н. А. Бабаева<sup>1</sup>, Е. В. Герфанова<sup>2</sup>, В. О. Шендер<sup>3, 4</sup>, Л. А. Ашрафян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский научный центр рентгенодиагностики, г. Москва

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, г. Москва

<sup>4</sup> Институт биоорганической химии имени академиком М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, г. Москва

**Цель исследования:** определение уровней цитокинов в асцитической жидкости у пациенток с серозным раком яичников (РЯ) III–IV стадии до и после неoadъювантной химиотерапии (НХТ), проводимой на фоне применения препарата индол-3-карбинола (Indole-3-Carbinol, I3C) в сочетании с эпигаллокатехин-3-галлатом (Epigallocatechin gallate, EGCG).

**Дизайн:** пилотное исследование.

**Материалы и методы.** Асцитическая жидкость до начала специального лечения была взята у 24 пациенток. Семь из них не смогли завершить участие в исследовании. Причинами стали гранулезоклеточная опухоль (ГКО), вторичное метастатическое поражение яичников, цистаденома яичника, терапевтическая патология (цирроз печени), и у одной женщины забор биологического материала проведен во время оперативного вмешательства, без НХТ. Таким образом, в исследование вошли 17 женщин. Средний возраст составил  $59 \pm 3,8$  года. На 1-м этапе комбинированного лечения проводилась НХТ по стандартной схеме: паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й день и карбоплатин (AUC 6) в/в во 2-й день, медиана составила 4 курса (2–8), с интервалом в 21 день. Дополнительно к НХТ все больные, включенные в исследование, на протяжении всего курса лечения получали препарат, содержащий I3C и EGCG, по 2 капсулы 3 раза в сутки. На 2-м этапе всем 17 пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство (экстирпация матки с придатками, субтотальная резекция большого сальника).

В асцитической жидкости были определены уровни 17 цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF, ИФН- $\gamma$ , MCP-1 (MCAF), MIP-1, ФНО- $\alpha$  — до и после НХТ.

**Результаты.** В группе пациенток, завершивших исследование ( $n = 17$ ), после НХТ значительно уменьшилось содержание всех цитокинов ( $p \leq 0,05$ ), особенно выражено снизились уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 — с  $3799,7 \pm 177,8$  до  $619,6 \pm 36,8$  нг/мл и с  $116,4 \pm 6,5$  до  $52,5 \pm 3,2$  нг/мл соответственно. У пациентки с неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на НХТ регистрировались изначально высокие уровни ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, MCP-1 (MCAF). После НХТ отсутствовала положительная динамика в виде снижения концентраций в асците ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, G-CSF, ИФН- $\gamma$ , MCP-1 (MCAF), ФНО- $\alpha$ . Отмечено увеличение уровня ИЛ-10. Таким образом, отсутствие уменьшения содержания цитокинов может быть фактором неблагоприятного прогноза.

Среди результатов пациенток, исключенных из основной группы исследования, интерес представляют следующие данные. При цистаденоме яичника регистрировались наименьшие значения ИЛ-6 (113 нг/мл), ИЛ-10 (3,3 нг/мл), ИЛ-1 $\beta$  (0,6 нг/мл), ИЛ-4 (1,2 нг/мл), G-CSF (1,99 нг/мл), ИФН- $\gamma$  (15,9 нг/мл), ФНО- $\alpha$  (17,4 нг/мл). У пациентки с ГКО установлены минимальные значения ИЛ-1 $\beta$  (0,5 нг/мл), ИЛ-4 (0,2 нг/мл), ИЛ-6 (375,4 нг/мл), ИЛ-8 (18,7 нг/мл), ИЛ-10 (3,5 нг/мл), ИФН- $\gamma$  (7,5 нг/мл), G-CSF не определялся. В асцитической жидкости, полученной интраоперационно у пациентки, которая не получала НХТ, наблюдались высокие уровни ИЛ-1 $\beta$  (5,1 нг/мл), ИЛ-4 (4,6 нг/мл), ИЛ-6 (9728,7 нг/мл), ИЛ-8 (368,7 нг/мл), G-CSF (12,1 нг/мл), MCP-1 (MCAF) (227,2 нг/мл), ФНО- $\alpha$  (87,9 нг/мл), ИФН- $\gamma$  (86,3 нг/мл), значительно превышающие концентрации данных цитокинов в группе пациенток, получавших НХТ.

**Заключение.** Уровни цитокинов в асците при РЯ могут служить своеобразными биомаркерами, необходимыми для своевременной оценки чувствительности опухоли к тому или иному лекарственному препарату и коррекции проводимой терапии.

**Ключевые слова:** рак яичников, неoadъювантная химиотерапия, цитокины, асцит, химиорезистентность, воспаление.

## Assessment of Cytokine Levels in Ascitic Fluid in Patients with Ovarian Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy

O. I. Aleshikova<sup>1</sup>, I. B. Antonova<sup>1</sup>, N. A. Babaeva<sup>1</sup>, E. V. Gerfanova<sup>2</sup>, V. O. Shender<sup>3, 4</sup>, L. A. Ashrafyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Scientific Centre for Radiology, Moscow

<sup>2</sup> Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>3</sup> Federal Scientific and Clinical Center of Physical and Chemical Medicine, Moscow

<sup>4</sup> Academicians M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow

**Study Objective:** To determine ascitic fluid levels of cytokines in patients with stage III–IV serous ovarian cancer (OC) before and after neoadjuvant chemotherapy (NCT) given in combination with indole-3-carbinol (I3C) and epigallocatechin gallate (EGCG).

**Study Design:** This was a pilot study.

Алешикова Ольга Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: olga.aleshikova@gmail.com

Антонова Ирина Борисовна — д. м. н., заведующая лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: iran24@yandex.ru

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: L\_ashrafyan@orapina4.ru (Окончание на с. 64.)



**Materials and Methods:** Ascitic fluid was collected from 24 patients prior to specific therapy. Seven patients were unable to complete the study. The reasons were a granulosa cell tumor (GCT), secondary metastatic lesions in the ovaries, an ovarian cystadenoma, and a medical condition (hepatic cirrhosis); one patient did not receive NCT, and her samples were taken during surgery. Thus, 17 women were enrolled in the study. The average age of the patients was  $59 \pm 3.8$ .

The first step in combination treatment was a standard NCT regimen: paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1 and carboplatin (AUC 6) IV on day 2; the median number of courses was 4 (2–8); the courses length was 21 days. In addition to NCT all patients enrolled in the study received a drug containing I3C and EGCG, 2 capsules 3 times a day, for the entire duration of the study. In the second step of treatment, all 17 patients underwent surgery (radical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and subtotal resection of the greater omentum).

Ascitic fluid levels of the following 17 cytokines were determined before and after NCT: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, INF- $\gamma$ , MCP-1 (MCAF), MIP-1, and TNF- $\alpha$ .

**Study Results:** In the group of patients who completed the study ( $n = 17$ ) post-NCT levels of all cytokines were significantly lower ( $p \leq 0.05$ ), with reduction in IL-6 and IL-8 levels being particularly marked: from  $3,799.7 \pm 177.8$  to  $619.6 \pm 36.8$  ng/mL and from  $116.4 \pm 6.5$  to  $52.5 \pm 3.2$  ng/mL, respectively. The patient with an unfavorable prognosis and poor response to NCT demonstrated initially high levels of IL-5, IL-6, IL-10, and MCP-1 (MCAF). After NCT there were no positive changes, i.e. no reduction in the levels of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-17, G-CSF, INF- $\gamma$ , MCP-1 (MCAF), or TNF- $\alpha$  in the ascitic fluid. Her IL-10 level rose. Thus, no reduction in cytokine levels may be a predictor of an unfavorable prognosis.

In the subgroup of patients withdrawn from the main group, the following data are of interest. Women with ovarian cystadenoma had the lowest levels of IL-6 (113 ng/mL), IL-10 (3.3 ng/mL), IL-1 $\beta$  (0.6 ng/mL), IL-4 (1.2 ng/mL), G-CSF (1.99 ng/mL), INF- $\gamma$  (15.9 ng/mL), and TNF- $\alpha$  (17.4 ng/mL). The patient with a granulosa cell tumor had the lowest levels of IL-1 $\beta$  (0.5 ng/mL), IL-4 (0.2 ng/mL), IL-6 (375.4 ng/mL), IL-8 (18.7 ng/mL), IL-10 (3.5 ng/mL), and INF- $\gamma$  (7.5 ng/mL); and undetectable levels of G-CSF. The patient who had not undergone NCT had high levels of the following cytokines in her intraoperatively obtained samples of ascites fluid: IL-1 $\beta$  (5.1 ng/mL), IL-4 (4.6 ng/mL), IL-6 (9,728.7 ng/mL), IL-8 (368.7 ng/mL), G-CSF (12.1 ng/mL), MCP-1 (MCAF) (227.2 ng/mL), TNF- $\alpha$  (87.9 ng/mL), and INF- $\gamma$  (86.3 ng/mL), which significantly exceeded those in the group of patients who had undergone NCT.

**Conclusion:** In patients with OC cytokine levels in the ascitic fluid may be considered biomarkers required for a timely assessment of the tumor susceptibility to certain drugs and/or treatment changes.

**Keywords:** ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, cytokines, ascites, chemoresistance, inflammation.

**В**лияние воспаления на онкогенез в настоящее время доказано и хорошо изучено, а хроническому воспалению отводится главенствующая роль в этиологии большого числа предопухолевых и опухолевых заболеваний, в том числе злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Например, риск развития рака шейки матки особенно высок среди носительниц ВПЧ онкогенного типа [1].

Сегодня все чаще обсуждается роль воспаления в канцерогенезе рака яичников (РЯ). Эпидемиологические данные свидетельствуют об увеличении заболеваемости РЯ среди пациенток с «хронической овуляцией» и ее снижении у женщин с длительной ановуляцией в связи с беременностями, родами, лактацией, а также приемом оральных контрацептивов; к факторам снижения риска развития РЯ также относят регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов [2, 3].

Сочетание воспаления в период овуляции и целого ряда молекулярно-биологических и тканевых перестроек с определенной достоверностью позволяет описать вероятную модель канцерогенеза при спорадическом РЯ [4]. В результате многократных овуляторных травм покровного эпителия яичников формируется очаг хронического асептического воспаления, что стимулирует клетки поверхностного эпителия к постоянной пролиферации, увеличивая вероятность генетических повреждений и накопления эпигенетических модификаций [5, 6]. Источником такой пролиферации становятся опухолевые стволовые клетки (ОСК). При этом дальнейшие события могут развиваться по двум вариантам.

Если покровный эпителий представлен производными Мюллера эпителия, то изначально имеет место относительно локализованный опухолевый процесс в зоне яичников

или малого таза, постепенно распространяющийся по брюшной полости (I вариант). При этом варианте РЯ можно отметить многообразие гистологических типов. Если же покровный эпителий представлен мезотелиальным компонентом, то пролиферативный импульс распространен на весь мезотелий (II вариант). При этом изначально имеет место обширное опухолевое поле [7]. При втором патогенетическом варианте РЯ исходный пролиферативный импульс распространяется на весь мезотелий, способствуя стремительному нарастанию критической массы ОСК, циркуляторным руслом для которых становится не только кровотоки или лимфоток, но и выпотная жидкость: асцит и плеврит, что является специфической особенностью РЯ.

Наличие асцита у больных РЯ тесно коррелирует с плохим прогнозом заболевания. Перитонеальная жидкость — основной фактор, обеспечивающий специфическую локализацию рецидивов и метастазов при РЯ (преимущественно в области малого таза), а также обширную внутрибрюшную диссеминацию опухолевого процесса [8–10].

После признания фундаментальной роли ОСК в патогенезе РЯ и обнаружения метастатически активных ОСК в асците стало ясно, что именно асцит, являясь уникальной провоспалительной нишей туморогенных и химиорезистентных овариальных ОСК, способствует их обширной внутрибрюшной диссеминации и появлению нечувствительных к стандартной химиотерапии, рецидивных и метастатических форм заболевания [11, 12]. В современном понимании образование опухолевого асцита — это накопление за счет лимфатической обструкции и повышенной сосудистой проницаемости избыточной перитонеальной жидкости, содержащей различные клеточные популяции, центральной из которых является популяция туморогенных ОСК, а также широкий спектр

Бабаева Наталья Александровна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: natbabaeva@yandex.ru  
Герфанова Евгения Викторовна — врач акушер-гинеколог Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: Evgeniyagerf@gmail.com

Шендер Виктория Олеговна — младший научный сотрудник лаборатории протеомики ФГБУН «ИБХ им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН; инженер-исследователь ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины» ФМБА России. 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10. E-mail: shender\_vika@mail.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 63.)

растворимых провоспалительных факторов, определяющих поведение ОСК в ходе дальнейшего канцерогенеза [13–15]. В асцитической жидкости женщин с рецидивными и химиорезистентными формами РЯ содержание ОСК существенно повышено по сравнению с таковым у первичных пациенток и у больных с химиочувствительными опухолями [16, 17].

Кроме ОСК, в асците больных РЯ обнаружены ассоциированные с опухолью фибробласты, мезенхимальные стромальные клетки и иммунные клетки. Будучи компонентами стромального опухолевого микроокружения, они вступают в процессы ауто-/паракринной коммуникации и реципрокных отношений с растущими опухолевыми очагами, в результате чего индуцируется стромальный провоспалительный ответ, сопровождающийся образованием различных паракринных и аутокринных молекул (факторов роста, цитокинов, хемокинов, матриксных протеаз, иммуносупрессоров), оказывающих потенцирующее действие на канцерогенез [18, 19].

В асцитах больных РЯ экспрессируются в повышенных количествах проангиогенные факторы — ангиогенин, ангиопозитин 2 и фактор роста эндотелия сосудов, онкоген *GRO* (growth related oncogene), молекула межклеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, а также целый ряд других сигнальных молекул [20–22].

Для многих из этих соединений доказана прогностическая клиническая значимость. У больных РЯ повышенная концентрация в асците (по сравнению с сывороткой крови) важнейших провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 — достоверно коррелировала с плохими прогнозом и ответом на стандартную терапию [23, 24].

Другими авторами установлено, что уровень экспрессии ИЛ-8 в овариальных опухолевых клетках коррелировал с их повышенной туморогенностью и образованием асцита, а увеличение содержания ИЛ-8 в асците у больных распространенным РЯ вносит важный вклад в общую проангиогенную активность раковых клеток [25]. Доказано, что ИЛ-6 способен стимулировать опухолевый рост, инвазию, ангиогенез [26], химиорезистентность. Повышенный уровень ИЛ-6 в асците при РЯ коррелирует с уменьшением безрецидивной выживаемости, а у пациенток, отвечавших на стандартную химиотерапию, в асците определялся пониженный уровень ИЛ-6 по сравнению с больными, не имевшими ответа на химиотерапию [27]. Вклад в иммуносупрессивную среду вносит упомянутый нами выше ИЛ-10, подавляющий Т-клеточный иммунный ответ [26].

В настоящее время растет понимание того, что асцит при РЯ является легко доступным и крайне ценным источником опухолевого материала, содержащего широкий спектр растворимых компонентов и клеточных популяций, ответственных за овариальный канцерогенез.

Характеристика и изменение молекулярного и генетического профиля этих факторов в ходе лечения могут рассматриваться как достоверные прогностические маркеры, а также маркеры оценки эффективности (мониторинга) проводимой противоопухолевой терапии [23, 24, 28].

Для терапии больных РЯ применяют традиционные методы лечения рака, такие как хирургия и химиотерапия. Основной мишенью эффективной лекарственной терапии должны стать ОСК, а также всевозможные молекулярные мишени, включая медиаторы воспаления, обеспечивающие различные звенья канцерогенеза [29, 30].

Среди известных противоопухолевых соединений с подобным механизмом воздействия особого внимания заслужива-

ют пищевые индолы – индол-3-карбинол (Indole-3-Carbinol, I3C), его физиологический метаболит 3,3'-дииндолилметан и флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (Epigallocatechin gallate, EGCG) [31–33]. Соединения I3C и EGCG обладают противоопухолевой активностью за счет стабилизации генома, уменьшения эстроген-зависимой (восстановление соотношения 2-OHE/16 $\alpha$ -OHE) и эстроген-независимой пролиферации, стимуляции апоптоза, деметилирования генов-онкосупрессоров, подавления асептического хронического воспаления и неоангиогенеза, управления дифференцировкой ОСК и снижения их химиорезистентности и метастатической активности [20].

Таким образом, для достижения максимального терапевтического эффекта при лечении злокачественных опухолей предлагается использовать ингибиторы ОСК в комплексе со средствами стандартной терапии [20, 34, 35]. В этом случае, помимо эрадикации первичного очага, можно ожидать уменьшения вероятности рецидива, а также роста чувствительности опухоли к средствам традиционной терапии.

Основываясь на вышесказанном, мы посчитали необходимым включить в состав стандартной терапии РЯ препарат I3C в сочетании с EGCG, чтобы посредством его воздействия на основные звенья этиопатогенеза заболевания повысить ее эффективность.

**Цель исследования:** определение уровней цитокинов в асцитической жидкости у пациенток с серозным РЯ III–IV стадии до и после неоадьювантной химиотерапии (НХТ), проводимой на фоне применения препарата I3C в сочетании с EGCG.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациентки проходили обследование и лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России в 2015–2016 гг.

Асцитическая жидкость до начала специального лечения была взята у 24 пациенток. Семь из них не смогли завершить участие в исследовании. Причинами стали гранулезоклеточная опухоль (ГКО), вторичное метастатическое поражение яичников, цистаденома яичника, терапевтическая патология (цирроз печени), и у одной женщины забор биологического материала проведен во время оперативного вмешательства, без НХТ. Результаты, полученные у этих пациенток, были рассмотрены за рамками протокола, они представляют научный интерес в качестве группы сравнения.

Таким образом, в исследование вошли 17 женщин. Средний возраст составил 59  $\pm$  3,8 года. Критериями включения были впервые установленный и морфологически верифицированный серозный РЯ III–IV стадии, асцитный вариант; отсутствие мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, подписанное информированное согласие, общее состояние больной по шкале Eastern Cooperative Oncology Group — 0–2 балла, возраст старше 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни — более 6 месяцев.

На 1-м этапе комбинированного лечения проводилась НХТ по стандартной схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день и карбоплатин (AUC 6) в/в во 2-й день, медиана составила 4 курса (2–8), с интервалом в 21 день. Дополнительно к НХТ все больные, включенные в исследование, на протяжении всего курса лечения получали препарат, содержащий I3C и EGCG, по 2 капсулы 3 раза в сутки.

На 2-м этапе всем 17 пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство (экстирпация матки с придатками, субтотальная резекция большого сальника).



Забор биологического материала (асцита) осуществлялся двукратно: до начала НХТ путем лапароцентеза и интраоперационно (не ранее чем через 21 день после НХТ, медиана — 28 дней).

Забор асцита производился в стерильные стандартные пробирки объемом 50 мл. Центрифугирование полученного материала проводилось при 1500 об./мин в течение 15 минут при комнатной температуре для сепарации клеточной части. Затем образцы помещали на хранение в специализированную холодильную камеру с температурным режимом  $-80^{\circ}\text{C}$  и в последующем транспортировали в специальном контейнере для перевозки биологического материала в лабораторию.

В лаборатории на полученных образцах асцита было проведено цитокиновое профилирование с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 17-plex Assay (Bio-Rad, США). По 50 мкл смеси магнитных микрочастиц вносили в лунки 96-луночного планшета, затем дважды промывали частицы буфером для промывки и вносили по 50 мкл стандарта или образца в соответствующие лунки. Инкубирование проводили при комнатной температуре на орбитальном шейкере 850 об./мин в течение 30 минут. Затем планшеты промывали трижды буфером для промывки и в каждую лунку добавляли по 25 мкл биотинилированных антител. Через 30 мин инкубации при комнатной температуре производили три промывки и вносили по 50 мкл буфера Streptavidin-PE с последующим инкубированием в течение 10 минут. Планшеты были промыты трижды буфером для промывки, после чего микрочастицы ресуспендировали в 125 мкл буфера для анализа. Измерение проводили с помощью прибора Bio-Plex Reader. Были определены уровни 17 цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF, ИФН- $\gamma$ , MCP-1 (MCAF), MIP-1b, ФНО- $\alpha$  — до и после НХТ.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на компьютере при помощи программного пакета SPSS Statistics 21.0 for Windows. Из-за небольшой выборки и отличного от нормального распределения в ходе анализа применяли непараметрические методы. По этой же причине в описательном анализе данных, помимо среднего значения, высчитывалась медиана. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Для определения динамики уровней цитокинов в опухолевом асците в ответ на химиотерапию нами было проведено цитокиновое профилирование.

У пациенток в общей группе (n = 24) средняя концентрация ИЛ-1 $\beta$  в асците до НХТ составила 2–3 (0–5) нг/мл,

ИЛ-4 — 2–3 (0–5) нг/мл, ИЛ-6 — 0–10 000 нг/мл, ИЛ-8 — 0–350 нг/мл, ИЛ-10 — 0–160 нг/мл.

Рис. 1. Динамика уровней цитокинов со средней концентрацией менее 60 нг/мл на фоне неoadъювантной химиотерапии в сочетании с препаратом индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата. Содержание интерлейкинов (ИЛ) 5, 7, 12 и GM-CSF оказалось ниже детектируемого уровня чувствительности прибора, и сигнал обнаружен не был.

\* Отличие от исходного уровня статистически значимо ( $p \leq 0,05$ )

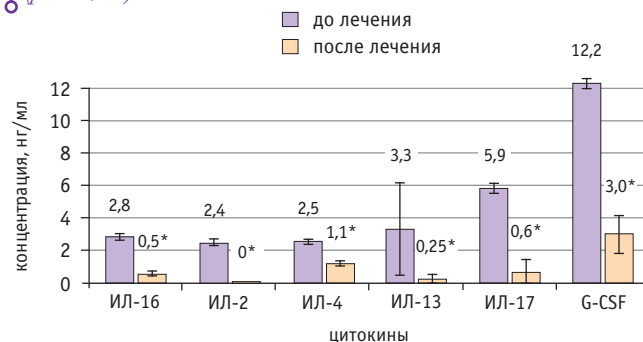
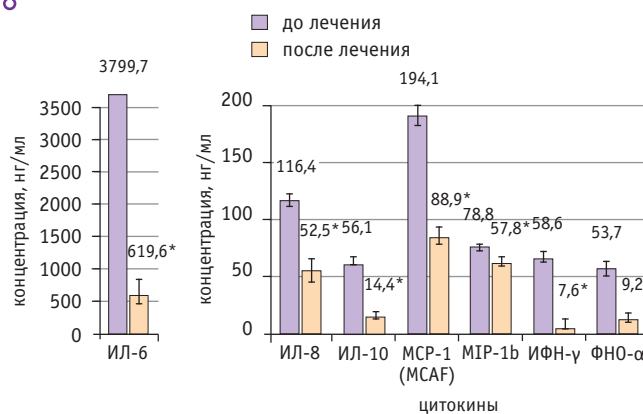


Рис. 2. Динамика уровней цитокинов со средней концентрацией 60 нг/мл и более на фоне неoadъювантной химиотерапии в сочетании с препаратом индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата.

\* Отличие от исходного уровня статистически значимо ( $p \leq 0,05$ )



Таблица

Динамика уровней цитокинов в асците на фоне неoadъювантной химиотерапии в сочетании с приемом препарата индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата

Уровни цитокинов, нг/мл	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-17	G-CSF	ИФН- $\gamma$	MIP-1b	ФНО- $\alpha$
До лечения	2,8 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	3799,7 $\pm$ 177,8	116,4 $\pm$ 6,5	56,1 $\pm$ 1,1	5,9 $\pm$ 0,7	12,2 $\pm$ 1,1	58,6 $\pm$ 3,1	78,8 $\pm$ 1,7	53,7 $\pm$ 1,8
После лечения	0,5 $\pm$ 0,1*	1,1 $\pm$ 0,1*	619,6 $\pm$ 36,8*	52,5 $\pm$ 3,2*	14,4 $\pm$ 1,2*	0,6 $\pm$ 0,2*	3,0 $\pm$ 0,2*	7,6 $\pm$ 2,3*	57,8 $\pm$ 1,8*	9,2 $\pm$ 2,2*

\* Отличие от исходного уровня статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ).

В группе пациенток, завершивших исследование (n = 17), после НХТ значимо уменьшилось содержание всех цитокинов, особенно выражено снизились уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 (табл., рис. 1, 2).

В нашем исследовании у пациентки с неблагоприятным прогнозом (низкая степень дифференцировки опухоли, молодой возраст) и плохим ответом на НХТ регистрировались изначально высокие уровни ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, МСР-1 (МСАФ). После НХТ отсутствовала положительная динамика в виде снижения концентраций в асците ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, G-CSF, ИФН-γ, МСР-1 (МСАФ), ФНО-α. Отмечено увеличение уровня ИЛ-10. Таким образом, отсутствие уменьшения содержания цитокинов может быть фактором неблагоприятного прогноза.

Среди результатов пациенток, исключенных из основной группы исследования, интерес представляют следующие данные. При цистаденоме яичника регистрировались наименьшие значения ИЛ-6 (113 нг/мл), ИЛ-10 (3,3 нг/мл), ИЛ-1β (0,6 нг/мл), ИЛ-4 (1,2 нг/мл), G-CSF (1,99 нг/мл), ИФН-γ (15,9 нг/мл), ФНО-α (17,4 нг/мл). У пациентки с ГКО установлены минимальные значения ИЛ-1β (0,5 нг/мл), ИЛ-4 (0,2 нг/мл), ИЛ-6 (375,4 нг/мл), ИЛ-8 (18,7 нг/мл), ИЛ-10 (3,5 нг/мл), ИФН-γ (7,5 нг/мл); G-CSF не определялся.

В асцитической жидкости, полученной интраоперационно у пациентки, которая не получала НХТ, наблюдались высокие уровни ИЛ-1β (5,1 нг/мл), ИЛ-4 (4,6 нг/мл), ИЛ-6 (9728,7 нг/мл), ИЛ-8 (368,7 нг/мл), G-CSF (12,1 нг/мл), МСР-1 (МСАФ) (227,2 нг/мл), ФНО-α (87,9 нг/мл), ИФН-γ (86,3 нг/мл), значительно превышающие концентрации данных цитокинов в группе пациенток, получавших НХТ, что говорит о необходимости ее проведения у женщин с асцитной формой РЯ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании определение уровней медиаторов воспаления проводилось дважды — до и после НХТ, что позволило оценить их динамику. До начала НХТ уровни факторов воспаления у всех больных, включенных в наше исследование, были значимо увеличены и превышали те же показатели у пациенток с доброкачественными новообразованиями. На фоне проведенной НХТ в сочетании

с приемом препарата I3C и EGCG в большинстве наблюдений отмечено снижение уровней цитокинов, что позволяет предположить, улучшение прогноза дальнейшего течения и исхода заболевания.

Показано, что асцит — это провоспалительная среда, в которой концентрации биологически активных веществ (цитокинов, хемокинов и факторов роста) способны динамично изменяться, в том числе на фоне НХТ. Они могут быть использованы как биомаркеры, прогнозирующие лекарственную резистентность. Полноценное исследование цитокинов и других молекулярно-биологических факторов позволяет дополнить и обосновать теорию канцерогенеза РЯ.

В данной статье представлены результаты пилотного исследования. Научная работа продолжается, проводится набор пациенток как в основную группу, так и в контрольную. Полученные результаты мы представим в наших следующих публикациях. Но уже на данном этапе становится очевидным, что включение в протокол комбинированного лечения серозного РЯ препаратов, содержащих I3C и EGCG, представляет собой попытку улучшить прогноз заболевания, воздействуя на разные уровни сигнальных каскадов и метаболических путей канцерогенеза.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровней медиаторов воспаления в асците у больных распространенным серозным раком яичников (РЯ) до и после проведения стандартной неоадьювантной химиотерапии (НХТ), дополненной применением препаратов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, безусловно, имеет весомые основания и научный интерес с точки зрения их прогностической значимости и дальнейшего клинического течения заболевания. Уровни цитокинов в асците при РЯ могут служить своеобразными биомаркерами, необходимыми для своевременной оценки чувствительности опухоли к тому или иному лекарственному препарату и коррекции проводимой терапии.

*Цитокиновое профилирование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда (Проект № 17-75-20205).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., ред. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 192 с. [Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N., red. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei. M.: MEDpress-inform; 2012. 192 s. (in Russian)]
2. Сухих Г. Т., Солодкий В. А., Ашрафян Л. А., Рожкова Н. И. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака. М.: Молодая гвардия; 2011. 200 с. [Sukhikh G. T., Solodkii V. A., Ashrafyan L. A., Rozhkova N. I. Skrininig i rannaya diagnostika ginekologicheskogo raka. M.: Molodaya gvardiya; 2011. 200 s. (in Russian)]
3. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Алешикова О. И., Герфанова Е. В. Рак яичников: новый взгляд и патогенетические варианты. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 1(15): 35–43. [Ashrafyan L. A., Kiselev V. I., Muizhnek E. L., Aleshikova O. I., Gerfanova E. V. Rak yaichnikov: novyi vzglyad i patogeneticheskie varianty. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2017; 1(15): 35–43. (in Russian)]
4. Ашрафян Л. А. Вероятные патогенетические варианты sporadического рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; 3–4: 112–19. [Ashrafyan L. A. Veroyatnye patogeneticheskie varianty sporadicheskogo raka yaichnikov. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2012; 3–4: 112–19. (in Russian)]
5. Kisielowski R., Tołwińska A., Mazurek A., Ludański P. Inflammation and ovarian cancer — current views. Ginekol. Pol. 2013; 84(4): 293–7.
6. Macciò A., Madeddu C. Inflammation and ovarian cancer. Cytokine. 2012; 58(2): 133–47.
7. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с. [Ashrafyan L. A., Kiselev V. I. Opukholi reproduktivnykh organov (etiologiya i patogenez). M.: Dimitreid Grafik Grupp, 2007. 216 s. (in Russian)]
8. Matte I., Lane D., Bachvarov D., Rancourt C., Piché A. Role of malignant ascites on human mesothelial cells and their gene expression profiles. BMC Cancer. 2014; 14: 288.
9. Kipps E., Tan D. S., Kaye S. B. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. Nat. Rev. Cancer. 2013; 13(4): 273–82.
10. Farghaly S. A. Advances in diagnosis and management of ovarian cancer. Springer; 2014. 270 p.
11. Shigdar S., Li Y., Bhattacharya S., O'Connor M., Pu C., Lin J. et al. Inflammation and cancer stem cells. Cancer Lett. 2014; 345(2): 271–8.
12. Ottevanger P. B. Ovarian cancer stem cells more questions than answers. Semin. Cancer Biol. 2013; 44: 67–71.
13. Zeimet A. G., Reimer D., Sopper S., Boesch M., Martowicz A., Roesler J. et al. Ovarian cancer stem cells. Neoplasma. 2012; 59(6): 747–55.

14. Zhan Q., Wang C., Ngai S. Ovarian cancer stem cells: a new target for cancer therapy. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 916819.
15. Lupia M., Cavallaro U. Ovarian cancer stem cells: still an elusive entity? *Mol. Cancer.* 2017; 16(1): 64.
16. Steg A. D., Bevis K. S., Katre A. A., Ziebarth A., Dobbin Z. C., Alvarez R. D. et al. Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(3): 869–81.
17. Cole J. M., Joseph S., Sudhakar C. G. Enrichment for chemoresistant ovarian cancer stem cells from human cell lines. *J. Vis. Exp.* 2014; 10(91): 51891.
18. Wintzell M., Hjerpe E., Åvall Lundqvist E., Shoshan M. Protein markers of cancer-associated fibroblasts and tumor-initiating cells reveal subpopulations in freshly isolated ovarian cancer ascites. *BMC Cancer.* 2012; 12: 359.
19. Worzfeld T., Finkernagel F., Reinartz S., Konzer A., Adhikary T., Nist A. et al. Proteotranscriptomics reveal signaling networks in the ovarian cancer microenvironment. *Mol. Cell Proteomics.* 2017; PII: mcp.RA117.000400.
20. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Современная онкология, молекулярная биология и перспективы эффективной терапии. М.: Молодая гвардия; 2015. 96 с. [Ashrafyan L. A., Kiselev V. I. *Sovremennaya onkologiya, molekulyarnaya biologiya i perspektivy effektivnoi terapii.* М.: Molodaya gvardiya; 2015. 96 s. (in Russian)]
21. Schauer I. G., Zhang J., Xing Z., Guo X., Mercado-Urbe I., Sood A. K. et al. Interleukin-1beta promotes ovarian tumorigenesis through a p53/NF-kappaB-mediated inflammatory response in stromal fibroblasts. *Neoplasia.* 2014; 15(4): 409–20.
22. Matte I., Lane D., Laplante C., Rancourt C., Piché A. Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites. *Am. J. Cancer Res.* 2012; 2(5): 566–80.
23. Kolomeyevskaya N., Eng K. H., Khan A. N. H. Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015; 138(2): 352–7.
24. Lane D., Matte I., Garde-Granger P., Laplante C., Carignan A., Rancourt C. et al. Inflammation-regulating factors in ascites as predictive biomarkers of drug resistance and progression-free survival in serous epithelial ovarian cancers. *BMC Cancer.* 2015; 15: 492.
25. Gawrychowski K., Szewczyk G., Skopińska-Różewska E., Matecki M., Barcz E., Kamiński P. et al. The angiogenic activity of ascites in the course of ovarian cancer as a marker of disease progression. *Dis. Markers.* 2014. 2014: 683757.
26. Jones V. S., Huang R.-Y., Chen L.-P., Chen Zh.-Sh., Fu L., Huang R.-P. Cytokines in cancer drug resistance: cues to new therapeutic strategies. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1865(2): 255–65.
27. Cohen S., Bruchim I., Graiver D. et al. Platinum-resistance in ovarian cancer cells is mediated by ИЛ-6 secretion via the increased expression of its target cIAP-2. *J. Mol. Med. (Berl.).* 2013; 91(3): 357–68.
28. Kim S., Kim B., Song Y. S. Ascites modulates cancer cell behavior, contributing to tumor heterogeneity in ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2016; 107(9): 1173–8.
29. Bristow R., Armstrong D. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Ovarian Cancer E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2015.
30. Ahmed N., Abubaker K., Findlay J., Quinn M. Cancerous ovarian stem cells: obscure targets for therapy but relevant to chemoresistance. *J. Cell Biochem.* 2013; 114(1): 21–34.
31. Киселев В. И., Кузнецов И. Н., Друх В. М., Муйжнек Е. Л. Лекарственная регуляция активности генов. *Вопр. биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2016; 9: 28–35. [Kiselev V. I., Kuznetsov I. N., Drukh V. M., Muizhnek E. L. *Lekarstvennaya regulatsiya aktivnosti genov. Vopr. biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii.* 2016; 9: 28–35. (in Russian)]
32. Bharti A. C., Aggarwal B. B. *Role of nutraceuticals in cancer chemosensitization.* Academic Press; 2017. 398 p.
33. Maruthanila V. L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2014; 2014: 832161.
34. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Герфанова Е. В., Антонова И. Б., Кузнецов И. Н. и др. Современные принципы эффективной терапии рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2015; 2: 68–75. [Ashrafyan L. A., Kiselev V. I., Muizhnek E. L., Gerfanova E. V., Antonova I. B., Kuznetsov I. N. i dr. *Sovremennye printsipy effektivnoi terapii raka yaichnikov. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2015; 2: 68–75. (in Russian)]
35. Ahmed N., Stenvers K. L. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research. *Front. Oncol.* 2013; 3: 256. 

Библиографическая ссылка:

Алешикова О. И., Антонова И. Б., Бабаева Н. А., Герфанова Е. В., Шендер В. О., Ашрафян Л. А. Оценка уровней цитокинов в асцитической жидкости при раке яичников на фоне неoadъювантной химиотерапии // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 63–68.

Citation format for this article:

Aleshikova O. I., Antonova I. B., Babaeva N. A., Gerfanova E. V., Shendler V. O., Ashrafyan L. A. Assessment of Cytokine Levels in Ascitic Fluid in Patients with Ovarian Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 63–68.



# Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки

О. А. Смирнова<sup>1</sup>, Н. Э. Бондарев<sup>1</sup>, Н. А. Микая<sup>1</sup>, Е. А. Ульрих<sup>1, 2</sup>, А. Ф. Урманчеева<sup>1, 2</sup>, И. В. Берлев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования:** оценка непосредственных результатов применения неoadъювантной химиотерапии доксорубицином и цисплатином у больных местнораспространенной формой рака шейки матки (РШМ) IB2–IIB стадии.

**Дизайн:** одноцентровое нерандомизированное контролируемое проспективное исследование.

**Материалы и методы.** У 70 пациенток (средний возраст — 45 лет) с местнораспространенным РШМ были изучены эффективность и токсичность 3 циклов неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии цисплатином (75 мг/м<sup>2</sup>) и доксорубицином (35 мг/м<sup>2</sup>), вводимых внутривенно в первый день 2-недельного цикла.

**Результаты.** При дооперационной оценке эффективности дозоинтенсивной неoadъювантной химиотерапии по критериям RECIST 1.1. полный регресс опухоли зафиксирован у 5 (7,1%), а частичный ответ — у 53 (75,7%) больных. Стабилизация процесса была отмечена в 6 (8,6%) случаях. Прогрессирование заболевания выявлено у 6 (8,6%) пациенток.

У 89,0% участниц, получивших неoadъювантную химиотерапию в дозоинтенсивном режиме, в сроки от 2 до 3 недель после завершения системного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III).

В исследуемой группе патоморфологический ответ различной степени выраженности на проводимую неoadъювантную дозоуплотненную химиотерапию по схеме AP составил 82,9%. У 5 (7,1%) участниц полный клинический регресс подтверждался полным патоморфологическим ответом (ypCR). У 12 (17,1%) женщин морфологических признаков ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение не было. Рецидив заболевания был диагностирован у одной (1,4%) пациентки с частичным регрессом РШМ спустя год после завершения лечения.

Дозоуплотненный режим химиотерапии не привел к существенному росту частоты возникновения осложнений на лекарственном и хирургическом этапах.

**Заключение.** Анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что дозоинтенсивная неoadъювантная химиотерапия является эффективным методом и может быть альтернативой стандартного лечения местнораспространенного РШМ.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак шейки матки, дозоинтенсивная неoadъювантная химиотерапия, патоморфологический ответ, ypCR.

## Direct Results of Neoadjuvant Dose-Intensive Chemotherapy with Doxorubicin and Cisplatin in Combination Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer

O. A. Smirnova<sup>1</sup>, N. E. Bondarev<sup>1</sup>, N. A. Mikaya<sup>1</sup>, E. A. Ulrich<sup>1, 2</sup>, A. F. Urmancheeva<sup>1, 2</sup>, I. V. Berlev<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, St. Petersburg

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

**Study Objective:** Assessment of the direct results of neoadjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin for patients with locally advanced cervical cancer (CC), stage IB2–IIB.

**Study Design:** This was a single-center non-randomized controlled prospective study.

**Materials and Methods:** Seventy patients (average age 45 years) with locally advanced CC were studied for the efficacy and toxicity of three cycles of neoadjuvant dose-intensive chemotherapy using cisplatin (75mg/m<sup>2</sup>) and doxorubicin (35mg/m<sup>2</sup>) administered IV on day one of a two-week cycle.

**Study Results:** Pre-surgery assessment of the efficacy of the dose-intensive neoadjuvant chemotherapy, using the RECIST 1.1. criteria, found complete tumor regression in five (7.1%) patients and partial response in 53 (75.7%) patients. Process stabilization was observed in six (8.6%) cases. Disease progression was detected in six (8.6%) patients.

Eighty-nine percent of the patients who had received dose-intensive neoadjuvant chemotherapy underwent surgery—total hysterectomy, two-sided adnexectomy, and pelvic lymphadenectomy (Piver III)—between two and three weeks after completing the systemic treatment.

In the group studied, pathomorphological response of various intensity to the dose-intensive neoadjuvant chemotherapy under the AP regimen occurred in 82.9% of the patients. Five (7.1%) patients experienced complete clinical regression, confirmed by pathological complete response (ypCR). The tumors of twelve (17.1%) of the women had no morphological response to the chemotherapy. Disease relapse was diagnosed in one (1.4%) patient with partial regression of CC one year after completion of treatment.

Берлев Игорь Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Бондарев Николай Эдуардович — к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru (Окончание на с. 70.)





Dose-intensive chemotherapy did not result in a significant increase of the number of complications in either the therapy or the surgery stage.

**Conclusion:** Analysis of the direct results of this study demonstrated that dose-intensive neoadjuvant chemotherapy is an effective method, which may be an alternative to the traditional treatment for locally advanced cervical cancer.

**Keywords:** locally advanced cervical cancer, dose-intensive neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological response, ypCR.

**П**роблема рака шейки матки (РШМ) на протяжении многих лет продолжает оставаться в центре внимания зарубежных и отечественных онкологов. Отмечается нарастание распространенности РШМ среди женщин моложе 30 лет, нередко имеющих уже запущенные формы. По прогнозам GLOBOCAN, к 2050 г. заболеваемость РШМ увеличится на 50%, достигнув более 1 000 000 новых случаев в год [1].

На сегодняшний день лучевая терапия и хирургический метод лечения местнораспространенных форм РШМ более эффективны и считаются стандартными [2]. Однако, несмотря на доказанную эффективность, проведение лучевой терапии в предоперационном периоде не является оптимальным, особенно при значительных размерах опухоли. Установлено, что по мере увеличения первичного опухолевого очага уменьшается показатель эффективности лучевого лечения [3]. Использование повышенных доз облучения снижает частоту прогрессирования, но в то же время приводит к повреждению тканей малого таза и смежных органов, что обуславливает высокую частоту развития постлучевых изменений и лимитирует дальнейшее увеличение дозы.

Применение неoadъювантной химиотерапии в комбинированном и комплексном лечении больных РШМ активно изучается в зарубежных клиниках. Обзор литературы показал, что в большинстве схем химиотерапии используется комбинация с цисплатином. Проведение трех курсов с коротким интервалом и интенсификацией дозы цисплатина рекомендовано как приемлемое при оценке профиля токсичности. Установлено также, что платиносодержащие режимы неoadъювантной химиотерапии обеспечивают преимущество при хирургическом лечении и способствуют профилактике лимфогенного метастазирования [4]. Данные последнего Кокрановского метаанализа, посвященного сравнению индукционной химиотерапии с последующей операцией и хирургического лечения на первом этапе при местнораспространенных формах РШМ, продемонстрировали увеличение показателей общей выживаемости на 23% ( $p = 0,02$ ), а безрецидивной выживаемости — на 25% ( $p = 0,008$ ) в группе индукционной химиотерапии. Кроме того, отмечена значимая тенденция к снижению частоты рецидивов и метастазов в исследуемой группе [5].

На сегодняшний день в России опыт применения неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ стадии IB2–IIB невелик. С 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России инициировано исследование по изучению эффективности и токсичности неoadъювантной химиотерапии в дозоинтенсивном режиме с последующим хирургическим вмешательством у больных местнораспрост-

раненными формами РШМ. Конечными точками являются изучение конкурентных химиотерапевтических агентов в комбинации с цисплатином, проведение сравнительного анализа с аналогичной группой больных, получивших химиолучевое лечение по стандартной методике, оценка безрецидивной и общей выживаемости, статистическая обработка данных для подтверждения достоверности полученных результатов.

Задача настоящего этапа исследования — оценка непосредственных результатов химиотерапии: частоты клинических ответов, частоты хирургического вмешательства, степени патоморфологического регресса опухоли, профиля токсичности.

**Цель исследования:** оценка непосредственных результатов применения неoadъювантной химиотерапии доксорубицином и цисплатином у больных местнораспространенной формой РШМ IB2–IIB стадии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед включением в исследование все первичные пациентки с морфологически подтвержденным диагнозом РШМ IB2–IIB стадии по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)/T1b2-2bN0M0 (TNM) подписывали информированное согласие. Протокол клинического испытания одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Основными критериями отбора больных в исследование стали возраст женщин не менее 18 лет; гистологически верифицированный РШМ; функциональный статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1; отсутствие выраженных отклонений в гематологических и биохимических показателях.

С июня 2016 по октябрь 2017 г. в исследование были включены 70 первичных пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом местнораспространенного РШМ IB2–IIB стадии (FIGO)/T1b2-2bN0M0 (TNM). Средний возраст больных составил 45 (27–64) лет. Общее состояние до начала терапии было расценено как «0» (ECOG — B03).

Морфологические типы опухоли были представлены в соотношении: плоскоклеточный рак — 66 (94,3%), аденокарцинома — 4 (5,7%) наблюдения. Степень дифференцировки плоскоклеточного рака: высокодифференцированный — 7 (10,0%), умереннодифференцированный — 44 (62,9%), низкодифференцированный — 19 (27,1%). Аденокарцинома во всех 4 случаях была умеренной дифференцировки.

При первичном стадировании (FIGO) больные распределились следующим образом: IB2 — 19 (27,1%), IIA — 9 (12,9%), IIB — 42 (60,0%).

*Микая Николай Александрович — к. м. н., заведующий хирургическим онкогинекологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru*

*Смирнова Ольга Алексеевна — врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: ssmirnova.oa@gmail.com*

*Ульрих Елена Александровна — д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; врач-онколог научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru*

*Урманчеева Аделя Федоровна — д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru*  
(Окончание. Начало см. на с. 69.)

Всем пациенткам провели 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме AP в дозоинтенсивном режиме комбинацией цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и доксорубина в дозе 35 мг/м<sup>2</sup>. Внутривенное введение препаратов выполнялось каждые 10–14 дней три раза.

На этапе отбора всем больным было проведено обследование, включающее стандартные клинико-лабораторные исследования, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, цистоскопию и фиброколоноскопию. До начала и в процессе лечения осуществлялась видеофиксация опухоли шейки матки с использованием видеосистемы высокого разрешения VITOM (Karl Storz, Германия).

МРТ органов малого таза проводилась на этапе отбора и через 2 недели после окончания курса неoadъювантной химиотерапии, непосредственно перед хирургическим вмешательством. Исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл MAGNETOM Aera (Siemens, Германия) с использованием поверхностной радиочастотной абдоминальной катушки (Body Coil). В специализированный протокол были включены следующие импульсные последовательности: T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), полученные с помощью импульсных последовательностей (ИП) турбо-спин-эхо (turbo-spin-echo); данная ИП позволяла дифференцировать опухолевую ткань и строму шейки матки. На сагиттальных (рис. 1А) и аксиальных срезах (рис. 1Б) оценивали размеры опухолевого узла, распространение процесса на тело матки, своды и стенки влагалища, а также взаимоотношение опухоли со стенками прямой кишки и мочевого пузыря.

Для более детальной оценки параметральной инвазии получали T2-тонкосрезовые изображения с высоким разрешением (3 мм), ориентированные строго перпендикулярно (рис. 2А) и строго параллельно длинной оси шейки матки (рис. 2Б).

Состояние лимфатических узлов в зоне сканирования (от уровня бифуркации аорты до лонного сочленения с захватом паховой области) определяли преимущественно на аксиальных T1-ВИ (рис. 3А) и T2-ВИ (рис. 3Б).

Рис. 1. T2-взвешенные изображения, полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин-эхо: А — в сагиттальной плоскости (TR — 4860, TE — 87, FOV — 25 × 25 см, MTX — 320 × 256, ST — 4 мм), стрелками обозначена опухоль шейки матки; Б — в аксиальной плоскости (TR — 6790, TE — 87, FOV — 28 × 28 см, MTX — 320 × 256, ST — 4 мм), стрелками обозначена опухоль шейки матки. *Здесь и далее в статье фото авторов*



Кроме того, для лучшей визуализации лимфатических узлов получали обзорные диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с значением b-факторов 50 и 800, карта ИКД (измеряемый коэффициент диффузии).

Для оценки изменения васкуляризации опухоли на фоне химиотерапии применялась методика динамического внутривенного контрастирования (доза — 0,2 мл/кг веса), с интервалом 20–30 с (сагиттальные T1-ВИ с жироподавлением) и отсроченных сканов T1-взвешенной последовательности.

Магнитно-резонансными критериями полного регресса опухоли в результате лечения (рис. 4) являлись отсутствие участков повышенного магнитно-резонансного сигнала на T2-ВИ (рис. 4Г), полное исчезновение гиперинтенсивного сигнала на ДВИ (b = 800) (рис. 4Д), отсутствие участков более раннего

Рис. 2. T2-взвешенные изображения, полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин-эхо, с высоким разрешением: А — в аксиальной плоскости (TR — 5000, TE — 96, FOV — 20 × 20 см, MTX — 320 × 256, ST — 3 мм), стрелками обозначена опухоль шейки матки; Б — в коронарной плоскости (TR — 5300, TE — 96, FOV — 20 × 20 см, MTX — 320 × 256, ST — 3 мм), стрелками обозначена опухоль шейки матки

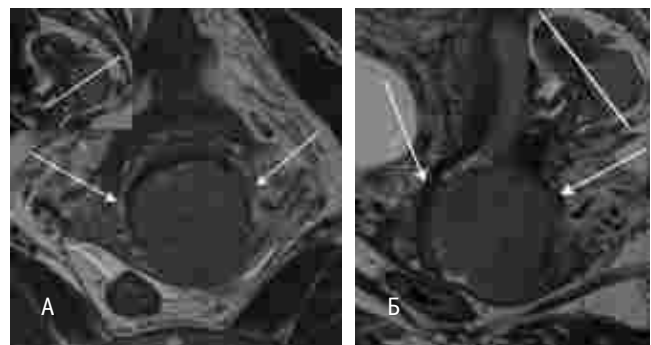
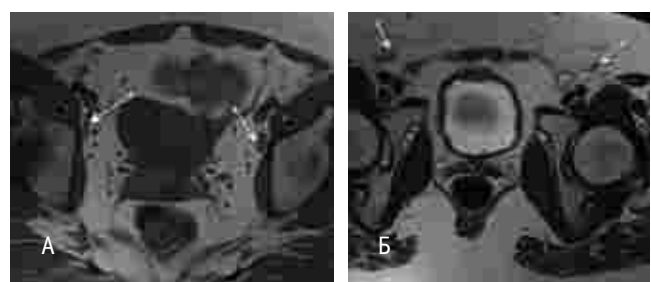


Рис. 3. Изображения, полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин-эхо (TSE): А — T1-взвешенное изображение TSE в аксиальной плоскости (TR — 783, TE — 20, FOV — 28 × 28 см, MTX — 320 × 240, ST — 4 мм), стрелками обозначены наружные подвздошные лимфатические узлы неизменной структуры; Б — T2-взвешенное изображение TSE в аксиальной плоскости (TR — 6790, TE — 87, FOV — 28 × 28 см, MTX — 320 × 256, ST — 4 мм), стрелками обозначены паховые лимфатические узлы неизменной структуры



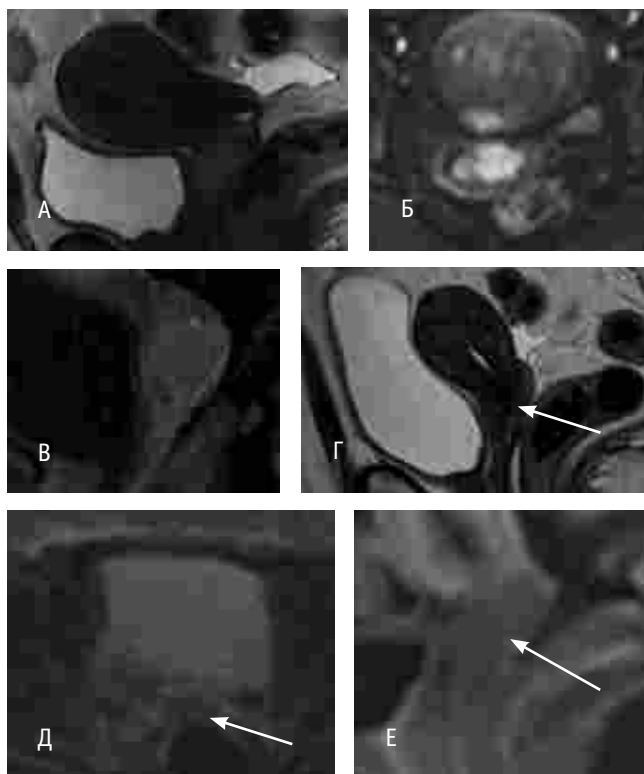
накопления парамагнетика при динамическом контрастировании в области ранее выявляемого образования (рис. 4Е).

Для оценки лечебного патоморфоза после неоадьювантной химиотерапии проводилось сравнительное исследование первичного консультативного и биопсийного материала пациенток до лекарственного лечения с операционным материалом, полученным в результате хирургического вмешательства.

После удаления макропрепарат поступал патологу в абсолютно интактном виде для последующего макроскопического исследования, фиксации и вырезки. С целью адекватного стадирования и полноценной оценки резидуальной опухоли шейки матки определялись размеры, глубина инвазии и степень распространения процесса, состояние параметриев и хирургического края резекции. Перед фиксацией циркулярный край резекции параметриев и влагалища маркировались гистологической краской, после чего препарат вскрывался продольно по передней поверхности. Далее производилось макроскопическое описание органа, препарат раскладывался на планшете и заливался забуференным 10%-ным раствором формалина для предварительной фиксации.

По истечении суток производилась вырезка препарата. Шейка матки, параметрии и манжета влагалища исследовались тотально. Для получения наиболее репрезентативных срезов шейку матки отделяли от тела на уровне нижнего

Рис. 4. Пациентка П., 49 лет, с магнитно-резонансными признаками полного ответа на неоадьювантную химиотерапию: А, Б, В — до начала лечения; Г, Д, Е — после окончания курса неоадьювантной химиотерапии, стрелками указана область ранее определяемой опухоли на Т2-взвешенном изображении, диффузионно-взвешенном изображении (b = 800) и постконтрастной серии



маточного сегмента, затем со стороны эктоцервикса отсекалась часть стенки влагалища без макроскопических признаков поражения опухолью. Шейка матки вырезалась продольно с захватом окрашенного края параметрия и стенки влагалища, с направлением разреза от цервикального канала. Толщина среза не превышала 2 мм. Готовые фрагменты раскладывались по кассетам и после фиксации в течение суток отправлялись в проводку и окраску гистологических препаратов по классическому варианту.

При микроскопическом исследовании определялись гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, оценивались глубина инвазии опухоли в строму шейки матки и распространение опухоли в параметрий и/или влагалище. Дополнительно рассчитывался процент некротизированных опухолевых клеток, определялось наличие лимфоваскулярной инвазии в сосудах всех исследованных слоев стенки шейки матки и параметриев.

Оценка патоморфологического ответа после неоадьювантной химиотерапии производилась на основании анализа цитологических характеристик, таких как дистрофия, апоптоз, некроз опухолевых клеток. Изменения стромального компонента были представлены фиброзом и склерозом стромы опухоли, формирующими опухолевое ложе, в котором могут присутствовать воспалительная инфильтрация, поля пенистых макрофагов, кровоизлияния различной степени давности с отложениями гемосидерина, скопления гемосидерофагов.

Для полноценной комплексной оценки патоморфологического ответа опухоли на химиотерапию использовались данные клинико-инструментальных методов исследования. Результаты исследования оформлялись в виде протоколов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о профиле токсичности дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии представлены в таблице 1, оценка проводилась согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03.

При дооперационной оценке эффективности дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии по критериям RECIST 1.1. полный регресс опухоли был зафиксирован у 5 (7,1%), а частичный ответ — у 53 (75,7%) больных. Стабилизация процесса была отмечена в 6 (8,6%) случаях. Прогрессирование заболевания выявлено у 6 (8,6%) пациенток.

У 89,0% участниц, получивших неоадьювантную химиотерапию в дозоинтенсивном режиме, в сроки от 2 до 3 недель

Таблица 1

#### Токсичность дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии (n = 70)

Показатели	Количество больных	
	абс.	%
Гематологическая токсичность:		
• лейкопения I–II степени	61	87,1
• анемия I степени	35	50,0
• тромбоцитопения	6	8,6
Негематологическая токсичность:		
• тошнота I–II степени	54	77,1
• рвота I–II степени	30	42,9
• гепатотоксичность	15	21,4
• алопеция I–II степени	65	92,9



**Патоморфологический ответ на химиотерапевтическое лечение в зависимости от стадии заболевания**

TNM	Патоморфологический ответ	Число больных
IB2 (n = 19)	Полный	3
	Неполный	13
	Отсутствует	3
IIA (n = 9)	Полный	0
	Неполный	7
	Отсутствует	2
IIB (n = 42)	Полный	4
	Неполный	31
	Отсутствует	7

после завершения системного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III).

Всем пациенткам со стабилизацией опухолевого процесса и двум с прогрессирующим заболеванием был проведен радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии (цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup>): дистанционная конформная лучевая терапия на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» РОД 2 Гр, до СОД 40 Гр на тт.А и 50 Гр на тт.В; внутриволостная лучевая терапия на брахитерапевтическом аппарате «Микроселектрон ВМД» РОД 7 Гр, до СОД 28 Гр на тт.А.

Остальным четырем больным из группы прогрессирующего заболевания было выполнено хирургическое лечение.

При морфологическом исследовании операционного материала установлено, что хирургические вмешательства носили радикальный характер в подавляющем большинстве случаев — 61 (87,1%). В одном (1,4%) случае был обнаружен положительный край резекции бокового параметрия и влагалища.

В исследуемой группе патоморфологический ответ различной степени выраженности на проводимую неоадьювантную дозоуплотненную химиотерапию по схеме AP составил 82,9%. У 5 (7,1%) участниц полный клинический регресс подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR). У 12 (17,1%) женщин морфологических признаков ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение не было.

У всех пациенток с прогрессирующим заболеванием диагностирован низкодифференцированный плоскоклеточный рак. Патоморфологический ответ в зависимости от стадии заболевания представлен в таблице 2.

Всем больным после хирургического вмешательства была проведена дистанционная конформная лучевая терапия на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» РОД 2 Гр, до СОД 46–50 Гр на малый таз.

Больная, хирургическое вмешательство у которой оказалось нерадикальным, до сочетанной лучевой терапии получила 2 цикла полихимиотерапии по схеме ТС.

При продолжающемся наблюдении до января 2018 г. у 94,3% пролеченных больных подтверждена ремиссия заболевания. Продолжают химиотерапевтическое лечение 4 (5,7%) женщины с прогрессией опухоли с генерализацией процесса. При дооперационной оценке по шкале RECIST 1.1 у данных больных зафиксированы рост первичного очага и/или увеличение тазовых лимфоузлов. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III). В послеоперационном материале — опухоль без признаков патоморфологического ответа на лечение.

Рецидив РШМ был диагностирован у одной (1,4%) пациентки с частичным регрессом заболевания спустя год после завершения лечения. На настоящий момент она получает химиотерапию.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65(2): 87–108.
2. Peters W. A. 3rd, Liu P. Y., Barrett R. J. 2nd, Stock R. J., Monk B. J., Berek J. S. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(8): 1606–13.
3. Ульрих Е. А., Тамбиева З. А., Урманчиева А. Ф., Моисеенко В. М. Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения. *Вопр. онкологии* 2007; 53(5):

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В последние десятилетия стратегия использования неоадьювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством у больных местнораспространенным РШМ постепенно становится достойной альтернативой химиолучевому лечению. Во многих публикациях отмечена достаточно высокая эффективность нового варианта комбинированного лечения [6–10].


Анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что при использовании неоадьювантной химиотерапии по схеме AP у больных РШМ IB2–IIB стадии клинический ответ на лечение составил 83,0%, патоморфологический ответ различной степени выраженности — 82,9%. Дозоинтенсивный режим химиотерапии характеризовался приемлемым профилем токсичности, его использование не привело к существенному росту частоты возникновения хирургических осложнений. Применение МРТ позволило адекватно клинически стадировать больных с учетом местного распространения первичной опухоли и вовлечения в процесс регионарных лимфоузлов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные результаты дают основания рассматривать неоадьювантную химиотерапию у больных местнораспространенным раком шейки матки как эффективный метод, который может быть достойной альтернативой стандартного лечения. В настоящий момент невозможно сделать окончательные выводы о наиболее адекватном варианте индукционной лекарственной терапии. Подбор оптимальных препаратов, их комбинаций, режимов введения и дозировок требует продолжения накопления клинических данных. Проведение сравнительного анализа со стандартным методом лечения данной категории больных необходимо для подтверждения достоверности полученных результатов.

- 717–21. [Ul'rikh E. A., Tambieva Z. A., Uрманчиева А. Ф., Моисеенко В. М. Kachestvo zhizni bol'nykh rakom sheiki matki I, II stadii posle radikal'nykh metodov lecheniya. *Vopr. onkologii* 2007; 53(5): 717–21. (in Russian)]
4. Lee S.-J., Kim J.-H., Yoon J.-H., Lee K.-H., Park D.-Ch., Kim Ch.-J. et al. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer: rationale and evolving data. In: Markman M. M., ed. *Neoadjuvant chemotherapy — increasing relevance in cancer management. InTech*; 2013: 88–98.
5. Rydzewska L., Tierney J., Vale C. L., Symonds P. R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD007406.



6. Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Добровольская Н. Ю., Чазова Н. Л. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадии). Опухоли женской репродуктивной системы. 2007; 4: 63–71. [Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Dobrovol'skaya N. Yu., Chazova N. L. Diagnosticheskie kriterii i faktory prognoza effektivnosti neoad'yuvantnoi khimioterapii mestnorasprostrannogo raka sheiki matki (IIb–IIIb stadii). Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2007; 4: 63–71. (in Russian)]
7. Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Ушакова Н. Д. Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки. Злокачественные опухоли. 2014; 3: 30–6. [Men'shenina A. P., Moiseenko T. I., Ushakova N. D. Vozmozhnosti optimizatsii predoperatsionnoi polikhimioterapii u bol'nykh invazivnym rakkom sheiki matki. Zlokachestvennye opukholi. 2014; 3: 30–6. (in Russian)]
8. Чуруксаева О. Н., Коломиец Л. А. Неoadъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки. Сиб. онкол. журн. 2013; 56(2): 18–24. [Churuksaeva O. N., Kolomiets L. A. Neoad'yuvantnaya khimioterapiya pri lechenii mestnorasprostrannogo raka sheiki matki. Sib. onkol. zhurn. 2013; 56(2): 18–24. (in Russian)]
9. Benedetti Panici P., Palaia I., Marchetti C., Ruscito I., Fischetti M., Musella A. et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: a phase II study. *Oncology*. 2015; 89(2): 103–10.
10. Robova H., Rob L., Halaska M. J., Pluta M., Skapa P. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery. *Curr. Oncol. Rep.* 2015; 17(5): 446–50. 

Библиографическая ссылка:

Смирнова О. А., Бондарев Н. Э., Микая Н. А., Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В. Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доxorубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 69–74.

Citation format for this article:

Smirnova O. A., Bondarev N. E., Mikaya N. A., Ulrich E. A., Urmancheeva A. F., Berlev I. V. Direct Results of Neoadjuvant Dose-Intensive Chemotherapy with Doxorubicin and Cisplatin in Combination Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 69–74.



# Экспрессия рецепторов половых стероидов в парауретральной ткани пациенток с дисфункцией тазового дна

И. В. Краснопольская<sup>1</sup>, Е. Н. Карева<sup>2</sup>, Д. А. Тихонов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

**Цель исследования:** изучение экспрессии генов рецепторов половых стероидов в парауретральной соединительной ткани пациенток с дисфункцией тазового дна и влияния на нее эстриола в культуре клеток фибробластов.

**Дизайн:** наблюдательное исследование типа «случай — контроль».

**Материалы и методы.** Нами обследованы 22 женщины. Основную группу составили 11 пациенток с дисфункцией тазового дна и недержанием мочи при напряжении, в контрольную группу вошли 11 женщин без аналогичных проблем. В исследовании была использована парауретральная соединительная ткань, полученная в ходе реконструктивно-пластических операций (основная группа) и различных гинекологических вмешательств (контрольная группа).

Возраст пациенток обеих групп был сопоставим и составил в среднем  $45,1 \pm 11,9$  года. У женщин со стрессовой инконтиненцией в анамнезе было значимо больше родов, чем у участниц контрольной группы: 2 и более родов было у 9 (81,8%) пациенток основной группы, тогда как в контрольной — у 4 (36,4%). По остальным основным параметрам группы не различались.

**Результаты.** Экспрессия всех изучаемых видов и изоформ рецепторов существенно различалась между двумя группами. Отличия были разнонаправленными: при инконтиненции экспрессия прогестеронового рецептора типа В (ПР-В) значительно больше, чем в контрольной группе, а экспрессия гена рецептора прогестерона типа А (ПР-А) в основной группе, напротив, была значимо меньше таковой в контрольной группе. Экспрессия рецепторов эстрогена обоих типов у пациенток с инконтиненцией была значимо снижена по сравнению с таковой в контрольной группе: рецептора эстрогена типа  $\alpha$  (ЭР $\alpha$ ) — в среднем в 15,3 раза, рецептора эстрогена типа  $\beta$  (ЭР $\beta$ ) — в 13 раз.

Сравнительный анализ полученных данных с помощью метода Спирмена выявил у здоровых женщин положительные корреляции между уровнями ПР-А и ПР-В ( $r = 0,90$ ;  $p = 0,037$ ), ПР-А и ЭР $\alpha$  ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,029$ ), ПР-А и ЭР $\beta$  ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,002$ ), ПР-В и ЭР $\alpha$  ( $r = 1,00$ ;  $p = 0,0001$ ), ПР-В и ЭР $\beta$  ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,042$ ). У пациенток с инконтиненцией также обнаружилось корреляции между уровнями ПР-А и ПР-В ( $r = 1,00$ ;  $p < 0,0001$ ), ПР-А и ЭР $\alpha$  ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,029$ ), ПР-А и ЭР $\beta$  ( $r = 0,84$ ;  $p = 0,001$ ), ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,047$ ).

Для выяснения влияния эстриола на уровни экспрессии целевых генов мы проводили инкубацию культуры фибробластов парауретральной ткани пациенток со стрессовой инконтиненцией с разными концентрациями эстриола. Эстриол дозозависимо повышал экспрессию ЭР $\alpha$  и ПР-А и снижал уровень мРНК ПР-В. Следовательно, местная заместительная терапия нормализует данные параметры в парауретральной ткани женщин с инконтиненцией.

**Заключение.** Экспрессия рецепторов стероидных гормонов в соединительной ткани урогенитального тракта у пациенток с дисфункцией тазового дна значительно отличается от таковой у здоровых женщин, что указывает на важную роль половых стероидов в патогенезе инконтиненции. Выявление половины из существующих в норме корреляций между экспрессией генов стероидных рецепторов у пациенток основной группы свидетельствует о сохранении по крайней мере части механизмов ауто- и гетерорецепторной регуляции, следовательно, можно прогнозировать успех использования лигандов рецепторов половых стероидов в качестве компонентов терапии инконтиненции. Эстриол способствует восстановлению нарушенного стероид-рецепторного профиля фиброцитов парауретральной ткани пациенток с инконтиненцией.

**Ключевые слова:** недержание мочи при напряжении, парауретральная соединительная ткань, рецепторы эстрадиола, рецепторы прогестерона, рецепторы андрогенов.

## Sex Steroid Receptor Expression in the Paraurethral Tissue of Pelvic Floor Dysfunction Patients

I. V. Krasnopolskaya<sup>1</sup>, E. N. Kareva<sup>2</sup>, D. A. Tikhonov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Study Objective:** To study sex steroid receptor gene expression in the paraurethral connective tissue of pelvic floor dysfunction patients and how it is affected by estriol in a culture of fibroblast cells.

**Study Design:** This was a case-control observational study.

**Materials and Methods:** Twenty-two women were examined. The main group comprised 11 patients with pelvic floor dysfunction and stress urinary incontinence, and the control group was made up of 11 women without these problems. The study used paraurethral connective tissue obtained during reconstructive surgery (main group) and various gynecological interventions (control group).

Карева Елена Николаевна — д. м. н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: rsmu@rsmu.ru

Краснопольская Ирина Владиславовна — к. м. н., старший научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: wanke@inbox.ru

Тихонов Дмитрий Александрович — к. м. н., доцент кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: tda\_0@mail.ru



The patients in both groups were of similar ages (average:  $45.1 \pm 11.9$  years). The women with stress urinary incontinence had a history of significantly more deliveries, compared with the control group: nine (81.8%) patients in the main group, but only four (36.4%) in the control group had given birth two or more times. The two groups did not differ in other key parameters.

**Study Results:** Expression of all the receptor types and isoforms studied differed substantially between the groups. The differences were various in nature: in cases of incontinence, expression of the progesterone receptor B (PR-B) was significantly greater than in the control group, while expression of the progesterone receptor A (PR-A) in the main group was significantly less than in the control group. Expression of estrogen receptors of both types was significantly reduced in patients with incontinence, compared with the same parameter in the control group: for the estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) it was less by an average factor of 15.3, and for the estrogen receptor  $\beta$  (ER $\beta$ ) by a factor of 13.

Comparative analysis of the data using the Spearman method identified a positive correlation of PR-A and PR-B levels ( $r = 0.90$ ;  $p = 0.037$ ), PR-A and OR $\alpha$  ( $r = 0.72$ ;  $p = 0.029$ ), PR-A and OR $\beta$  ( $r = 0.82$ ;  $p = 0.002$ ), PR-B and OR $\alpha$  ( $r = 1.00$ ;  $p = 0.0001$ ), and PR-B and OR $\beta$  ( $r = 0.83$ ;  $p = 0.042$ ) in healthy women. Patients with incontinence also demonstrated correlation of PR-A and PR-B levels ( $r = 1.00$ ;  $p < 0.0001$ ), PR-A and OR $\alpha$  ( $r = 0.65$ ;  $p = 0.029$ ), PR-A and OR $\beta$  ( $r = 0.84$ ;  $p = 0.001$ ), and OR $\alpha$  and OR $\beta$  ( $r = 0.61$ ;  $p = 0.047$ ).

To determine the influence of estradiol on expression levels of the target hormones, we incubated fibroblast cultures taken from paraurethral tissue of the patients with stress urinary incontinence, with estradiol in various concentrations. Estradiol caused dose-dependent increases in ER $\alpha$  and PR-A expression and reduced the level of PR-B mRNA. Thus, topical replacement therapy normalizes these parameters in the paraurethral tissue of patients with incontinence.

**Conclusion:** Sex steroid receptor expression in the genitourinary tract connective tissue of pelvic floor dysfunction patients differs greatly from their expression in healthy women, thus indicating that sex steroids play an important role in the pathogenesis of incontinence. The detection, in patients in the main group, of half the normally existing correlations between the expressions of various steroid receptor genes evidences that at least some auto and heteroreceptor regulation mechanisms are preserved; hence the use of sex steroid receptor ligands as a component of incontinence therapy may be predicted to succeed. Estradiol promotes the restoration of the disturbed steroid-receptor profile of fibroblasts in the paraurethral tissue of incontinence patients.

**Keywords:** stress urinary incontinence, paraurethral connective tissue, estradiol receptors, progesterone receptors, androgen receptors.

**Н**едержание мочи (инконтиненция) — независимое от желаний, т. е. неконтролируемое, выделение мочи из мочевого пузыря, которое вызывает социальные, психические и гигиенические проблемы. Недержание мочи не угрожает жизни, но значительно снижает ее качество и негативно влияет практически на все аспекты жизни больных [1, 2].

Недержание мочи — заболевание, которое может возникнуть в любом возрасте, но чаще встречается у женщин в период климактерия, во время которого значительно снижается выработка женских половых гормонов, в первую очередь эстрогенов. Тенденция к увеличению продолжительности жизни привела к тому, что современная популяция женщин проводит более трети жизни в постменопаузе [3]. В связи с ростом продолжительности жизни актуальность проблем генитоуринарных эстрогендефицитных нарушений, включающих различные виды недержания мочи, значительно возрастает [4, 5].

Недержание мочи, находясь на стыке нескольких областей медицины, трудно поддается лечению и заслуживает особого внимания врачей. Трудности лечения мочевого инконтиненции объясняются несколькими причинами. Во-первых, многие пациенты стесняются проблемы и откладывают обращение за медицинской помощью [6]. Так, по данным В. Е. Балана, только 4% пациенток, страдающих недержанием мочи, обращаются за медицинской помощью, остальные игнорируют или скрывают это состояние [7]. Во-вторых, даже из того небольшого числа женщин, которые на приеме у врача целенаправленно обращали его внимание на наличие симптомов недержания мочи, только 2% получают квалифицированную медицинскую помощь [7, 8]. Причиной недостаточно адекватной помощи больным с расстройствами мочеиспускания является то, что недержание мочи — частый симптом совершенно разных заболеваний, имеющих отличную друг от друга этиологию, патогенез и, соответственно, требующих дифференцированного лечения [9].

В настоящее время известно, что половые стероиды играют существенную роль в регуляции работы мочевыделительной системы. Слизистые оболочки, мышцы и сосуды влагалища, уретры, треугольника Льюто и дна мочевого пузыря содержат рецепторы эстрогенов, прогестерона и андрогенов. В свою очередь, установлена гетерогенность самих стероидных рецепторов и их функций. Данные о распре-

лении подтипов стероидных рецепторов в тканях урогенитального тракта пациенток с инконтиненцией достаточно противоречивы и представлены в литературе крайне скудно. Определение уровня экспрессии и распределения изучаемых рецепторов позволит выяснить их значение в процессах удержания мочи, а также наметить пути фармакологической коррекции данного заболевания.

**Цель исследования:** изучение экспрессии генов рецепторов половых стероидов в парауретральной соединительной ткани пациенток с дисфункцией тазового дна и влияния на нее эстриола в культуре клеток фибробластов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 22 женщины, которые наблюдались и были оперированы на базе эндоскопического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ в 2014–2016 гг. Все пациентки подписали информированное согласие на забор биологического материала для клинично-лабораторных исследований.

Основную группу составили 11 пациенток с дисфункцией тазового дна и недержанием мочи при напряжении, в контрольную группу вошли 11 женщин без аналогичных проблем. В исследовании была использована парауретральная соединительная ткань, полученная в ходе реконструктивно-пластических операций (основная группа) и различных гинекологических вмешательств (контрольная группа).

Обследование всех пациенток начинали с тщательного сбора анамнеза. Возраст участниц обеих групп был сопоставим и составил в среднем  $45,1 \pm 11,9$  года. Известно, что осложненные роды относятся к важнейшим факторам риска недержания мочи. У пациенток со стрессовой инконтиненцией в анамнезе было значимо больше родов, чем у участниц контрольной группы: 2 и более родов было у 9 (81,8%) пациенток основной группы, тогда как в контрольной — только у 4 (36,4%). По остальным основным параметрам группы не различались.

Из биоптатов парауретральной ткани выделяли матричную РНК (мРНК). Выделение мРНК из клеток мононуклеарной фракции периферической крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» (AmpliSens). Образцы комплементарной ДНК, транскрибированной на матрице мРНК с использованием «Реверта-Л» (AmpliSens), были проанализированы с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Для ПЦР использовали SYBR Green PCR Master Mix и прибор iCycler iQ5 real-time PCR (BioRad, Германия).

Значения экспрессии каждого из целевых генов нормировали по уровню экспрессии гена «домашнего хозяйства», кодирующего глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназу (GAPSH), и представляли как  $100 \times 2^{-\Delta Ct}$ , где  $\Delta Ct$  — разница между экспрессией исследуемого гена и экспрессией гена «домашнего хозяйства».

Получение суспензии клеток ткани и инкубация их с гормонами: в лунки стерильного 96-луночного круглодонного планшета вносили гормоны с концентрацией в конечном объеме от  $10^{-7}$  М до  $10^{-8}$  М. Качество, количество и жизнеспособность клеток в камере Горяева оценивали в присутствии 0,1% раствора трипанового синего. Клеточную суспензию вносили в лунки планшета по 200 мкл. Инкубирование образцов в термостате производили при 37 °С в условиях 5% CO<sub>2</sub> в течение 24–48 ч. Из лунок отбирали осадок для ПЦР.

Обработку результатов проводили с использованием статистической программы GraphPadPrism 5. Проверку на нормальность осуществляли с применением критерия Колмогорова — Смирнова, массив наших данных не соответствует критериям нормальности (распределению Гаусса). Поэтому для сравнения двух групп по количественным признакам был применен основной критерий непараметрической статистики — критерий Манна — Уитни. Для оценки взаимосвязи количественных признаков был использован критерий ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни экспрессии генов стероидных рецепторов в парауретральной ткани пациенток с инконтиненцией и без нее приведены в *таблице*.

Анализ полученных данных показал, что экспрессия всех изучаемых видов и изоформ рецепторов существенно различалась между двумя группами. Отличия были разнонаправленными: при инконтиненции экспрессия прогестеронового рецептора типа В (ПР-В) значительно больше, чем в контрольной группе, а экспрессия гена рецептора прогестерона типа А (ПР-А) в основной группе, напротив, значительно меньше таковой в контрольной группе.

Известно, что прогестерон через ПР-А препятствует пролиферации клеток, вызванной активацией рецепторов эстрадиола [10, 11]. Так как при инконтиненции пролиферация клеток в тканях урогенитального тракта заторможена, можно предположить, что снижение экспрессии ПР-А представляет компенсаторный процесс, препятствующий дальнейшей атрофии тканей. У пациенток с дисфункцией тазового дна

уровень мРНК рецепторов ПР-В, напротив, был значимо увеличен (в 7,2 раза по сравнению с контрольной группой). Форма В рецептора прогестерона способствует пролиферации клеток. Как уже было сказано выше, регенерация тканей урогенитального тракта при инконтиненции нарушена, процессы апоптоза преобладают над пролиферацией. Следовательно, можно думать, что выявленное нами увеличение экспрессии ПР-В также является компенсаторным процессом.

Литературные данные об экспрессии отдельных изоформ рецепторов прогестерона при инконтиненции отсутствуют. Группа шведских ученых из Стокгольма, проводившая исследование уровней рецепторов половых гормонов в межклеточном пространстве парауретрального тракта у женщин в пре- и постменопаузе со стрессовым недержанием мочи и без него, не обнаружила различий в суммарной экспрессии прогестероновых рецепторов в изучаемых группах [12].

В настоящее время эстрогенный дефицит считается ведущим этиологическим фактором в развитии недержания мочи. Наличие рецепторов эстрогенов дает возможность оказывать влияние эстроген-содержащими препаратами на состояние и функцию слизистых урогенитального тракта. Следовательно, для понимания механизма патогенеза и успешного лечения недержания мочи важно знать характер экспрессии эстрогеновых рецепторов в мочевом тракте. Как показывают результаты нашего исследования, экспрессия рецепторов эстрогена обоих типов у пациенток с инконтиненцией была значимо снижена по сравнению с таковой в контрольной группе: рецептора эстрогена типа  $\alpha$  (ЭР $\alpha$ ) — в среднем в 15,3 раза, рецептора эстрогена типа  $\beta$  (ЭР $\beta$ ) — в 13 раз.

Литературные данные об экспрессии рецепторов эстрогена противоречивы. Согласно одним исследованиям, уровни ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  в эндотелии, гладкомышечных клетках и фиброцитах в передней вагинальной стенке пациенток со стрессовой инконтиненцией снижены по сравнению с контролем [13]. Согласно другим работам, у пациенток со стрессовой инконтиненцией в пременопаузе уровень ЭР $\beta$ , напротив, намного выше, чем в группе контроля, тогда как содержание ЭР $\alpha$  примерно одинаково в обеих группах [12]. В ряде исследований показано, что баланс двух подтипов эстрогеновых рецепторов изменялся при переходе фазы пременопаузы в постменопаузу с преобладающего ЭР $\alpha$  к ЭР $\beta$ . Кроме того, плотность ЭР $\alpha$  менялась в зависимости от использования внешнего (экзогенного) эстрогена, а плотность ЭР $\beta$  — нет [14].

Противоречивость литературных данных может быть связана с тем, что экспрессию ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  определяли в разные возрастные периоды и разные фазы цикла, а известно, что количество эстрогеновых рецепторов в эстроген-зависимых тканях колеблется в течение менструального цикла.

Таблица 1

Уровни экспрессии генов стероидных рецепторов в парауретральной ткани обследованных пациенток, у. е. (медиана (25-й – 75-й квартили))

Рецепторы	Контрольная группа	Основная группа	P (критерий Манна — Уитни)
Рецептор прогестерона типа А	7,70 (4,34–34,51)	2,76 (0,39–3,91)	0,0317
Рецептор прогестерона типа В	2,29 (1,79–5,97)	30,15 (11,02–34,44)	0,0160
Рецептор эстрогена типа $\alpha$	6,75 (3,45–55,34)	2,05 (0,30–2,26)	0,0159
Рецептор эстрогена типа $\beta$	0,42 (0,34–1,81)	0,05 (0,04–0,07)	0,0357
Рецептор андрогена	3,81 (3,14–15,48)	27,70 (8,99–70,50)	0,1143



Андрогены также, несомненно, влияют на урогенитальный тракт, так как в стенке влагалища (особенно в его нижней трети), уретры и мочевого пузыря находятся их рецепторы. М. W. Söderberg и соавт. выявили тенденцию к повышению экспрессии рецептора андрогена в ткани вагинальной стенки и кардинальных связках у женщин с патологией тазовых органов, что играет важную роль в этиологии дисфункции тазового дна [15]. По нашим данным, экспрессия гена андрогенового рецептора у пациенток с недержанием мочи увеличена.

Известно, что эстрогеновые, андрогеновые и прогестероновые рецепторы контролируют собственную экспрессию и транскрипцию генов родственных рецепторов. По результатам полногеномного исследования установлено, что экспрессия 59 генов может модулироваться как прогестероновыми, так и андрогеновыми рецепторами. Экспрессия 140 генов модулируется и прогестероновыми, и эстрогеновыми рецепторами. Следовательно, изучаемые гены имеют общие транскрипционные пути и участвуют в регуляции друг друга. Проведенный нами сравнительный анализ полученных данных с помощью метода Спирмена выявил у здоровых женщин положительные корреляции между уровнями ПР-А и ПР-В ( $r = 0,90$ ;  $p = 0,037$ ), ПР-А и ЭР $\alpha$  ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,029$ ), ПР-А и ЭР $\beta$  ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,002$ ), ПР-В и ЭР $\alpha$  ( $r = 1,00$ ;  $p = 0,0001$ ), ПР-В и ЭР $\beta$  ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,042$ ). У пациенток с инконтиненцией также обнаружались корреляции между уровнями ПР-А и ПР-В ( $r = 1,00$ ;  $p < 0,0001$ ), ПР-А и ЭР $\alpha$  ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,029$ ), ПР-А и ЭР $\beta$  ( $r = 0,84$ ;  $p = 0,001$ ), ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,047$ ).

Для выяснения влияния эстриола на уровни экспрессии целевых генов мы проводили инкубацию культуры фибробластов парауретральной ткани пациенток со стрессовой инконтиненцией с разными концентрациями эстриола (рис. 1, 2).

Как видно из рисунков, эстриол дозозависимо повышал экспрессию ЭР $\alpha$  и ПР-А, а также снижал уровень мРНК ПР-В. Следовательно, местная заместительная терапия нормализует данные параметры в парауретральной ткани пациенток с инконтиненцией. Таким образом, выяснен один из молекулярных механизмов терапевтического действия эстриола.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что экспрессия рецепторов стероидных гормонов в соединительной ткани урогенитального тракта у пациенток с дисфункцией тазового дна значительно отличается от таковой у здоровых женщин, что указывает на важную роль половых стероидов в патогенезе инконтиненции.

Выявление половины из существующих в норме корреляций между экспрессией генов стероидных рецепторов у пациенток основной группы свидетельствует о сохранении по крайней мере части механизмов ауто- и гетерорецепторной регуляции, следовательно, можно прогнозировать успех

Рис. 1. Влияние эстриола на экспрессию генов рецепторов прогестерона типов А (ПР-А) и В (ПР-В) в культуре фиброцитов из парауретральной ткани пациенток с инконтиненцией. Концентрации эстриола: 1–0, 2– $2 \times 10^{-8}$  М, 3– $2 \times 10^{-7}$  М, 4– $2 \times 10^{-6}$  М, 5– $10^{-5}$  М, 6– $10^{-4}$  М.

\* Отличие от исходного значения (точка 1) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ )

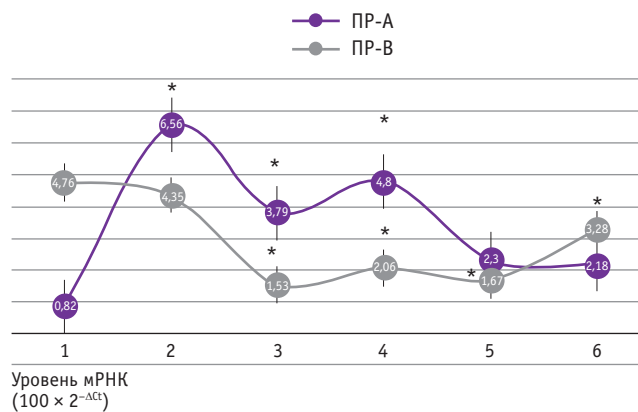
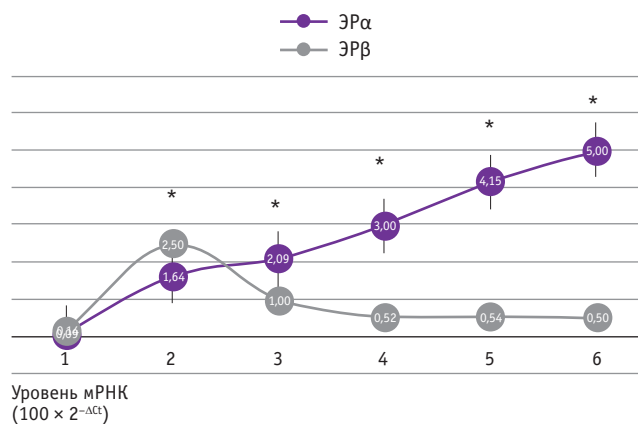


Рис. 2. Влияние эстриола на экспрессию генов рецепторов эстрогена типов  $\alpha$  (ЭР $\alpha$ ) и  $\beta$  (ЭР $\beta$ ) в парауретральной ткани пациенток с инконтиненцией. Концентрации эстриола: 1–0, 2– $2 \times 10^{-8}$  М, 3– $2 \times 10^{-7}$  М, 4– $2 \times 10^{-6}$  М, 5– $10^{-5}$  М, 6– $10^{-4}$  М.

\* Отличие от исходного значения (точка 1) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ )



использования лигандов рецепторов половых стероидов в качестве компонентов терапии инконтиненции.

Эстриол способствует восстановлению нарушенного стероид-рецепторного профиля фиброцитов парауретральной ткани пациенток с инконтиненцией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Макаров О. В., Сметник В. П., Доброхотова Ю. Э. Синдром постгистерэктомии. М.: Чертановская типография; 2000. 267 с. [Makarov O. V., Smetnik V. P., Dobrokhotova Yu. E. Sindrom postgisterektomii. M.: Chertanovskaya tipografiya; 2000. 267 s. (in Russian)]
- Балан В. Е., Есефидзе З. Т., Гаджиева З. К. Заместительная гормонотерапия урогенитальных расстройств. Consilium Medicum. 2001; 7: 4–7. [Balan V. E., Esefidze Z. T., Gadzhieva Z. K.

- Zamestitel'naya gormonoterapiya urogenital'nykh rasstroistv. Consilium Medicum. 2001; 7: 4–7. (in Russian)]
- Lukacz E. S., Santiago-Lastra Y., Albo M. E., Brubaker L. Urinary incontinence in women: a review. J. Am. Med. Ass. 2017; 318(16): 1592–604.
- Балан В. Е., Ковалева Л. Ф. Гормоны и урогенитальный тракт В кн.: Роговская С. И., Липова Е. В., ред. Шеика матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. М: StatusPraesens; 2015: 741–77. [Balan V. E.,

- Kovaleva L. F. Gormony i urogenital'nyi trakt V kn.: Rogovskaya S. I., Lipova E. V., red. Sheika matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrektsiya. M: StatusPraesens; 2015: 741–77. (in Russian)]
5. Вишневский А. Г., Андреев Е. М., Трейвиш А. И. Перспективы развития России: роль демографического фактора. Аналит. вестн. Совета Федерации РФ. 2003; 202(3): 64–71. [Vishnevskii A. G., Andreev E. M., Treivish A. I. Perspektivy razvitiya Ros-sii: rol' demograficheskogo faktora. Analit. vestn. Soveta Federatsii RF. 2003; 202(3): 64–71. (in Russian)]
  6. Zhu L., Lang J., Wang H., Han S., Huang J. The prevalence of and potential risk factors for female urinary incontinence in Beijing, China. Menopause. 2008; 15(3): 566–9.
  7. Балан В. Е., Амирова Ж. И., Ковалева Л. А., Краснопольская И. В., Ермакова Е. И. Особенности нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. Рос. вестн. акушера гинеколога. 2015; 3: 29–33. [Balan V. E., Amirova Zh. I., Kovaleva L. A., Krasnopol'skaya I. V., Ermakova E. I. Osobennosti narushenii mocheispuskaniya u zhenshchin v klimakterii. Ros. vestn. akushera ginekologa. 2015; 3: 29–33. (in Russian)]
  8. Манагадзе Л. Г., Лопаткин Н. А., Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Даренков С. П., Турманидзе Н. Л. и др. Оперативная урология: классика и новации. М.: Медицина; 2003. 740 с. [Managadze L. G., Lopatkin N. A., Loran O. B., Pushkar' D. Yu., Darenkov S. P., Turmanidze N. L. i dr. Operativnaya urologiya: klassika i novatsii. M.: Meditsina; 2003. 740 s. (in Russian)]
  9. Аляев Ю. Г., Григорян В. А., Гаджиева З. К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра; 2006. 208 с. [Alyayev Yu. G., Grigoryan V. A., Gadzhieva Z. K. Rasstroystva mocheispuskaniya. M.: Litterra; 2006. 208 s. (in Russian)]
  10. Gadkar-Sable S., Shah C., Rosario G., Sachdeva G., Puri C. Progesterone receptors: various forms and functions in reproductive tissues. Front. Biosci. 2005; 10: 2118–30.
  11. Сергеев П. В., Ткачева Н. Ю., Карева Е. Н., Высоцкий М. М. Прогестерон: рецепторный механизм действия в норме и при опухолевом росте. Акушерство и гинекология. 1994; 5: 6–9. [Sergeev P. V., Tkacheva N. Yu., Kareva E. N. Vysotskii M. M. Progesteron: retseptornyi mekhanizm deistviya v norme i pri opukholevom roste. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; 5: 6–9. (in Russian)]
  12. Söderberg M. W., Johansson B., Masironi B., Byström B., Falconer C., Sahlin L. et al. Pelvic floor sex steroid hormone receptors, distribution and expression in pre- and postmenopausal stress urinary incontinent women. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2007; 86(11): 1377–84.
  13. Xie Z., Shi H., Zhou C., Dong M., Hong L., Jin H. Alterations of estrogen receptor-alpha and -beta in the anterior vaginal wall of women with urinary incontinence. Eur. J. Obstet., Gynecol. Reprod. Biol. 2007; 134(2): 254–8.
  14. Stenberg A., Heimer G., Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. Maturitas. 1995; 22(suppl.): S17–20.
  15. Söderberg M. W., Byström B., Hammarström M., Malmström A., Ekman-Ordeberg G. Decreased gene expression of fibrillin-1 in stress urinary incontinence. NeuroUrol. Urodynam. 2010; 29(3): 476–81. **D**

Библиографическая ссылка:

Краснопольская И. В., Карева Е. Н., Тихонов Д. А. Экспрессия рецепторов половых стероидов в парауретральной ткани пациенток с дисфункцией тазового дна // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 75–79.

Citation format for this article:

Krasnopol'skaya I. V., Kareva E. N., Tikhonov D. A. Sex Steroid Receptor Expression in the Paraurethral Tissue of Pelvic Floor Dysfunction Patients. Doctor.Ru. 2018; 2(146): 75–79.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

в/в	— внутривенно	MPT	— магнитно-резонансная томография,
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека		магнитно-резонансная томограмма
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная
ВПЧ	— вирус папилломы человека		томография
ДИ	— доверительный интервал	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ИЛ	— интерлейкин	УЗИ	— ультразвуковое исследование
КТ	— компьютерная томография,		
	компьютерная томограмма		

## Безопасность менопаузальной гормональной терапии: новые данные и рекомендации

**К**лимактерический синдром — совокупность изменений, связанных с прогрессирующим дефицитом половых гормонов в период климактерия. Приливы жара или озноба — самые распространенные его симптомы. Они беспокоят около 75% женщин в перименопаузе. Большинство испытывает приливы около двух лет, однако часто женщины страдают от них более 10 лет. Вазомоторные симптомы вызывают физические и психосоциальные затруднения и являются одними из основных причин, по которым женщины обращаются за врачебной помощью при менопаузе.

Роль гинеколога в поддержке женщин с климактерическими симптомами огромна — 75% пациенток отмечают положительное влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Цель МГТ — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимально оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны улучшить общее состояние больных, качество их жизни, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений.

Одним из главных барьеров к применению МГТ сами врачи считают отсутствие четких представлений о «правильном» назначении и безопасности препаратов. Однако основные риски МГТ связаны с назначением неоптимальных препаратов и наличием противопоказаний. В 2016–2017 гг. вышли обновленные рекомендации ведущих мировых организаций по менопаузе International Menopause Society, North American Menopause Society, Российского общества акушеров-гинекологов, в которых подчеркнуто, что на сегодня МГТ — «золотой стандарт» лечения климактерических симптомов с высоким профилем безопасности.

Согласно этим рекомендациям, для МГТ используют только аналоги натуральных эстрогенов, а потому профиль безопасности препарата определяется исключительно гестагеном. Разные прогестагены, кроме собственной, обладают разной активностью по отношению к другим рецепторам (обычно с этим связаны побочные эффекты):

- глюкокортикоидная активность (прогестерон, медроксипрогестерона ацетат) нарушает углеводную активность, повышает массу тела, приводит к артериальной гипертензии;
- антиандрогенная активность (дроспиренон) усиливает и без того имеющийся андрогенный дефицит;

- эстрогенная активность (норэтистерон) может усиливать гиперэстрогению в перименопаузе, способствовать возникновению гиперпластических эстроген-зависимых процессов.

В связи с этим для МГТ предпочтительны полусинтетические прогестагены — микронизированный прогестерон и дидрогестерон. При этом биодоступность микронизированного прогестерона при пероральном либо трансдермальном применении низкая, поэтому именно дидрогестерон оптимален для пероральной МГТ.

В ранних исследованиях по МГТ было много указаний на небезопасность гормональной терапии. Это связано с использованием синтетических гестагенов, а также поздним началом МГТ. Только что опубликованные результаты крупного многоцентрового исследования Women's Health Initiative показали, что курс МГТ при старте терапии до возраста 60 лет в сравнении с плацебо не сопровождался ростом общей смертности и не повышал смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

В данном исследовании участвовал один синтетический гестаген — медроксипрогестерона ацетат, который сегодня редко используется при МГТ ввиду появления более безопасных гестагенов. Кроме того, средний возраст участниц на момент начала исследования превышал 60 лет. Тем более ценны результаты: даже в этом случае получены убедительные данные по безопасности.

В то же время наиболее выраженные климактерические симптомы возникают в период перименопаузы. Появляющиеся новые сведения о раннем назначении современных препаратов в перименопаузе свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности: купируются вазомоторные симптомы, улучшается сон, предотвращается кальцификация артерий и уменьшается индекс атерогенности липидов крови, имеет тенденцию к снижению общая смертность на фоне нейтрального или очень небольшого повышения риска тромбозов.

Сегодня в России, как и во многих странах мира, представлена широкая линейка препаратов с эстрадиолом и дидрогестероном, которые позволяют вести женщину на протяжении всего климактерического периода, лишь титруя дозу до необходимой.

*По материалам отечественных и зарубежных публикаций*

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РОАГ. М.; 2016. 45 с. [Менопауза i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii ROAG. M.; 2016. 45 s. (in Russian)]
2. Baber R. J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109–50.
3. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728–53.
4. Manson J. E., Aragaki A. K., Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L., LaCroix A. Z. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017; 318(10): 927–38.
5. Stevenson J. C., Panay N., Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas*. 2013; 76(1): 10–21.
6. Bergeron C., Nogales F. F., Rechberger T., Tatarchuk T., Zipfel L. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17β-oestradiol and 2,5 mg dydrogesterone: Protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. 2010; 66(2): 201–5.
7. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Манухин И. Б., ред. Гинекология: национальное руководство под ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. [Savel'eva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinskii V. E., Manukhin I. B., red. Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo pod red. M.: GEOTAR-Media; 2017. 1008 s. (in Russian)]
8. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby .A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 1: CD004143.
9. Leeangkoonsathian E., Pantasri T., Chaovitsitree S., Morakot N. The effect of different progestogens on sleep in postmenopausal women: a randomized trial. *Gynecol. Endocrinol*. 2017; 33(12): 933–6. ■